

UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPUS LEÓN

**“Asociación de las características fenotípicas de *Escherichia coli* con la
recurrencia de infecciones de vías urinarias.”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTA**

Arturo Reyes Gualito

DIRECTOR

Dr. Alejandro E. Macías H.

CODIRECTOR

Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales

TUTORAS

Dra. María de Lourdes Reyes Escogido

Dra. Claudia Leticia Mendoza Macías

León, Guanajuato. Febrero/2021



Universidad
de Guanajuato

Dra. Claudia Leticia Mendoza Macías
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Presidente** del examen para obtener el grado de **Maestra en Investigación Clínica** que sustentará el C. **Arturo Reyes Gualito**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de las características fenotípicas de Escherichia coli con la recurrencia de infección de vías urinarias"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo con el Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 09 de febrero de 2021
La Secretaria Académica de la División

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Sí procede la realización del examen de titulación

Firma: _____

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



Universidad
Guanajuato

Dra. Maria de Lourdes Reyes Escogido
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Secretario** del examen para obtener el grado de **Maestra en Investigación Clínica** que sustentará el C. **Arturo Reyes Gualito**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de las características fenotípicas de Escherichia coli con la recurrencia de infección de vías urinarias"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo con el Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

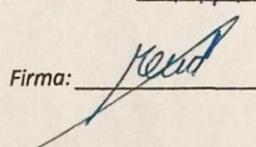
Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 09 de febrero de 2021
La Secretaria Académica de la División

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: APROBADO

Firma: 

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Vocal** del examen para obtener el grado de **Maestra en Investigación Clínica** que sustentará el C. **Arturo Reyes Gualito**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **“Asociación de las características fenotípicas de Escherichia coli con la recurrencia de infección de vías urinarias”**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo con el Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 09 de febrero de 2021
La Secretaria Académica de la División

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es:

Aprobado

Firma:

[Firma manuscrita]

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN

Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



Universidad
Guanajuato

Dr. Alejandro E. Macías Hernández
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Vocal Suplente** del examen para obtener el grado de **Maestra en Investigación Clínica** que sustentará el C. **Arturo Reyes Gualito**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de las características fenotípicas de Escherichia coli con la recurrencia de infección de vías urinarias"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo con el Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

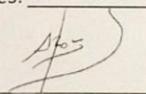
Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 09 de febrero de 2021
La Secretaria Académica de la División

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: APROBATORIO

Firma: 

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657

Agradecimientos Institucionales

A las siguientes instituciones por permitir la realización del presente trabajo de investigación: la Universidad de Guanajuato, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico con el número de CVU **958598**, al Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío y al laboratorio Análisis Clínicos de León.

Agradecimientos personales

A mi esposa Alejandra por siempre apoyarme en todos mis proyectos.

A mis padres por su apoyo e inspiración.

A los miembros del comité tutorial Dr. Alejandro Macías, Dr. José Antonio Álvarez Canales, Dra. Lourdes Reyes y Dra. Claudia Mendoza por sus consejos y enseñanzas.

A los químicos QFB. Luis Raúl Rivera (Gigio) y QFB. Gerardo Medina. Sin su apoyo y compañía esto no hubiera sido posible.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
I. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Generalidades.....	4
1.2 Clasificación de las IVU.....	4
1.3 Importancia de la IVU en pacientes de trasplante renal.....	4
1.4 Importancia de la IVU en pacientes oncohematológicos.....	4
1.5 La recurrencia de IVU.....	5
1.6 La filamentación bacteriana.....	5
1.6.1 Factores que influyen en la filamentación bacteriana.....	6
1.6.1.1 Interacción con el sistema inmune del hospedero.....	6
1.6.1.2 Factores asociados a la orina del paciente.....	6
1.6.1.3 Interacción de la bacteria con la terapia antimicrobiana.....	6
1.6.2 Importancia del proceso de filamentación bacteriana.....	7
1.7 La producción de biofilm.....	7
1.8 La sobreproducción de material capsular.....	8
1.8.1 Factores que estimulan la producción de EPS.....	8
1.8.2 Importancia de la producción de EPS.....	9
1.9 Contexto actual de las IVU.....	10
II. JUSTIFICACIÓN.....	11
III. OBJETIVOS.....	12
3.1 Pregunta de investigación.....	12
3.2 Hipótesis nula.....	12
3.3 Hipótesis alterna.....	12
3.4 Objetivo general.....	12
3.5 Objetivos particulares.....	12
3.6 Objetivos secundarios.....	12
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
4.1 Tipo del estudio.....	13
4.2 Diseño del estudio.....	13
4.3 Universo.....	13
4.4 Población.....	13
4.5 Muestra.....	13

4.6 Definiciones de caso y control.....	13
4.6.1 Caso.....	13
4.6.2 Control.....	13
4.7 Cálculo del tamaño de muestra.....	13
4.8 Variables de estudio.....	15
4.9 Métodos microbiológicos.....	18
4.9.1 Análisis de los aislados de urocultivo.....	18
4.9.2 Tinción de Gram.....	18
4.9.3 Análisis de la muestra con software de imagen.....	19
4.9.4 Identificación del agente etiológico.....	19
4.9.5 Clasificación del morfotipo colonial.....	20
4.10 Revisión del expediente.....	20
4.11 Registro de los datos.....	20
4.12 Determinación cuantitativa de la producción de biofilm.....	20
4.13 Prueba de concordancia.....	21
4.14 Análisis estadístico de los resultados.....	21
V. ASPECTOS ÉTICOS.....	22
VI. RESULTADOS.....	23
6.1 Análisis descriptivo general de la muestra.....	23
6.2 Análisis de la filamentación.....	25
6.2.1 Análisis general de la filamentación.....	25
6.2.2 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de pacientes de trasplante renal.....	26
6.2.3 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de pacientes oncohematológicos.....	27
6.2.4 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de pacientes de otros diagnósticos.....	27
6.2.5 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de los pacientes masculinos.....	29
6.2.6 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de los pacientes femeninos.....	31
6.3 Análisis de la mucosidad.....	33
6.3.1 Análisis general de la mucosidad.....	33
6.3.2 Análisis de la mucosidad en aislados provenientes de pacientes de trasplante renal.....	36

6.3.3	Análisis de la mucosidad en aislados provenientes de pacientes oncohematológicos.....	38
6.3.4	Análisis de la mucosidad en aislados provenientes de pacientes de otros diagnósticos.....	39
6.3.5	Análisis de la mucosidad en aislados provenientes de los pacientes masculinos.....	41
6.3.6	Análisis de la mucosidad en aislados provenientes de los pacientes femeninos.....	42
6.4	Análisis de la persistencia previa de IVU.....	44
6.4.1	Análisis general de la persistencia previa de IVU.....	44
6.4.2	Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes de trasplante renal.....	45
6.4.3	Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes oncohematológicos.....	45
6.4.4	Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes de otros diagnósticos.....	45
6.5	Análisis de la persistencia posterior de IVU.....	46
6.5.1	Análisis general de la persistencia posterior de IVU.....	46
6.5.2	Análisis de la persistencia posterior de IVU en pacientes de trasplante renal.....	47
6.5.3	Análisis de la persistencia posterior de IVU en pacientes oncohematológicos.....	47
6.5.4	Análisis de la persistencia posterior de IVU en pacientes de otros diagnósticos.....	47
6.6	Análisis en los pacientes de trasplante renal.....	48
6.7	Análisis en los pacientes oncohematológicos.....	50
6.8	Análisis en los pacientes de otros diagnósticos.....	52
6.9	Análisis de la muestra por sexo.....	54
6.9.1	Análisis general por sexo.....	54
6.9.2	Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes masculinos.....	55
6.9.3	Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes femeninos.....	57
6.9.4	Análisis de la resistencia por sexo.....	58
6.10	Análisis de la resistencia a antimicrobianos.....	59
6.10.1	Análisis de la resistencia a antimicrobianos en los aislados provenientes de pacientes con persistencia de infección previa.....	59
6.10.2	Análisis de la resistencia a antimicrobianos en los aislados provenientes de pacientes con persistencia de infección posterior.....	59
6.10.3	Análisis de los pacientes con aislados resistentes a Ciprofloxacino.....	59
6.10.4	Análisis de los pacientes con aislados resistentes a Levofloxacino.....	60
6.10.5	Análisis de los pacientes con aislados resistentes a Fosfomicina.....	60
6.10.6	Análisis de los pacientes con aislados resistentes a Amoxicilina/Ácido Clavulánico.....	60

6.11	Análisis de la β -hemólisis.....	61
6.12	Análisis de la producción de biofilm.....	61
6.12.1	Análisis de la producción de biofilm como variable dicotómica.....	61
6.12.2	Análisis de la producción de biofilm como variable ordinal.....	62
6.12.3	Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes femeninos.....	62
6.12.4	Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes masculinos.....	62
6.12.5	Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal.....	62
6.12.6	Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes oncohematológicos.....	63
6.12.7	Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes de otros diagnósticos.....	63
VII.	DISCUSIÓN.....	64
7.1	Filamentación.....	64
7.1.1	Asociación con la persistencia de IVU.....	64
7.2	Mucosidad.....	71
7.2.1	Asociación con la persistencia de IVU.....	71
7.2.2	Asociación de la mucosidad con la producción de BLEE y la filamentación.....	72
7.2.3	Diferencias de la mucosidad por edades.....	73
7.3	Otras variables asociadas a la persistencia de infección previa.....	73
7.4	Producción de biofilm.....	74
7.5	Limitaciones y sesgos del estudio.....	77
7.5.1	Limitaciones y sesgos del análisis de la filamentación.....	76
7.5.2	Limitaciones y sesgos del análisis de la mucosidad.....	78
7.5.3	Limitaciones y sesgos del análisis de la producción de biofilm.....	79
VII.	CONCLUSIONES.....	80
8.1	Filamentación.....	80
8.2	Mucosidad.....	80
8.3	Producción de biofilm.....	81
IX.	PERSPECTIVAS.....	82
9.1	Perspectivas de la filamentación.....	82
9.2	Perspectivas de la mucosidad.....	82
9.3	Perspectivas de la producción de biofilm.....	82

X. BIBLIOGRAFÍA.....	83
Anexo 1. Carta de compromiso de confidencialidad.....	90
Anexo 2. Tabla de abreviaturas.....	92

RESUMEN

Las IVU son uno de los tipos de infecciones más comunes en el ambiente hospitalario y la comunidad. Así mismo, cobran especial importancia en los pacientes inmunocomprometidos, ya que pueden ser la vía de entrada de complicaciones infecciosas más serias. Una de las complicaciones más comunes de las IVU es la aparición de persistencia (episodios frecuentes causados por el mismo agente etiológico). El presente estudio analiza las posibles asociaciones de esta complicación con ciertas características fenotípicas de *Escherichia coli* (causante de alrededor del 85% de las IVU a nivel mundial). Dichas características son la observación de morfología celular filamentada, el fenotipo colonial mucoide y la capacidad de generar biofilm.

Se realizó un estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo de casos y controles, donde los casos fueron los aislados de *E. coli* provenientes de urocultivos de pacientes del HRAEB que presentaran estas características fenotípicas; los controles fueron los aislados de *E. coli* provenientes de urocultivos que no presentaran dichas características.

Se encontró asociación entre la observación de morfología celular filamentada con la persistencia de IVU previa al aislamiento; esta asociación fue más significativa al analizar exclusivamente a los pacientes del sexo masculino. Respecto al fenotipo colonial mucoide, no se encontró asociación entre esta característica y la persistencia de IVU; sin embargo, se encontró asociación entre esta característica y ciertos fenotipos de resistencia a agentes antimicrobianos. En cuanto a la producción de biofilm, no se encontró asociación entre esta característica y la persistencia de IVU.

Es remarcable la utilidad clínica de estos hallazgos: la asociación entre filamentación y persistencia de IVU puede ayudar al personal clínico para evaluar la utilidad de estrategias novedosas basadas en la erradicación de los reservorios intracelulares o distintos esquemas de administración de fármacos cuya concentración en orina coincida con el momento de presencia bacteriana en el lumen vesical. Por otro lado, la asociación entre fenotipo colonial mucoide y resistencia podría tener utilidad diagnóstica para orientar de manera temprana la elección de terapia empírica. Sin embargo, es necesario nuevos estudios para explorar al máximo estos hallazgos.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son una causa frecuente de morbilidad en personas de cualquier sexo y edad. (1) *Escherichia coli* es el agente etiológico predominante; además es responsable por al menos el 85% de las infecciones urinarias adquiridas tanto en la comunidad como el ambiente hospitalario.(2)

Por otro lado, las IVU representan aproximadamente el 40% de las infecciones adquiridas en el medio hospitalario. Se asocian significativamente con morbilidad y mortalidad e implicaciones financieras substanciales. La presencia de un catéter urinario es el principal factor de riesgo, toda vez que se asocia hasta con el 80% de estas infecciones.(3)

1.2 Clasificación de las IVU

Las IVU se clasifican clínicamente en no complicadas y complicadas. Las infecciones no complicadas afectan típicamente a individuos sanos del sexo femenino que no presentan anormalidades urinarias estructurales o neurológicas. Por otro lado, las IVU complicadas son infecciones que se asocian con factores que comprometen el tracto urinario o las defensas del hospedero; entre los cuales se incluyen: obstrucción urinaria, retención urinaria causada por problemas neurológicos, inmunosupresión, falla renal, trasplante renal, embarazo y la presencia de cuerpos extraños en las vías urinarias, como cálculos, catéteres y otros dispositivos.(4)

Sin embargo, existen dos poblaciones de pacientes donde las IVU, además de ser complicadas, cobran mayor importancia: los pacientes receptores de trasplantes renales y los pacientes con padecimientos oncohematológicos.

1.3 Importancia de la IVU en pacientes de trasplante renal

La IVU es la complicación infecciosa más frecuente en los trasplantados renales, con una incidencia que varía entre el 25 y el 75% según los estudios debido a diferencias en la definición, criterios diagnósticos, diseño de los estudios y tiempo de seguimiento.(5) La recurrencia de IVU posterior al trasplante renal puede contribuir a un aumento de la morbilidad y puede estar asociada con la pérdida del injerto y la mortalidad.(6) Los pacientes con trasplante renal son particularmente susceptibles a infecciones por enterobacterias que producen β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), de las cuales *E.coli* y *K. pneumoniae* son las más frecuentes. (7)

1.4 Importancia de las IVU en pacientes oncohematológicos

La incidencia de colonización e infección con enterobacterias productoras de BLEE parece ser particularmente alta en pacientes con cáncer y neutropenia. El uso de agentes citotóxicos en estos pacientes resulta en una disfunción de la mucosa como barrera. En consecuencia, las bacterias de la microbiota gastrointestinal aumentan su capacidad de

penetrar la mucosa alterada. (8) Así mismo, la uropatía obstructiva es común en pacientes con tumores sólidos y la estasis urinaria resultante puede llevar a la colonización bacteriana. Esto puede progresar al desarrollo de urosepsis e infecciones complicadas del tracto urinario. (9)

Por otro lado, las drogas citotóxicas (base del tratamiento para pacientes con enfermedades oncohematológicas malignas) generan, entre sus numerosos efectos secundarios, neutropenia en el paciente. Esto incrementa el riesgo de adquirir serias infecciones bacterianas. Entre ellas una de las más comunes y que puede ser el inicio de infecciones más serias y peligrosas es la IVU. (10)

Uno de los principales problemas de las IVU es la aparición de episodios consecuentes de infecciones a pesar de que el paciente recibió tratamiento. A esto se le conoce como recurrencia o repetición de IVU.

1.5 La recurrencia de IVU

Las cepas de *E. coli* tienen varios factores de virulencia que incrementan sus habilidades para colonizar y persistir en el tracto urogenital. Estas bacterias pueden llevar a infecciones recurrentes, denominadas **reinfecciones** cuando está involucrada una cepa distinta causante de la infección original y **recáidas** cuando son causadas por la misma cepa que provocó la infección original. (11) Entre los factores históricos que se asocian a la recurrencia se encuentran mantener relaciones sexuales, uso de productos espermicidas, tener una IVU a edad temprana y tener un historial materno de IVU recurrentes. (12)

Sin embargo, existe evidencia reciente de la importancia que tienen ciertos factores bacterianos para generar recurrencia en las IVU. Entre la gran variedad de estos factores, el presente estudio seleccionó tres para su análisis: el cambio morfológico conocido como **filamentación bacteriana**, la sobreexpresión del material capsular bacteriano conocido como **mucosidad colonial**, y la generación de comunidades bacterianas asociadas en una matriz polimérica conocida como **producción de biofilm**.

1.6 La filamentación bacteriana

Existe evidencia reciente de que, durante la cistitis aguda, *E. coli* evade las defensas del hospedero e invade las células de la superficie de la vejiga, donde se reproduce rápidamente para formar comunidades bacterianas intracelulares (CBI). En los estados tardíos de este ciclo de vida, bacterias en forma bacilar y filamentosa se desprenden de las comunidades y fluyen para colonizar el epitelio cercano e iniciar generaciones subsiguientes de CBI para establecer eventualmente un reservorio intracelular inactivo. (13)

Esta morfología filamentosa ayuda a la bacteria a evitar ser atacada por neutrófilos y le permite re-invadir el epitelio de la vejiga. Sin embargo, no logra evitar otra defensa natural del hospedero que es la exfoliación de las capas superficiales de dicho epitelio, lo cual provoca que tanto las células invadidas como las bacterias (tanto en morfología bacilar como filamentosa) sean expulsadas en la orina. (2) Además, se observaron formas filamentosas no sólo de *E. coli*, también de *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* y *P. mirabilis* en orina más el doble de frecuente que otras etapas del ciclo intracelular, indicando que esta

plasticidad morfológica se manifiesta comúnmente durante las infecciones del tracto urinario humano.(14)

1.6.1 Factores que influyen en la filamentación bacteriana

La literatura señala una variedad de factores (15) que influyen en el cambio morfológico que sufren las bacterias al suprimir el proceso de septado durante la división celular, lo cual da lugar a esta morfología característica. A continuación, se describen algunos de los más importantes.

1.6.1.1 Interacción con el sistema inmune del hospedero

Estudios de microscopía de fluorescencia en vejigas de ratones infectados sugieren que los leucocitos que se infiltran en la vejiga fagocitan de manera efectiva las formas bacilares de *E. coli*, pero no a las formas filamentosas. Más aún, la filamentación no se observó en cepas de ratones deficientes de la transducción de señal del receptor tipo Toll 4, indicando que esta filamentación ocurre en respuesta a la activación de los efectores de la inmunidad innata del hospedero. (14)

1.6.1.2 Factores asociados a la orina del paciente

En contraste con el factor descrito anteriormente, otro artículo señala que, la interacción con el sistema inmunológico es un factor mayoritario para la filamentación, también existen dos factores que influyen: la presencia de efectores no identificados en la orina y la fuerza hidrodinámica del flujo de esta. (16) Sin embargo, estos factores sólo han sido identificados en modelos *in vitro* con modelos de cámaras de flujo hidrodinámico.

1.6.1.3 Interacción de la bacteria con la terapia antimicrobiana

Por otro lado, se han observado bacterias filamentosas en respuesta a tratamientos con distintos antimicrobianos β -lactámicos, en particular con cefalosporinas aminotiazolicas como el ceftibuten. (17) En la presencia de este antimicrobiano en concentraciones de cuatro veces la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), se observó elongación de la morfología de dos cepas de *E. coli* productoras de BLEE. La filamentación se observó una hora después de la exposición al ceftibuten, tanto en caldo de cultivo como en orina. Sin embargo, cabe destacar que la exposición a trimetoprim o ciprofloxacino no mostró cambios morfológicos en comparación a bacterias no expuestas. Por otro lado, la filamentación de estos aislados se asoció con un incremento en la liberación de endotoxinas de la bacteria, las cuales pueden alterar las respuestas del hospedero en el epitelio renal y los leucocitos polimorfonucleares. (17)

Además, la formación de filamentos se observó como una respuesta durante el crecimiento inicial en *E. coli*, al ser los aislados expuestos a cefotaxima. Los filamentos se observaron tanto en la fase *lag* como al inicio de la fase logarítmica de crecimiento, y a medida que avanzó la etapa logarítmica, las células comenzaron a recuperar su tamaño normal. Por lo tanto, se concluyó que la filamentación está restringida a ciertas fases del crecimiento y ocurre como una respuesta inicial al tratamiento con cefotaxima. (18)

1.6.2 Importancia del proceso de filamentación bacteriano

La filamentación también se ha asociado con un incremento en la variabilidad genética y mutaciones puntuales que llevan a generar resistencia a los antimicrobianos. (19)

Se ha descrito que la aparición de morfologías filamentosas se encuentra asociada a la mutagénesis y generación de subpoblaciones resistentes a diversos antimicrobianos en *E. coli*. Cabe remarcar que el bloquear la generación de estas morfologías causó una reducción notable en la mutagénesis de esta bacteria. (20)

Sin embargo, todos estos factores solamente se han estudiado *in vitro* con modelos de cultivos celulares (17) o cultivos bacterianos (18,19) y no se han estudiado en condiciones *ex vivo*.

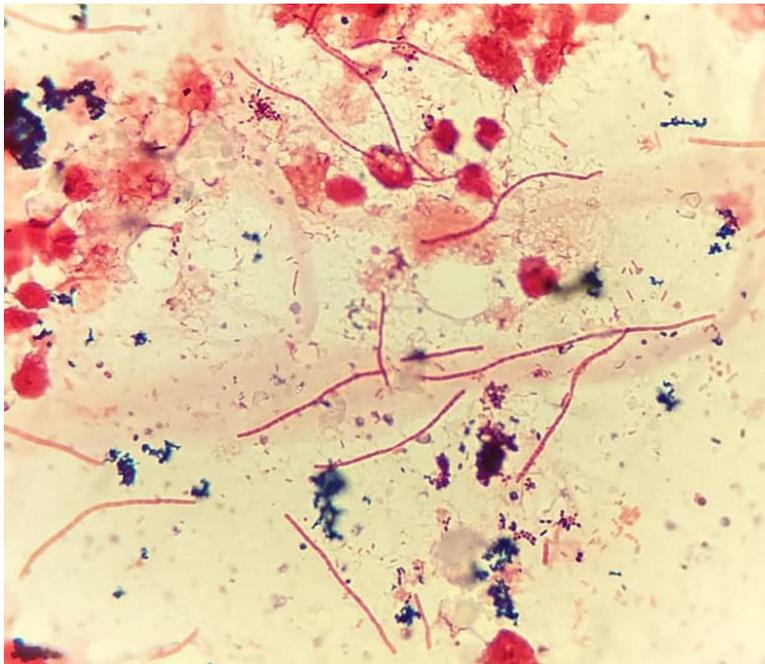


Fig.1 Filamentación bacteriana de *Escherichia coli* en una muestra de orina.

1.7 La producción de biofilm

La formación de biofilm también se debe considerar como otro determinante patogénico en la persistencia de las IVU, ya que le permite a la bacteria persistir durante un largo tiempo en el tracto genito-urinario y de que interfiere con la erradicación bacteriana mediante terapia antimicrobiana.(21) El biofilm se define como comunidades de células adheridas a una matriz extracelular polimérica producida por ellas mismas, la cual es el resultado de un complejo proceso de señalización y comunicación intercelular, regulado por un sistema llamado *quorum sensing* (QS).(22)

E. coli es una de las bacterias formadoras de biofilm que más frecuentemente causa infecciones; de hecho, la adherencia y formación de biofilm es una etapa crucial para la colonización de la vejiga de este microorganismo. En un estudio se observó que los aislados que formaron biofilm *in vitro* presentaron una frecuencia significativamente más alta de

expresión de la fimbria tipo-1, necesaria para la adhesión e invasión del urotelio, lo que demostró que **las cepas de *E. coli* que causan infecciones recurrentes tienen una capacidad significativamente más grande para formar biofilm en condiciones *in vitro*.** (23)

Se han realizado estudios previos de caracterización de *E. coli* donde se investigó la presencia de genes asociados a la producción de biofilm y la detección de fenotipos relacionados con dicha producción. Una de las características evaluadas fue la diferencia en la morfología colonial en agar rojo Congo, donde se detectaron tres distintos morfotipos asociados a presencia de curli, producción de celulosa o ambas, que a su vez están relacionadas a la producción de biofilm. Sin embargo, los datos obtenidos en este estudio indican que la presencia o ausencia de un genotipo o fenotipo no pueden explicar las diferencias observadas entre la formación de biofilm de diferentes patotipos de *E. coli*. De cualquier manera, dichos hallazgos resaltan el hecho de que los factores que promueven el biofilm en cepas no patogénicas no necesariamente reflejan su impacto en aislados clínicos. (12)

1.8 La sobreproducción de material capsular

Los fenotipos altamente mucosos en *E. coli* son resultado de una producción substancial de exopolisacárido (EPS). Aunque estas características (denominadas colonias hiper mucoides, mucoviscosas o hiper mucoviscosas) son identificadas típicamente en las especies de *Klebsiella*, algunas cepas excepcionales de *E. coli* han sido descritas y asociadas con mutaciones particulares. (24)

Estudios previos también muestran que las moléculas expresadas en la superficie celular bacteriana influyen sobre las interacciones fisicoquímicas entre la bacteria y los sustratos a los que se adhiere durante la infección. La unión específica de la bacteria a los sustratos está mediada por moléculas poliméricas en la superficie celular, entre las cuales se encuentran los polisacáridos capsulares. (25)

El EPS se compone de fucosa, galactosa, glucosa, ácido colánico y ácido glucorónico, los cuales representan aproximadamente el 90% del peso total. En un estudio, cuando se cultivó *E. coli* O157:H7 en condiciones que favorecen la expresión de EPS, 67% de las cepas produjeron colonias visiblemente mucosas. Al examinar los efectos de las condiciones de cultivo se determinó que el polisacárido se produce mejor a temperatura ambiente y de manera aeróbica. (25)

1.8.1 Factores que estimulan la producción de EPS

Los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* producen de manera constitutiva cantidades pequeñas de EPS. Cuando las células se enfrentan a shock osmótico, deshidratación o desestabilización de la membrana externa, la producción de este material capsular se incrementa de manera importante. Debido a esto, su síntesis parece ser un mecanismo de supervivencia para células dañadas. (26)

La mayoría de los antibióticos no inducen la síntesis de EPS, lo cual indica que su producción no es simplemente el resultado de una respuesta general al estrés de la muerte celular. Un ejemplo de esto es que los antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas o ADN no inducen la producción de EPS. (26)

En contraste, la colistina, al ser un agente que tiene como mecanismo de acción la destrucción de la membrana citoplásmica, es uno de los inductores de producción de EPS más fuertes. Además de la colistina, los únicos otros agentes documentados en la literatura como inductores de esta expresión son algunos β -lactámicos selectos, cuyo mecanismo de acción es inhibir las etapas finales de síntesis del peptidoglicano de la pared celular. Algunos de estos agentes incluyen a la carbenicilina, cefotetan, cefaloridina, cefalotina y ticarcilina, mientras que otros, como la ampicilina, ceftazidima, ceftriaxona, oxacilina y penicilina G no inducen esta expresión. Este hecho refuerza la hipótesis de que la sobreproducción de EPS no es una respuesta generalizada a la inhibición de la síntesis de peptidoglicano. (26)

1.8.2 Importancia de la producción de EPS

Es de especial atención la identificación de los fenotipos mucosos, ya que el incremento en los niveles de producción de EPS puede exacerbar la maduración de biofilms prevalentes en catéteres, tubos endotraqueales, implantes, etc. (26) debido a que este producto es requerido para establecer la compleja arquitectura tridimensional del biofilm. (27)

También existe evidencia que demuestra que los altos niveles de expresión de EPS se correlacionan con una fuerte habilidad de adherencia. (25) Otro estudio sugiere que la formación de estructuras similares al biofilm puede depender fuertemente de mecanismos de auto-organización celular que resultan de la interacción entre la secreción de EPS y el crecimiento continuo de la colonia. (28)

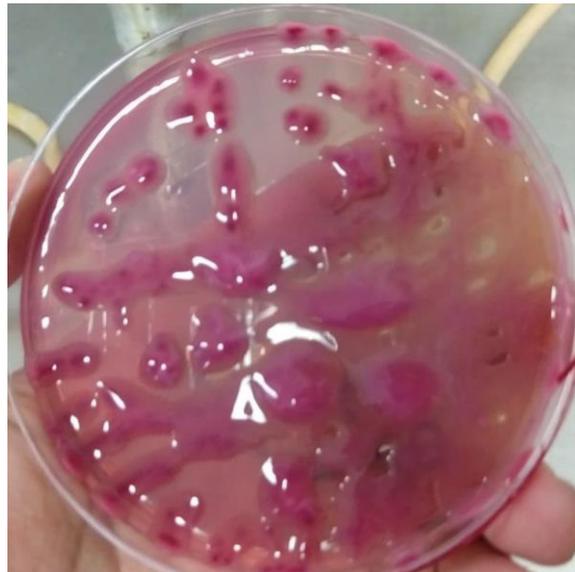


Figura 2. Fenotipo colonial mucoso de *Escherichia coli* en agar MacConkey.

1.9 Contexto actual de las IVU

La literatura establece que el hallazgo de filamentos de *E. coli* en la orina de mujeres con IVU indican que ciclo intracelular patogénico observado en modelos murinos puede existir en humanos. (29) La primera evidencia indirecta reportada en la literatura asoció la prevalencia de células bacterianas filamentosas con pacientes femeninos que presentaron incontinencia urodinámicamente demostrada. Sin embargo, a pesar de que la asociación fue estadísticamente significativa ($P = <0.0001$), sólo se compararon pacientes con incontinencia mixta y con incontinencia debida a estrés psicológico, pero no se ha asociado esta evidencia con pacientes con infecciones recurrentes. (30)

Otro artículo señala que, dentro de las 24 horas posteriores a la infección con una cepa de *E. coli* uropatogénica específica, se activa un checkpoint en el hospedero que determina el resultado de la infección. Las marcas de esta activación son: bacteriuria, piuria, altos niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias y una inflamación severa de la vejiga con daño en el epitelio de la misma. (31)

Los ratones infectados que no activaron dicho checkpoint tuvieron una resolución espontánea de la infección dentro de 4 semanas, y tenían menos de 10^4 unidades formadoras de colonias (UFC) de *E. coli*. Sin embargo, los que activaron el checkpoint desarrollaron cistitis crónica, definida como bacteriuria persistente (más de 10^4 UFC durante las 4 semanas), alta carga bacteriana en la vejiga (más de 10^4 UFC por vejiga) e inflamación de la vejiga al momento del sacrificio. De manera interesante, los ratones que generaron cistitis crónica al menos por 4 semanas permanecieron infectados indefinidamente (6 meses o más), lo que indica que, una vez establecida la infección, no puede ser removida por la inmunidad adaptativa. Aunque los antibióticos pueden remover la infección, se encontró que se genera una "impronta molecular" en la mucosa de la vejiga, que modula la respuesta del hospedero a la infección; es decir, el hospedero se vuelve altamente susceptible a la activación del checkpoint, y desarrolla una severa cistitis crónica cuando vuelve a ser infectada por la misma cepa de *E. coli* u otras cepas distintas. (31)

Por otro lado, en un estudio reciente, se trabajó con una cepa de *E. coli* uropatogénica resistente a ceftibuten, la cual cambió su morfología bacilar normal a una forma filamentada después de ser expuesta a ceftibuten en presencia de células primarias epiteliales de vejiga humana. Este proceso de filamentación inició 1 hora después de la adición del ceftibuten. La bacteria alcanzó la filamentación completa aproximadamente 3 horas después. Posterior a retirar el antimicrobiano, la forma filamentada de la cepa se revirtió por completo a su forma normal en 1 hora. (32)

El reporte más reciente en la literatura latinoamericana sugiere la utilidad del reporte de las formas filamentosas en el urocultivo, pero no establece una asociación entre estos hallazgos y la recurrencia de IVU. (33)

II. JUSTIFICACIÓN

El fenómeno de recurrencia en IVU genera varios problemas de salud pública: afecta la calidad de vida del paciente, desvía recursos económicos y terapéuticos que a corto o mediano plazo generan la aparición de microorganismos multirresistentes. Esto cobra mayor importancia en pacientes de trasplante renal y oncohematológicos.

Para contribuir en la generación de nuevas evidencias, el presente proyecto plantea el primer paso en un enfoque basado en la detección y evaluación de estos fenotipos, con el objetivo de comunicar tanto al personal clínico como al de laboratorio el significado de dichas asociaciones y su importancia para un mejor tratamiento del paciente.

III. OBJETIVOS

3.1 Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la morfología filamentosa, la morfología colonial mucoide y/o la producción de biofilm con la recurrencia de infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli*?

3.2 Hipótesis nula

No existe asociación entre la morfología filamentosa, la morfología colonial mucoide y/o la producción de biofilm con la recurrencia de infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli*.

3.3 Hipótesis alterna

Existe asociación entre la morfología filamentosa, la morfología colonial mucoide y/o la producción de biofilm con la recurrencia de infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli*.

3.4 Objetivo general

Determinar si existe asociación entre la morfología filamentosa, la morfología colonial mucoide o la producción de biofilm en *Escherichia coli* con la recurrencia de infecciones de vías urinarias.

3.5 Objetivos particulares

Identificar la proporción de morfologías filamentosas de *E. coli* en urocultivos positivos.

Identificar la proporción de morfología colonial mucoide en aislados de *E. coli* provenientes de urocultivos positivos.

Identificar la proporción de fenotipos productores de biofilm de *E. coli* en urocultivos positivos.

Identificar la proporción de recurrencia de IVU por *E. coli* en pacientes del HRAEB.

3.6 Objetivos secundarios

Determinar si existe alguna relación entre la presencia de morfologías filamentosas con la producción de biofilm en *E. coli*

Determinar si existe alguna relación entre el fenotipo colonial mucoide y la producción de biofilm en aislados de *E. coli*

Identificar si existe alguna relación entre la detección de piuria con la aparición de morfologías filamentosas en urocultivos positivos a *E. coli*.

Determinar si existe alguna relación entre el fenotipo de producción de BLEE y la detección de morfologías filamentosas y coloniales mucosas en *E. coli*.

IV.- MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles

4.2 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, comparativo, retrospectivo, longitudinal.

4.3 Universo

El universo son los pacientes que presentan infecciones de vías urinarias.

4.4 Población

La población son los pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) con infecciones de vías urinarias.

4.5 Muestra

La población son los pacientes del HRAEB con infecciones de vías urinarias causadas por *Escherichia coli*.

4.6 Definiciones de caso y control

4.6.1 Caso

Aislado de *Escherichia coli* proveniente de una muestra de orina para urocultivo donde se observe morfología bacteriana filamentosas // Se observe morfología colonial mucóide // Se determine alta tasa de producción de biofilm.

4.6.2 Control

Aislado de *Escherichia coli* proveniente de una muestra de orina para urocultivo donde se observe morfología bacilar o cocobacilar // Se observe morfología colonial butírica // No se determine una alta tasa de producción de biofilm.

4.7 Cálculo del tamaño de muestra

Se realizó un estudio transversal piloto previo con 61 muestras para estimar la prevalencia de las variables en urocultivos positivos. De este estudio previo se conoce un OR de 9 para la asociación de la presencia de morfologías bacterianas filamentosas y la persistencia de IVU, la cual se consideró la variable de menor prevalencia. De estos resultados se calculará el tamaño de muestra para obtener un OR de 3.

Para el cálculo de tamaño de muestra primero se calculó la proporción de la prevalencia esperada para obtener un OR de 3, con un valor de frecuencia de exposición en los controles de 7%

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1 - p_2) + wp_2}$$

Donde:

P_1 = Frecuencia de exposición en los casos

P_2 = Frecuencia de exposición en los controles

W = Valor esperado para el OR

Con estos datos, y para un planteamiento bilateral, para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la expresión:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,96 \quad Z_{1-\beta} = 0,84$$

Por lo tanto, al calcular para un OR = w = 3 y una $p_2 = 0.07$ obtenido del estudio piloto, el tamaño de muestra obtenido fue de:

$$n = 66 \text{ casos y } 66 \text{ controles}$$

Para fines del estudio, se redondearon estas cantidades a **80 casos y 80 controles**.

4.8 Variables de estudio

Las variables que se analizaron en el proyecto se describen en las tablas 1 y 2. La tabla 1 describe los factores analizados en la bacteria y la tabla 2 describe los factores analizados del paciente. Las variables sociodemográficas de importancia (sexo y edad) también se tomaron en cuenta para el estudio.

Tabla 1. Variables de la bacteria de importancia en el estudio

Nombre de la variable	Nivel de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Valores que presenta la variable	Unidades de medida	Método con el que se mide
Morfología bacteriana filamentososa	Cualitativa Dicotómica	Morfología exhibida en subpoblaciones de <i>E. coli</i> mediante la inhibición de la división celular (14)	Bacilos con longitud >20 μm	Ausencia de formas filamentosas Presencia de formas filamentosas	Ninguna forma filamentososa observada >1 forma filamentososa/campo a 100x	Observación de 10 campos a 100x con microscopio óptico
Morfología colonial mucóide	Variable cualitativa dicotómica	Presencia de una envoltura externa, ubicada por fuera de la pared celular, mucosa, que forma un gel que se adhiere a la célula.(34)	Apariencia húmeda, brillante y gelatinosa en las colonias aisladas. Formación de un filamento al puncionar la colonia con el asa de nicromo fría	Colonias no mucosas Colonias mucosas	Sí o no	Observación directa.
Producción de biofilm	Variable cualitativa dicotómica	Comunidades microbianas adheridas a una superficie por medio de una matriz polimérica extracelular autoproducida. (22)	La tasa de producción de biofilm tomando la producción cuantificada para la cepa de <i>E. coli</i> ATCC 25922 como la unidad.	Negativo (producción igual o menor a <i>E. coli</i> ATCC 25922) Positivo (producción mayor (al menos el doble que <i>E. coli</i> ATCC 25922))	Sí o no	Espectrofotometría visible
Producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)	Cualitativa dicotómica	Enzimas encontradas en distintas bacterias que catalizan la hidrólisis del enlace amida en el anillo de β -lactama, el cual forma parte de la estructura de antimicrobianos como las penicilinas y cefalosporinas.	Determinación de la producción de BLEEs mediante pruebas fenotípicas de rutina en el laboratorio de microbiología.	BLEE negativo (sin producción) BLEE positivo (con producción)	Sí o no	Observacional
β -hemólisis	Cualitativa dicotómica	Evidencia de la producción de la proteína proteolítica y citotóxica hemolisina (35)	Observación de un aclaramiento alrededor de las colonias del aislado en el medio Agar Sangre	β -hemólisis positiva (observación de aclaramiento) β -hemólisis negativa (no se observa aclaramiento)	Sí o no	Observacional

Tabla 2. Variables del paciente de importancia en el estudio.

Nombre de la variable	Nivel de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Valores que presenta la variable	Unidades de medida	Método con el que se mide
Piuria	Cualitativa dicotómica	Presencia de leucocitos en la muestra de orina	La observación de >10 leucocitos por campo observado a 100x con la tinción de Gram	Negativo (menos de 10 leucocitos por campo) Positivo (más de 10 leucocitos por campo)	Sí o no	Observación con microscopio óptico
Persistencia de infección	Cualitativa dicotómica	Las infecciones persistentes son IVU no complicadas o complicadas donde se aisle el mismo agente etiológico con una frecuencia de al menos tres IVU por año o al menos dos IVU en los últimos 6 meses, separadas con 2 semanas. (36)	Determinación de bacteriuria significativa y consignación en el expediente clínico del paciente de diagnóstico de infección de vías urinarias con la frecuencia antes mencionada, donde se determine el mismo agente etiológico.	Sin persistencia Con persistencia	Sí o no	Observacional
Recurrencia de infección	Cualitativa dicotómica	Las infecciones recurrentes son IVU no complicadas o complicadas donde se aislen diferentes agentes etiológicos con una frecuencia de al menos tres IVU por año o al menos dos IVU en los últimos 6 meses, separadas con 2 semanas. (36)	Determinación de bacteriuria significativa y consignación en el expediente clínico del paciente de diagnóstico de infección de vías urinarias con la frecuencia antes mencionada, pero donde se determinen al menos dos diferentes agentes etiológicos.	Sin recurrencia Con recurrencia		
Tratamiento antimicrobiano	Cualitativa dicotómica	Administración de fármacos antimicrobianos al paciente debido a la positividad de IVU	Consignación del tratamiento en el expediente clínico del paciente.	Sin tratamiento Con tratamiento (Betalactámico, fluorquinolona, nitrofurantoína, fosfomicina u otros)	Sí o no	Observacional
Tipo de paciente	Cualitativa ordinal	Clasificación del paciente en base a su problema de salud.	Diagnóstico principal consignado en el expediente clínico del paciente	Paciente de trasplante renal Paciente onco hematológico Paciente de otros diagnósticos	Tres opciones	Observacional

				(Litiasis renal, LEG, LES, EPOC, Cirugía Bariátrica, DMT2, etc)		
Servicio de procedencia	Cualitativa ordinal	Clasificación del paciente en base al servicio donde fue tratado al momento de ser solicitado el urocultivo	Registro del servicio donde se le dio tratamiento al paciente	Admisión Continua Consulta Externa Hospitalización Unidad de Terapia Intensiva	Cuatro opciones	Observacional
Presencia de bacteriuria asintomática	Cualitativa	Aislamiento en el urocultivo de bacterias sin que el paciente presente el cuadro de síntomas de la IVU	Consignación en el expediente clínico del paciente de bacteriuria asintomática. Ausencia de tratamiento antimicrobiano ante el hallazgo de bacteriuria significativa.	Bacteriuria asintomática positiva Bacteriuria asintomática negativa	Sí o no	Observacional
pH urinario	Cuantitativa discreta	Medida de la acidez de la orina del paciente	Cambio de color en la tira reactiva	(5.0 - 9.0)	Escala logarítmica de pH	Colorimetría directa
Densidad específica urinaria	Cuantitativa continua	Medida de la densidad de la orina del paciente	Cambio de color en la tira reactiva	(1.000 - 1.030)	Unidad adimensional	Colorimetría directa

4.9 Métodos microbiológicos

4.9.1 Análisis de los aislados de urocultivo

Se realizó una selección de aislados clínicos de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos durante su procesamiento estándar en el laboratorio de Microbiología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. Los criterios bajo los cuales se seleccionaron las muestras se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de elegibilidad para las muestras de orina

Criterios de Inclusión	Criterios de rechazo	Criterios de eliminación
Muestras de orina a las que se les haya solicitado cultivo.	Muestras pediátricas provenientes de bolsa de recolección a las que se les haya solicitado cultivo.	Muestras donde no exista crecimiento en el medio de cultivo. Muestras que esperen más de 2 horas para ser procesadas. Aislados que no sean <i>E. coli</i> . Pacientes que no tengan expediente clínico disponible.

Los procedimientos realizados se detallan a continuación.

4.9.2 Tinción de Gram

Se realizó la tinción de Gram para comprobar la presencia de bacilos Gram negativos en las muestras seleccionadas, así como para confirmar su morfología y la cantidad de leucocitos contenida en la muestra.

Procedimiento:

1. Tomar una alícuota de 3 mL de la muestra y colocarla en un tubo de vidrio completamente limpio y seco. Si la muestra es menor a 3 mL tomar un volumen de 1 mL como mínimo.
2. Centrifugar la alícuota a 126 g en una centrífuga marca Science Med modelo DM0412S durante 5 minutos.
3. Colocar una gota del sedimento obtenido en el análisis en fresco en un portaobjetos limpio y pasar de manera rápida por la flama del mechero de Bunsen encendido tres veces para fijar la muestra con calor. Posteriormente se dejar secar a temperatura ambiente hasta que no se observe humedad en la muestra.
4. Fijar en calor de nuevo la muestra por la flama del mechero de Bunsen encendido tres veces por una segunda ocasión.
5. Colocar el portaobjetos con la muestra en un puente de tinción sobre la tarja y cubrir con el colorante cristal violeta durante 1 minuto. Enjuagar suavemente con agua corriente.
6. Cubrir el portaobjetos con la muestra con yodo Lugol durante un minuto. Enjuagar suavemente con agua corriente.
7. Decolorar la muestra con alcohol-cetona por goteo hasta observar que no sale ya colorante de la muestra. Enjuagar suavemente con agua corriente.

8. Cubrir el portaobjetos con la muestra con safranina durante un minuto. Enjuagar suavemente con agua corriente y dejar secar hasta que no se observe humedad en el portaobjetos.
9. Observar la muestra en un microscopio a 100x colocando sobre la muestra una gota de aceite de inmersión.

Se seleccionaron las muestras que tuvieron bacilos Gram negativos, ya sea en morfología normobacilar o filamentosa

4.9.3 Análisis de la muestra con software de imagen

Se tomaron fotografías de 5 campos con microscopía de campo claro a 100x donde se observaron 5 o más formas filamentosas, para confirmar la longitud de las presuntas morfologías filamentosas observadas de manera objetiva. Las imágenes se procesaron en el software ImageJ y se almacenaron los portaobjetos de las muestras estudiadas para análisis posteriores.

4.9.4 Identificación del agente etiológico

La identificación del agente etiológico se obtuvo a partir de los resultados del procesamiento estándar de la muestra mediante la metodología estándar del urocultivo.

Procedimiento:

- 1) Con un asa de nicromo calibrada a 1 μ L, se toma una alícuota de una muestra de orina. Cada alícuota se siembra mediante el método de estría para semicuento en agar Sangre (Becton Dickinson, Ciudad de México), agar MacConkey (Becton Dickinson, Ciudad de México) y agar CLED (Becton Dickinson, Ciudad de México).
- 2) Después de sembrar los medios, se colocarán en una incubadora durante 24 \pm 6 horas a 35 \pm 2°C.
- 3) Posterior al periodo de incubación se evaluará el número de unidades formadoras de colonias (UFC) que aparecen en la superficie de los tres agares. Se multiplica este número por 1000; para considerarse un urocultivo positivo deben de estar presentes 100,000 UFC/mL
- 4) Cuando se tengan muestras con más de un agente etiológico, se separarán los distintos morfotipos observados, con la condición de que ambos tengan cuentas de UFC positivas.
- 5) Cuando ya se tengan cultivos puros del probable agente etiológico, se realizarán pruebas bioquímicas de identificación, las cuales son:
 - Oxidasa. Para esta prueba se coloca un poco de la colonia aislada con un aplicador de madera sobre un disco de papel impregnado con N,n,n,n-tetrametil-p-fenilendiamina.
 - Agar triple hierro de Klieger. Esta prueba evalúa la fermentación de glucosa y lactosa por el agente etiológico en cuestión. Se inocula mediante picadura y estría en el pico de flauta del medio de Klieger,
 - Medio de Sulfuro Indol Motilidad. Esta prueba evalúa la producción de sulfuro, el metabolismo del indol y la motilidad del aislado. El medio se inocula mediante picadura directa.

- Sistema automatizado de identificación Aris Sensititre® (TREK Diagnostic System). Se prepara una suspensión bacteriana al 0,5 del estándar de MacFarland, la cual es inoculada en una placa de 96 pozos conteniendo reactivos de pruebas de identificación bioquímica y antibióticos liofilizados. Esta placa se incuba y luego se lee por fluorometría en un equipo para identificar el agente etiológico.

4.9.5 Clasificación del morfotipo colonial

La clasificación del morfotipo colonial se realizó al evaluar la característica macroscópica de consistencia de las colonias en Agar MacConkey del cultivo primario de *E. coli*, así como al realizar una picadura con el asa de nicromo para comprobar su consistencia.

4.10 Revisión del expediente

Para evitar sesgos en el análisis, la revisión del expediente se realizó por un cuarto operador que no formó parte del análisis microscópico de las muestras. Se le proporcionaron los datos de identificación de las muestras analizadas y este operador registró de manera independiente los resultados de su análisis. No tuvo acceso a los registros de las otras variables.

4.11 Registro de los datos

Se registraron los datos en una base de datos primaria en físico y después se registraron de manera electrónica con el programa integrado en Microsoft Office Excel.

4.12 Determinación cuantitativa de la producción de biofilm

Los aislados se evaluaron para observar la producción de biofilm siguiendo el método modificado de Christiansen descrito para *E. coli* (37):

1. Los aislados son preparados por inoculación en Agar sangre o nutritivo y se incuba aeróbicamente a 35°C por 24 hrs.
2. Posteriormente, se preparan suspensiones de cada aislado al 0,5 del estándar de Mac Farland en 0,5 mL de caldo BHI suplementado con 0,25% de glucosa. Se incuba a 37°C sin movimiento durante 24 h.
3. Después, se prepara una dilución 1:100 de cada aislado (6 µL de suspensión en 600 µL de caldo BHI suplementado). Colocar 200 µL en cada pozo (cada aislado se evalúa por triplicado).
4. La placa se incuba a 35°C durante 24 hrs sin movimiento en aerobiosis.
5. Posterior a la incubación, se decanta el contenido de los pozos y se fija con 200 µL de metanol durante 15 min. Se retira el metanol y se deja secar al aire.
6. Se tiñe con 150 µL de cristal violeta por pozo durante 5 minutos. Se enjuagan las placas bajo chorro de agua de la llave suave y se dejan secar al aire.
7. Para realizar la medición, se resuspende el colorante en cada pozo al añadir 150 µL de etanol y se lee en el espectrofotómetro a 570 nm.

4.13 Prueba de concordancia

Este análisis se realizó por tres operadores independientes distintos, con el objetivo de reducir el sesgo producido por que un solo observador analice las muestras. Los resultados de cada operador se registraron de manera independiente y ninguno tuvo acceso a los datos de otro ni al análisis de la recurrencia.

4.14 Análisis de los resultados

Los datos se describieron mediante el uso de proporciones y porcentajes para las variables cualitativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación estándar (para las variables en las que se demostró normalidad y homocedasticidad) o la mediana y el rango intercuartílico (para las variables en las que no fue posible demostrar normalidad). La verificación de la normalidad se realizó mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov.

Para comparar las diferencias entre los casos y los controles en las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada, mientras que se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas entre los casos y los controles.

Para evaluar la asociación entre variables se utilizó el cálculo de la OR. Así mismo se realizó un pilotaje con un análisis de regresión logística multivariada con el objetivo de evaluar el efecto de las variables en conjunto sobre la variable de desenlace para futuros análisis prospectivos.

Finalmente, para evaluar la concordancia entre los operadores y constatar que el sesgo de la observación por un solo operador se redujo lo más posible, se calculó la kappa de Fleiss.

Todo el análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico anidado en la red VassarStats.net y el software gratuito de la CDC Epi Info.

V. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo se realizó de acuerdo con las legislaciones y normatividad nacional e internacional vigente, tal y como lo es la Ley General de Salud con su Reglamento Específico de Investigación en Salud. Así mismo, se apegará a la normatividad internacional y la Declaración de Helsinki a respecto de la investigación en humanos en su versión 2013 redactada en la ciudad de Fortaleza, Brasil.

El proyecto se clasifica dentro de la investigación de la categoría I (sin riesgo), porque el desarrollo de este protocolo no generará molestias o riesgos a los pacientes, no se tendrá contacto directo con el paciente, se trabajará con aislado bacteriano de muestra biológica y una revisión del historial de urocultivos. La realización de este protocolo no afectará la atención médica hacia los pacientes por parte del hospital, además, los investigadores participantes firmarán una carta compromiso de confidencialidad donde se estipula mantener la información personal obtenida de los pacientes en estricta confidencialidad por lo cual no será divulgada. Esta carta se muestra en el anexo 1.

Los aislados obtenidos de las muestras de orina se transportaron del laboratorio de análisis clínicos ACL unidad HRAEB a la Unidad de Investigación HRAEB en un contenedor cerrado con tapa hermética adquirido para tal fin. Se transportaron según la ruta designada de RPBI y se almacenarán el tiempo necesario para el desarrollo del proyecto. Los residuos peligrosos biológico-infecciosos generados por el desarrollo de las actividades del proyecto se desecharon de manera adecuada según los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1 en su versión más actual.

Se sometió el protocolo al Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, el cual quedó registrado con el número **CI/HRAEB/2019/022**.

VI. RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo general de la muestra

Se recolectaron en total 192 aislados de *Escherichia coli* provenientes de muestras de orina. En las siguientes tablas se describen cada una de las variables de manera general.

Tabla 4. Análisis descriptivo general.

Edad ^a		45,0 (26,0 – 58,0)
pH ^a		6,0 (5,0 - 6,1)
Densidad urinaria ^a		1,015 (1,010 - 1,020)
Duración tratamiento antimicrobiano ^{a, b}		5,0 (0,25 - 7,0)
Sexo		
	Mujeres	139 (72,40 %)
	Hombres	53 (27,60 %)
Piuria		131 (68,23 %)
Filamentación		71 (36,98 %)
Producción de BLEE		101 (52,60 %)
Mucosidad		80 (41,67 %)
Servicio de procedencia		
	Admisión Continua	41 (21,35 %)
	Consulta Externa	101 (52,60 %)
	Hospitalización	44 (22,92 %)
	Unidad de Terapia Intensiva	6 (3,13 %)
Persistencia de IVU previa		71 (36,98 %)
Persistencia de IVU posterior		56 (29,17 %)
Recurrencia de IVU previa		6 (3,13 %)
Recurrencia de IVU posterior		16 (8,33 %)
Tratamiento antibacteriano		
	No administrado	48 (25,00 %)
	Betalactámico	65 (33,85 %)
	Fluoroquinolona	20 (10,42 %)
	Nitrofurantoína	19 (9,90 %)
	Fosfomicina	31 (16,15 %)
	Otros^c	9 (4,68 %)
Tratamiento inmunosupresor		60 (31,25 %)
Tipo de paciente		
	Trasplante renal	67 (34,90 %)
	Oncohematológico	58 (30,21 %)
	Otros	67 (34,90 %)
Bacteriuria asintomática		56 (29,17 %)
β-hemólisis		21 (10,94 %)
Producción de Biofilm		77 (52,74 %)

a: Descriptas con la mediana y el rango intercuartílico, debido a no tener distribución normal; **b:** duración medida en días; **c:** Esta categoría incluye al tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; **BLEE:** Producción de Enzimas β-lactamasas de espectro extendido; **IVU:** Infección de vías urinarias.

Las variables continuas edad, pH urinario y densidad específica no siguieron una distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, por lo que se reportan con las medianas y los rangos intercuartílicos.

Posteriormente se evaluó la resistencia de los aislados a una lista de antimicrobianos selectos, la cual se resume en la siguiente tabla.

Tabla 5. Análisis descriptivo de los patrones de resistencia de los aislados evaluados.

Betalactámicos	Ampicilina	163 (84,90 %)
	Cefotaxima	107 (55,73 %)
	Cefuroxima	110 (57,29 %)
	Piperacilina/Tazobactam	26 (13,54 %)
	Cefoxitina	52 (27,08 %)
	Cefepime	51 (29,56 %)
	Amoxicilina/Ácido clavulánico	32 (16,67 %)
	Ertapenem	2 (1,04 %)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	121 (63,02 %)
	Levofloxacino	118 (61,46 %)
Aminoglucósidos	Amikacina	11 (5,73 %)
	Gentamicina	67 (34,90 %)
	Tobramicina	75 (39,06 %)
Otros	Fosfomicina	22 (11,46 %)
	Nitrofurantoína	21 (10,94 %)
	Trimetoprim/Sulfametoxazol	130 (67,71 %)
Fenotipos resistentes	AmpC	15 (7,81 %)

AmpC: Detección del fenotipo de resistencia ligado a betalactamasas clase C.

Con la finalidad de simplificar el análisis estadístico, se desglosa a continuación en las tres variables principales.

6.2 Análisis de la filamentación.

6.2.1 Análisis general de la filamentación

Se compararon 71 pacientes donde se observó filamentación bacteriana con 71 pacientes donde no se observó filamentación bacteriana. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 6. - Comparación entre los casos y controles respecto a la filamentación.

	Filamentación positiva n= 71	Filamentación negativa n = 71	Signficancia
Edad (años)	46,0 (25,0 – 58,0)	42,0 (24,0 – 75,0)	p = 0,900
pH	6,0 (5,3 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,0)	p = 0,777
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,899
Duración tratamiento antibacteriano^a	7,0 (3,0 – 7,0)	7,0 (3,0 – 7,0)	p = 0,992
Sexo			p = 0,062
Mujeres	46 (64,79 %)	56 (78,87 %)	
Hombres	25 (35,21 %)	15 (21,13 %)	
Piuria	53 (74,65 %)	44 (61,97 %)	p = 0,104
BLEE	26 (36,62 %)	36 (50,70 %)	p = 0,090
Mucosidad	13 (18,31 %)	18 (25,35 %)	p = 0,309
Servicio de procedencia			p = 0,924
Admisión Continua	17 (23,94 %)	15 (21,13 %)	
Consulta Externa	34 (47,89 %)	38 (53,52 %)	
Hospitalización	17 (23,94 %)	15 (21,13 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	3 (4,23 %)	3 (4,23 %)	
Persistencia de IVU previa	29 (40,85 %)	17 (23,94 %)	p = 0,031
Persistencia de IVU posterior	21 (29,58 %)	22 (30,99 %)	p = 0,855
Recurrencia de IVU previa	1 (1,41 %)	4 (5,63 %)	p = 0,366
Recurrencia de IVU posterior	5 (7,04 %)	8 (11,27 %)	p = 0,382
Tratamiento antibacteriano			p = 0,501
No administrado	18 (25,35 %)	16 (22,54 %)	
Betalactámicos	25 (35,21 %)	29 (36,62 %)	
Fluoroquinolonas	6 (8,45 %)	9 (12,68 %)	
Nitrofurantoina	6 (8,45 %)	9 (12,68 %)	
Fosfomicina	10 (14,08 %)	10 (14,08 %)	
Otros^b	6 (8,46 %)	1 (1,41 %)	
Tratamiento inmunosupresor	23 (36,51 %)	20 (28,17 %)	p = 0,302
Tipo de paciente			p = 0,940
Trasplante renal	26 (36,62 %)	24 (33,88 %)	
Oncohematológico	21 (29,58 %)	22 (30,99 %)	
Otros	24 (33,80 %)	25 (35,21 %)	
Bacteriuria asintomática	21 (29,58 %)	21 (29,58 %)	p > 0,999
β-hemólisis	12 (16,90 %)	6 (8,45 %)	p = 0,130

a: Variable medida en días; b: Incluye trimetoprim/sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la persistencia de infección evaluada previa al aislamiento. Se procedió a calcular el valor de OR, el cual es de **2,19 con un intervalo de confianza al 95 % de 1,06 – 4,51**. Este valor se consideró significativo ($p = 0,033$)

6.2.2 Análisis de la filamentación en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

Se incluyeron en este análisis los 66 pacientes pertenecientes al grupo de trasplante renal, los cuales se dividieron en 26 pacientes positivos a la observación de filamentos y 41 pacientes donde no se observaron filamentos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 7.- Comparación respecto a la filamentación en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

	Filamentación positiva n= 26	Filamentación negativa n = 41	Significancia
Edad (años)	38 (25,7 – 58,0)	30,5 (24,0 – 41,7)	$p = 0,137$
pH	6,0 (6,0 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,0)	$p = 0,410$
Densidad urinaria	1,017 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	$p = 0,557$
Duración tratamiento antibacteriano^a	7,0 (5,0 – 7,0)	7,0 (5,0 – 10,0)	$p = 0,879$
Sexo			$p = 0,033$
	Mujeres	36 (87,80 %)	
	Hombres	5 (12,20 %)	
Piuria	20 (76,92 %)	29 (70,73 %)	$p = 0,577$
BLEE	7 (26,92 %)	20 (47,50 %)	$p = 0,075$
Mucosidad	3 (11,54 %)	21 (51,22 %)	$p = 0,001$
Servicio de procedencia			$p = 0,957$
	Admisión Continua	9 (21,95 %)	
	Consulta Externa	28 (68,29 %)	
	Hospitalización	4 (10,00 %)	
Persistencia de IVU previa	18 (69,23 %)	23 (56,10 %)	$p = 0,282$
Persistencia de IVU posterior	12 (46,15 %)	23 (56,10 %)	$p = 0,427$
Recurrencia de IVU previa	1 (3,85 %)	4 (9,76 %)	$p = 0,641$
Recurrencia de IVU posterior	2 (7,69 %)	4 (9,76 %)	$p > 0,999$
Tratamiento antibacteriano			$p = 0,231$
	No administrado	5 (12,20 %)	
	Betalactámicos	13 (31,71 %)	
	Fluoroquinolonas	7 (17,07 %)	
	Nitrofurantoina	6 (14,63 %)	
	Fosfomicina	9 (21,95 %)	
	Otros^b	1 (2,44 %)	
Tratamiento inmunosupresor	21 (84,00 %)	36 (87,80 %)	$p > 0,999$
Bacteriuria asintomática	6 (23,08 %)	7 (17,07 %)	$p = 0,544$
β-hemólisis	4 (15,38 %)	2 (4,88 %)	$p = 0,197$

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; **BLEE**: Producción de enzimas β -lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular el valor de OR para las variables donde se observaron diferencias estadísticamente significativas. Estos valores se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 8. *Odds Ratio* de las variables asociadas a la filamentación en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Sexo masculino	3,81	1,10 – 13,12	p = 0,033
Mucosidad	0,12	0,03 – 0,47	p = 0,002

6.2.3 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de pacientes oncohematológicos

Se compararon 21 pacientes oncohematológicos donde se observó filamentación bacteriana con 37 pacientes oncohematológicos donde no se observó filamentación bacteriana.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

6.2.4 Análisis de la filamentación en aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

Se compararon 24 muestras de pacientes con otros diagnósticos donde se identificó filamentación bacteriana, con 43 pacientes con otros diagnósticos donde no se identificó filamentación bacteriana. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 9.- Comparación respecto a la filamentación en los aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

	Filamentación positiva n = 24	Filamentación negativa n = 43	Significancia
Edad (años)	36,5 (15,0 – 56,2)	46,0 (25,5 – 64,2)	p = 0,424
pH	6,0 (6,0 – 6,6)	6,0 (5,0 – 7,0)	p > 0,999
Densidad urinaria	1,020 (1,010 – 1,021)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,056
Duración tratamiento antibacteriano^a	3,0 (0,0 – 6,5)	5,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,428
Sexo			p = 0,927
Mujeres	17 (70,83 %)	30 (69,77 %)	
Hombres	7 (29,17 %)	13 (30,23 %)	
Piuria	18 (75,00 %)	30 (69,77 %)	p = 0,648
BLEE	10 (41,67 %)	32 (74,42 %)	p = 0,007
Mucosidad	5 (20,83 %)	27 (62,79 %)	p < 0,001
Servicio de procedencia			p = 0,742
Admisión Continua	5 (20,83 %)	9 (20,93 %)	
Consulta Externa	10 (41,67 %)	23 (53,49 %)	
Hospitalización	7 (29,17 %)	8 (18,60 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	2 (8,33 %)	3 (6,98 %)	
Persistencia de IVU previa	5 (20,83 %)	11 (25,58 %)	p = 0,662
Persistencia de IVU posterior	5 (20,83 %)	6 (13,95 %)	p = 0,505
Recurrencia de IVU previa	<i>No hay recurrencia de infección previa en este grupo de pacientes</i>		
Recurrencia de IVU posterior	2 (8,33 %)	2 (4,65 %)	p > 0,999
Tratamiento antibacteriano			p = 0,802

No administrado	9 (37,50 %)	14 (32,56 %)	
Betalactámicos	9 (37,50 %)	14 (32,56 %)	
Fluoroquinolonas	0 (0,00 %)	3 (6,98 %)	
Nitrofurantoína	2 (8,33 %)	3 (6,98 %)	
Fosfomicina	4 (16,67 %)	7 (16,28 %)	
Otros^b	0 (0,00 %)	2 (4,66 %)	
Tratamiento inmunosupresor	2 (8,33 %)	0 (0,00 %)	p = 0,124
Bacteriuria asintomática	9 (37,50 %)	17 (39,53 %)	p = 0,869
β-hemólisis	4 (16,67 %)	3 (6,98 %)	p = 0,239

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; **BLEE**: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular los valores de OR para las variables donde se encontraron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 10. Odds Ratio de las variables asociadas a la filamentación en los aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Mucosidad	0,15	0,04 – 0,49	p = 0,010
Producción de BLEE	0,24	0,08 – 0,71	p = 0,009

6.2.5 Análisis de la filamentación en los aislados provenientes de pacientes masculinos

Se compararon 25 pacientes masculinos donde se identificó filamentación bacteriana con 28 pacientes masculinos donde no se identificó filamentación. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 11.- Comparación de la filamentación en los aislados provenientes de pacientes masculinos

	Filamentación positiva n=25	Filamentación negativa n=28	Significancia
Edad (años)	52,0 (33,0 – 64,0)	57,0 (49,0 – 67,0)	p = 0,136
pH	6,0 (5,5 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,5)	p = 0,642
Densidad urinaria	1,020 (1,015 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,161
Duración tratamiento antibacteriano	7,0 (3,0 – 7,0)	5,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,118
Piuria	21 (84,00 %)	17 (60,71 %)	p = 0,074
BLEE	10 (40,00 %)	20 (71,43 %)	p = 0,021
Mucosidad	6 (24,00 %)	19 (67,85 %)	p = 0,023
Recurrencia previa	0 (0,00 %)	1 (3,57 %)	p > 0,999
Recurrencia posterior	2 (8,00 %)	1 (3,57 %)	p = 0,596
Persistencia previa	13 (52,00 %)	6 (21,43 %)	p = 0,020
Persistencia posterior	8 (32,00 %)	7 (25,00 %)	p = 0,629
Tratamiento inmunosupresor	7 (28,00 %)	5 (17,86 %)	p = 0,378
Bacteriuria asintomática	2 (8,70 %)	11 (42,31 %)	p = 0,010
β-hemólisis	4 (16,00 %)	4 (14,29 %)	p > 0,999
Servicio			p = 0,636
Admisión Continua	11 (44,00 %)	8 (28,57 %)	
Consulta Externa	7 (28,00 %)	12 (42,86 %)	
Hospitalización	6 (24,00 %)	7 (25,00 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	1 (4,00 %)	1 (3,57 %)	
Tipo de paciente			p = 0,242
Trasplante renal	9 (36,00 %)	5 (18,52 %)	
Oncohematológico	9 (36,00 %)	10 (37,04 %)	
Otros diagnósticos	7 (28,00 %)	13 (44,44 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,083
No administrado	3 (12,00 %)	11 (39,29 %)	
Betalactámicos	13 (52,00 %)	8 (28,57 %)	
Fluoroquinolonas	3 (12,00 %)	4 (14,29 %)	
Nitrofurantoína	4 (16,00 %)	1 (3,57 %)	
Fosfomicina	2 (8,00 %)	4 (14,29 %)	
Otros	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular el valor de OR para las variables donde se observaron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 12. *Odds Ratio* de las variables asociadas a la filamentación en los aislados provenientes de pacientes masculinos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Producción de BLEE	0,26	0,08 – 0,83	p = 0,023
Mucosidad	0,14	0,04 – 0,50	p = 0,002
Persistencia previa	3,79	1,20 – 13,13	p = 0,023
Bacteriuria asintomática	0,18	0,02 – 0,75	p = 0,018

6.2.6 Análisis de la filamentación en los aislados provenientes de pacientes femeninos

Se compararon 46 pacientes femeninos donde se identificó filamentación bacteriana con 92 pacientes femeninos donde no se identificó filamentación bacteriana. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 13.- Comparación de la filamentación en los aislados provenientes de pacientes femeninos

	Filamentación positiva n=46	Filamentación negativa n=92	Significancia
Edad (años)	36,5 (23,7 – 57,0)	41,0 (24,0 – 57,0)	p = 0,756
pH	6,0 (5,0 – 6,5)	6,0 (5,0 – 6,0)	p = 0,733
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,015)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,643
Duración tratamiento antibacteriano ^a	6,0 (0,0 – 8,0)	6,0 (3,0 – 7,0)	p = 0,846
Piuria	32 (69,57 %)	61 (65,59 %)	p = 0,639
BLEE	16 (34,78 %)	55 (59,14 %)	p = 0,006
Mucosidad	7 (15,22 %)	47 (51,09 %)	p < 0,001
Recurrencia previa	1 (2,17 %)	4 (4,30 %)	p > 0,999
Recurrencia posterior	3 (6,52 %)	10 (10,75 %)	p = 0,544
Persistencia previa	16 (34,78 %)	36 (38,71 %)	p = 0,652
Persistencia posterior	13 (28,26 %)	28 (30,11 %)	p = 0,822
Tratamiento inmunosupresor	17 (36,95 %)	31 (33,33 %)	p = 0,549
Bacteriuria asintomática	18 (39,13 %)	23 (24,73 %)	p = 0,079
β-hemólisis	8 (17,39 %)	5 (5,38 %)	p = 0,030
Servicio			p = 0,817
Admisión Continua	6 (13,04 %)	16 (17,20 %)	
Consulta Externa	27 (58,70 %)	55 (59,14 %)	
Hospitalización	11 (23,91 %)	20 (21,51 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	2 (4,35 %)	2 (2,15 %)	
Tipo de paciente			p = 0,851
Trasplante renal	17 (36,96 %)	35 (38,71 %)	
Oncohematológico	12 (26,09 %)	27 (29,03 %)	
Otros diagnósticos	17 (36,96 %)	30 (32,26 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,117
No administrado	15 (32,61 %)	19 (20,43 %)	
Betalactámicos	12 (26,09 %)	32 (34,41 %)	
Fluoroquinolonas	3 (6,52 %)	10 (10,75 %)	
Nitrofurantoína	2 (4,35 %)	12 (12,90 %)	
Fosfomicina	8 (17,39 %)	17 (18,28 %)	
Otros ^b	6 (13,04 %)	3 (3,23 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular los valores de OR de las variables donde se observaron diferencias significativas. Los valores se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 14. *Odds Ratio* de las variables asociadas a la filamentación en los aislados provenientes de pacientes femeninos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Producción de BLEE	0,36	0,17 – 0,76	p = 0,007
Mucosidad	0,16	0,06 – 0,41	p < 0,001
β -hemólisis	3,70	1,13 – 12,06	p = 0,029

6.2 Análisis de la mucosidad

6.2.1 Análisis general

Se compararon 80 pacientes donde se aislaron colonias mucoides con 80 pacientes donde no se aislaron colonias mucoides. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 15. - Comparación entre los casos y controles respecto a la mucosidad

	Mucosidad positiva n = 80	Mucosidad negativa n = 80	Significancia
Edad (años)	47,0 (32,5 – 63,2)	38,0 (24,0 – 57,0)	p = 0,014
pH	6,0 (5,0 – 6,5)	6,0 (5,0 – 6,5)	p = 0,973
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,126
Duración tratamiento antibacteriano^a	5,0 (0,0 – 7,0)	5,0 (4,7 – 7,0)	p = 0,026
Sexo			p = 0,202
Mujeres	54 (69,23 %)	61 (78,21 %)	
Hombres	24 (30,77 %)	17 (21,79 %)	
Piuria	49 (62,82 %)	54 (69,23 %)	p = 0,397
Producción de BLEE	55 (70,51 %)	34 (43,59 %)	p < 0,001
Filamentación	13 (16,67 %)	28 (35,90 %)	p = 0,006
Servicio de procedencia			p = 0,447
Admisión continua	13 (16,67 %)	21 (26,25 %)	
Consulta externa	45 (57,69 %)	41 (51,25 %)	
Hospitalización	19 (24,36 %)	15 (18,75 %)	
Internos	1 (1,28 %)	3 (3,75 %)	
Persistencia de IVU previa	32 (41,03 %)	25 (32,05 %)	p = 0,244
Persistencia de IVU posterior	21 (26,92 %)	29 (37,18 %)	p = 0,169
Recurrencia de IVU previa	1 (1,28 %)	3 (3,85 %)	p = 0,620
Recurrencia de IVU posterior	7 (8,97 %)	6 (7,69 %)	p = 0,772
Tratamiento antibacteriano			p = 0,062
No administrado	27 (33,75 %)	11 (13,75 %)	
Betalactámicos	23 (28,75 %)	36 (45,00 %)	
Fluoroquinolonas	8 (10,00 %)	8 (10,00 %)	
Nitrofurantoína	6 (7,50 %)	10 (12,50 %)	
Fosfomicina	14 (17,50 %)	11 (13,75 %)	
Otros^b	2 (1,25 %)	4 (5,00 %)	
Tratamiento inmunosupresor	21 (26,25 %)	27 (33,75 %)	p = 0,300
Tipo de paciente			p = 0,573
Trasplante renal	24 (30,00 %)	30 (37,50 %)	
Oncohematológico	24 (30,00 %)	23 (28,75 %)	
Otros	32 (40,00 %)	27 (33,75 %)	
Bacteriuria asintomática	29 (36,25 %)	16 (20,00 %)	p = 0,022
β-hemólisis	5 (6,25 %)	9 (11,25 %)	p = 0,263

a: Variable medida en días; b: Esta categoría comprende el tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y Aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se encontraron diferencias significativas para la edad, la producción de BLEE y la filamentación y la bacteriuria asintomática. Se procedió a realizar un análisis individual para cada antimicrobiano. Los resultados se pueden observar en la tabla 17.

Tabla 16. Comparación de la resistencia a distintos antimicrobianos en los aislados mucosos y no mucosos.

Antimicrobiano	Mucosidad positiva n=78	Mucosidad negativa n=78	Significancia
Betalactámicos			
Ampicilina	69 (88,46 %)	66 (84,62 %)	p = 0,481
Cefotaxima	56 (71,79 %)	37 (47,44 %)	p = 0,001
Cefuroxima	56 (71,79 %)	39 (50,00 %)	p = 0,005
TZP	11 (14,10 %)	12 (15,38 %)	p = 0,821
Cefoxitina	26 (33,33 %)	19 (24,36 %)	p = 0,216
Cefepime	32 (41,03 %)	12 (15,38 %)	p < 0,001
AMC	20 (25,64 %)	7 (8,97 %)	p = 0,005
Ertapenem	2 (2,56 %)	0 (0,00 %)	p = 0,154
Fluoroquinolonas			
Ciprofloxacino	62 (79,49 %)	38 (48,72 %)	p < 0,001
Levofloxacino	61 (78,21 %)	37 (47,44 %)	p < 0,001
Aminoglucósidos			
Amikacina	8 (10,26 %)	0 (0,00 %)	p < 0,001
Gentamicina	32 (41,03 %)	22 (28,21 %)	p = 0,092
Tobramicina	35 (44,87 %)	27 (34,62 %)	p = 0,190
Otros			
SXT	57 (73,08 %)	50 (64,10 %)	p = 0,227
Nitrofurantoína	11 (14,10 %)	7 (8,97 %)	p = 0,316
Fosfomicina	13 (16,67 %)	8 (10,26 %)	p = 0,240
AmpC	8 (10,26 %)	6 (7,69 %)	p = 0,575

AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico; TZP: Piperacilina/Tazobactam; SXT: Trimetoprim/Sulfametoxazol; AmpC: Detección del fenotipo de resistencia ligado a betalactamasas clase C.

Como se observa en la tabla 8, se encontraron asociaciones significativas para los siguientes antimicrobianos: cefotaxima, cefuroxima, ciprofloxacino, levofloxacino, cefepime y amoxicilina/ácido clavulánico. Se procedió a calcular los valores de OR para cada uno de ellos, así como para la producción de BLEE y las otras variables de interés. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 17. Odds Ratio de las variables asociadas a la mucosidad.

Antimicrobiano	OR	IC 95%	Significancia
Resistencia a CTX	2,82	1,45 – 5,47	p = 0,002
Resistencia a CXM	2,54	1,31 – 4,94	p = 0,005
Resistencia a CIP	4,07	2,01 – 8,26	p < 0,001
Resistencia a LEV	3,97	1,97 – 7,98	p < 0,001
Resistencia a FEP	3,82	1,78 – 8,20	p < 0,001
Resistencia a AMC	3,49	1,38 – 8,84	p = 0,008
Producción de BLEE	3,09	1,59 – 5,99	p < 0,001
Bacteriuria asintomática	2,23	1,09 – 4,54	p = 0,027
Filamentación	0,35	0,16 – 0,75	p = 0,007

AK: Amikacina; **CTX:** Cefotaxima; **CXM:** Cefuroxima; **CIP:** Ciprofloxacino; **GE:** Gentamicina; **LEV:** Levofloxacino; **FEP:** Cefepime; **AMC:** Amoxicilina/Ácido Clavulánico; **BLEE:** Producción de enzimas beta-lactamasas de espectro extendido.

6.2.2 Análisis de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

Se compararon 24 pacientes donde se aislaron colonias con fenotipo mucoide con 43 pacientes donde no se aislaron colonias con fenotipo mucoide. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Se omitió el análisis del tratamiento inmunosupresor debido a que es una característica que comparten prácticamente todos los miembros de este grupo.

Tabla 18.- Comparación respecto a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

	Mucosidad positiva n = 24	Mucosidad negativa n = 43	Significancia
Edad (años)	41 (27,0 – 57,0)	30 (24,0 – 52,0)	p = 0,145
pH	6,0 (5,0 – 6,0)	6,0 (6,0 – 6,0)	p = 0,302
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,270
Duración tratamiento antibacteriano^a	7,0 (3,0 – 10,0)	7,0 (5,0 – 7,0)	p = 0,667
Sexo			p = 0,537
Mujeres	18 (75,00 %)	35 (81,40 %)	
Hombres	6 (25,00 %)	8 (18,60 %)	
Piuria	18 (75,00 %)	31 (72,09 %)	p = 0,796
BLEE	15 (62,50 %)	12 (27,91 %)	p = 0,005
Filamentación	3 (12,50 %)	23 (53,49 %)	p < 0,001
Servicio de procedencia			p = 0,324
Admisión Continua	3 (12,50 %)	12 (27,91 %)	
Consulta Externa	19 (79,17 %)	27 (62,79 %)	
Hospitalización	2 (8,33 %)	4 (9,30 %)	
Persistencia de IVU previa	14 (58,33 %)	27 (62,79 %)	p = 0,719
Persistencia de IVU posterior	11 (45,83 %)	24 (55,81 %)	p = 0,432
Recurrencia de IVU previa	1 (4,17 %)	4 (9,30 %)	p = 0,647
Recurrencia de IVU posterior	4 (16,67 %)	2 (4,65 %)	p = 0,176
Tratamiento antibacteriano			p = 0,579
No administrado	5 (20,83 %)	3 (6,98 %)	
Betalactámicos	7 (29,17 %)	12 (27,91 %)	
Fluoroquinolonas	3 (12,50 %)	8 (18,60 %)	
Nitrofurantóina	3 (12,50 %)	5 (11,63 %)	
Fosfomicina	3 (12,50 %)	9 (20,43 %)	
Otros	1 (4,17 %)	5 (12,20 %)	
Tratamiento inmunosupresor	21 (87,50 %)	37 (86,05 %)	p > 0,999
Bacteriuria asintomática	6 (25,00 %)	7 (16,28 %)	p = 0,542
β-hemólisis	1 (4,17 %)	5 (11,63 %)	p = 0,408

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglicósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a comparar el perfil de resistencia a diversos antimicrobianos en ambos grupos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 19.- Comparación de la resistencia a antimicrobianos respecto a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

Antimicrobiano	Mucosidad positiva n=24	Mucosidad negativa n=43	Significancia
Betalactámicos			
Ampicilina	22 (91,67 %)	36 (83,72 %)	p = 0,472
Cefotaxima	17 (70,83 %)	13 (30,23 %)	p = 0,001
Cefuroxima	17 (70,83 %)	15 (34,88 %)	p = 0,004
TZP	3 (12,50 %)	4 (9,30 %)	p = 0,694
Cefoxitina	8 (33,33 %)	8 (18,60 %)	p = 0,175
Cefepime	8 (33,33 %)	7 (16,28 %)	p = 0,108
AMC	7 (29,17 %)	6 (13,95 %)	p = 0,197
Ertapenem	<i>No hay resistencia a este antimicrobiano en los pacientes de Trasplante Renal</i>		
Fluoroquinolonas			
Ciprofloxacino	18 (75,00 %)	23 (53,49 %)	p = 0,083
Levofloxacino	18 (75,00 %)	23 (53,49 %)	p = 0,083
Aminoglucósidos			
Amikacina	3 (12,50 %)	1 (2,33 %)	p = 0,127
Gentamicina	7 (29,17 %)	12 (27,91 %)	p = 0,912
Tobramicina	8 (33,33 %)	12 (27,91 %)	p = 0,641
Otros			
SXT	21 (87,50 %)	30 (69,77 %)	p = 0,139
Nitrofurantoína	3 (12,50 %)	5 (11,63 %)	p > 0,999
Fosfomicina	7 (29,17 %)	3 (6,98 %)	p = 0,027
AmpC	2 (8,33 %)	3 (6,98 %)	p > 0,999

AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico; **TZP:** Piperacilina/Tazobactam; **SXT:** Trimetoprim/Sulfametoxazol; **AmpC:** Detección del fenotipo de resistencia ligado a betalactamasas clase C.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la producción de BLEE y la filamentación, la resistencia a cefotaxima y cefuroxima, para las cuales se procedió a calcular el valor de OR. Estos valores se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 20. Odds Ratio de las variables asociadas a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Producción de BLEE	4,30	1,48 – 12,44	p = 0,007
Resistencia a Cefotaxima	5,60	1,87 – 16,74	p = 0,002
Resistencia a Cefuroxima	4,53	1,53 – 13,35	p = 0,006
Resistencia a Fosfomicina	5,49	1,26 – 23,80	p = 0,022
Filamentación	0,12	0,03 – 0,47	p = 0,002

6.2.3 Análisis de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes oncohematológicos

Se compararon 24 pacientes oncohematológicos donde se aislaron colonias con fenotipo mucoide, con 34 pacientes oncohematológicos donde no se aislaron colonias con fenotipo mucoide. No se observaron diferencias significativas entre ambos subgrupos.

Se procedió a comparar los perfiles de resistencia a distintos antimicrobianos en los aislados mucosos y no mucosos de los pacientes oncohematológicos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 21.- Comparación de la resistencia a antimicrobianos respecto a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes oncohematológicos

Antimicrobiano	Mucosidad positiva n=24	Mucosidad negativa n=34	Significancia
Betalactámicos			
Ampicilina	18 (75,00 %)	28 (82,35 %)	p = 0,527
Cefotaxima	13 (54,17 %)	20 (58,82 %)	p > 0,999
Cefuroxima	13 (54,17 %)	19 (55,88 %)	p = 0,724
TZP	3 (12,50 %)	3 (8,82 %)	p = 0,683
Cefoxitina	7 (29,17 %)	8 (23,53 %)	p = 0,629
Cefepime	7 (29,17 %)	6 (17,65 %)	p = 0,300
AMC	4 (16,67 %)	4 (11,76 %)	p = 0,706
Ertapenem	<i>No hay resistencia a este antimicrobiano en los pacientes oncohematológicos</i>		
Fluoroquinolonas			
Ciprofloxacino	19 (79,17 %)	18 (52,94 %)	p = 0,040
Levofloxacino	19 (79,17 %)	16 (47,06 %)	p = 0,013
Aminoglucósidos			
Amikacina	1 (4,17 %)	1 (2,94 %)	p > 0,999
Gentamicina	10 (41,67 %)	10 (29,41 %)	p = 0,333
Tobramicina	12 (50,00 %)	12 (35,29 %)	p = 0,262
Otros			
SXT	16 (66,67 %)	20 (58,82 %)	p = 0,544
Nitrofurantoína	5 (20,83 %)	3 (8,82 %)	p = 0,255
Fosfomicina	1 (4,17 %)	3 (8,82 %)	p = 0,635
AmpC	3 (12,50 %)	2 (5,88 %)	p = 0,639

AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico; **TZP:** Piperacilina/Tazobactam; **SXT:** Trimetoprim/Sulfametoxazol; **AmpC:** Detección del fenotipo de resistencia ligado a betalactamasas clase C.

Se procedió a calcular el valor de OR para el fenotipo de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino. Estos valores se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 22.- Odds Ratio de las variables asociadas a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes oncohematológicos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Resistencia a ciprofloxacino	3,37	1,02 – 11,14	p = 0,045
Resistencia a levofloxacino	4,27	1,29 – 14,09	p = 0,017

6.2.4 Análisis de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

Se compararon 32 pacientes de otros diagnósticos donde se aislaron colonias con fenotipo mucoide con 35 pacientes de otros diagnósticos donde no se aislaron colonias con fenotipo mucoide. Los resultados se observan en la siguiente tabla.

Tabla 23. - Comparación respecto a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

	Mucosidad positiva n= 32	Mucosidad negativa n = 35	Significancia
Edad (años)	46,0 (30,0 – 65,0)	37,0 (18,5 – 56,0)	p = 0,151
pH	6,5 (6,0 – 7,0)	6,0 (5,5 – 6,2)	p = 0,157
Densidad urinaria	1,017 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,624
Duración tratamiento antibacteriano^a	3,0 (0,0 – 7,0)	5,0 (0,7 – 7,0)	p = 0,059
Sexo			p = 0,190
Mujeres	20 (62,50 %)	27 (77,14 %)	
Hombres	12 (37,50 %)	8 (22,86 %)	
Piuria	21 (65,63 %)	27 (77,14 %)	p = 0,296
BLEE	27 (84,38 %)	15 (42,86 %)	p < 0,001
Filamentación	5 (15,63 %)	19 (54,29 %)	p < 0,001
Servicio de procedencia			p = 0,662
Admisión Continua	7 (21,88 %)	7 (20,00 %)	
Consulta Externa	17 (53,13 %)	16 (45,71 %)	
Hospitalización	7 (21,88 %)	8 (22,86 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	1 (3,13 %)	4 (11,43 %)	
Persistencia de IVU previa	11 (34,38 %)	5 (14,29 %)	p = 0,054*
Persistencia de IVU posterior	3 (9,38 %)	8 (22,86 %)	p = 0,191
Recurrencia de IVU previa	<i>No hay recurrencia previa en este grupo de pacientes</i>		
Recurrencia de IVU posterior	2 (6,25 %)	1 (2,86 %)	p = 0,602
Tratamiento antibacteriano			p = 0,392
No administrado	14 (43,75 %)	9 (25,71 %)	
Betalactámicos	9 (28,13 %)	14 (40,00 %)	
Fluoroquinolonas	2 (6,25 %)	1 (2,86 %)	
Nitrofurantoina	1 (3,13 %)	4 (11,43 %)	
Fosfomicina	5 (15,63 %)	6 (17,14 %)	
Otros^b	1 (3,13 %)	1 (2,86 %)	
Tratamiento inmunosupresor	0 (0,00 %)	2 (5,71 %)	p = 0,493
Bacteriuria asintomática	15 (46,88 %)	11 (31,43 %)	p = 0,194
β-hemólisis	1 (3,13 %)	6 (17,14 %)	p = 0,107

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; **BLEE**: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se comparó también el perfil de resistencia a distintos antimicrobianos para cada grupo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 24. Comparación de la resistencia a antimicrobianos respecto a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

Antimicrobiano	Mucosidad positiva n00=32	Mucosidad negativa n=35	Significancia
Betalactámicos			
Ampicilina	30 (93,75 %)	29 (82,86 %)	p = 0,262
Cefotaxima	28 (87,50 %)	16 (45,71 %)	p < 0,001
Cefuroxima	28 (87,50 %)	18 (51,43 %)	p = 0,001
TZP	6 (18,75 %)	7 (20,00 %)	p = 0,897
Cefoxitina	11 (34,38 %)	10 (28,57 %)	p = 0,608
Cefepime	17 (53,13 %)	6 (17,14 %)	p = 0,001
AMC	9 (28,13 %)	2 (5,71 %)	p = 0,019
Ertapenem	2 (6,25 %)	0 (0,00 %)	p = 0,224
Fluoroquinolonas			
Ciprofloxacino	27 (84,38 %)	16 (45,71 %)	p < 0,001
Levofloxacino	26 (81,25 %)	16 (45,71 %)	p = 0,002
Aminoglucósidos			
Amikacina	5 (15,63 %)	0 (0,00 %)	p = 0,020
Gentamicina	16 (50,00 %)	12 (34,29 %)	p = 0,192
Tobramicina	17 (53,13 %)	14 (40,00 %)	p = 0,281
Otros			
SXT	22 (68,75 %)	21 (60,00 %)	p = 0,455
Nitrofurantoína	3 (9,38 %)	2 (5,71 %)	p = 0,663
Fosfomicina	5 (15,63 %)	3 (8,57 %)	p = 0,464
AmpC	3 (9,38 %)	2 (5,71 %)	p = 0,663

AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico; TZP: Piperacilina/Tazobactam; SXT: Trimetoprim/Sulfametoxazol; AmpC: Detección del fenotipo de resistencia ligado a betalactamasas clase C.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la observación de filamentación bacteriana, la producción de BLEE, la resistencia a amikacina, cefotaxima, cefuroxima, ciprofloxacino, levofloxacino, cefepime y amoxicilina/ácido clavulánico. Se procedió a calcular los valores de OR para cada variable, los cuales se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 25. Odds Ratio de las variables asociadas a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes con otros diagnósticos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Filamentación	0,15	0,04 – 0,49	p = 0,001
Resistencia a Amikacina	14,20	0,75 – 267,10	p = 0,076
Resistencia a Cefotaxima	8,31	2,40 – 28,75	p < 0,001
Resistencia a Cefuroxima	6,61	1,91 – 22,83	p = 0,001
Resistencia a Ciprofloxacino	6,41	2,00 – 20,51	p < 0,001
Resistencia a Levofloxacino	5,14	1,69 – 15,60	p = 0,003
Resistencia a Cefepime	5,47	1,78 – 16,79	p = 0,002
Resistencia a Amoxicilina/ácido clavulánico	6,45	1,27 – 32,69	p = 0,002
Producción de BLEE	7,20	2,24 – 23,09	p < 0,001

6.2.5 Análisis de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes masculinos

Se compararon 25 pacientes masculinos donde se aislaron colonias con fenotipo mucoide, con 28 pacientes masculinos donde no se aislaron colonias con fenotipo mucoide. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 26.- Comparación de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes masculinos

	Mucosidad positiva n=25	Mucosidad negativa n=28	Significancia
Edad (años)	57,0 (44,7 – 66,5)	52 (39,7 – 64,0)	p = 0,324
pH	6,0 (5,0 – 7,0)	6,0 (5,2 – 6,0)	p = 0,213
Densidad urinaria	1,015 (1,015 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,533
Duración tratamiento antibacteriano ^a	5,0 (0,0 – 7,0)	7,0 (3,5 – 7,0)	p = 0,230
Filamentación	6 (24,00 %)	19 (67,86 %)	p = 0,001
Piuria	15 (60,00 %)	23 (82,14 %)	p = 0,074
BLEE	16 (64,00 %)	14 (50,00 %)	p = 0,304
Recurrencia previa	0 (0,00 %)	1 (3,57 %)	p > 0,999
Recurrencia posterior	2 (8,00 %)	1 (3,57 %)	p = 0,596
Persistencia previa	9 (36,00 %)	10 (35,71 %)	p = 0,982
Persistencia posterior	9 (36,00 %)	6 (21,43 %)	p = 0,239
Tratamiento inmunosupresor	6 (24,00 %)	6 (21,43 %)	p = 0,823
Bacteriuria Asintomática	11 (44,00 %)	4 (12,00 %)	p = 0,030
β-hemólisis	2 (8,00 %)	6 (21,43 %)	p = 0,256
Servicio			p = 0,313
Admisión Continua	8 (32,00 %)	11 (39,29 %)	
Consulta Externa	12 (48,00 %)	7 (25,00 %)	
Hospitalización	4 (16,00 %)	9 (32,14 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	1 (4,00 %)	1 (3,57 %)	
Tipo de paciente			p = 0,326
Trasplante renal	6 (24,00 %)	8 (28,57 %)	
Oncohematológico	7 (28,00 %)	12 (42,86 %)	
Otros diagnósticos	12 (48,00 %)	8 (28,57 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,157
No administrado	10 (40,00 %)	4 (14,29 %)	
Betalactámicos	6 (24,00 %)	15 (53,57 %)	
Fluoroquinolonas	4 (16,00 %)	3 (10,71 %)	
Nitrofurantoina	2 (8,00 %)	3 (10,71 %)	
Fosfomicina	3 (12,00 %)	3 (10,71 %)	
Otros ^b	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a comparar el perfil de resistencia a distintos antimicrobianos de ambos subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en la resistencia a todos los antimicrobianos seleccionados. Posteriormente, se procedió a calcular el valor de OR para las variables donde se observaron diferencias significativas. Los resultados se observan en la siguiente tabla.

Tabla 27. *Odds Ratio* de las variables asociadas a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes masculinos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Filamentación	0,14	0,04 – 0,50	p = 0,002
Bacteriuria asintomática	4,71	1,25 – 17,65	p = 0,021

6.2.6 Análisis de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes femeninos

Se compararon 55 pacientes femeninos donde se aislaron colonias con fenotipo colonial mucoide con 84 pacientes femeninos donde no se aislaron colonias con fenotipo colonial mucoide. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 28. - Comparación de la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes femeninos

	Mucosidad positiva n=55	Mucosidad negativa n=84	Significancia
Edad (años)	45,0 (30,7 – 60,0)	32,0 (22,2 – 55,2)	p = 0,043
pH	6,0 (5,0 – 6,5)	6,0 (6,0 – 6,0)	p = 0,293
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,015)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,052
Duración tratamiento antibacteriano ^a	5,0 (0,0 – 7,0)	7,0 (4,0 – 8,0)	p = 0,079
Filamentación	7 (12,73 %)	39 (46,43 %)	p < 0,001
Piuria	36 (65,45 %)	57 (67,86 %)	p = 0,768
BLEE	41 (74,55 %)	30 (35,71 %)	p < 0,001
Recurrencia previa	1 (1,82 %)	4 (4,76 %)	p = 0,648
Recurrencia posterior	5 (9,69 %)	8 (9,52 %)	p = 0,931
Persistencia previa	24 (43,64 %)	28 (33,33 %)	p = 0,219
Persistencia posterior	12 (21,82 %)	29 (34,52 %)	p = 0,108
Tratamiento inmunosupresor	15 (27,27 %)	33 (39,29 %)	p = 0,145
Bacteriuria Asintomática	18 (32,73 %)	23 (27,38 %)	p = 0,499
β-hemólisis	3 (5,45 %)	10 (11,90 %)	p = 0,245
Servicio			p = 0,241
Admisión Continua	7 (12,73 %)	15 (17,86 %)	
Consulta Externa	33 (60,00 %)	49 (58,33 %)	
Hospitalización	15 (27,27 %)	15 (19,05 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	0 (0,00 %)	4 (4,76 %)	
Tipo de paciente			p = 0,566
Trasplante renal	18 (32,73 %)	35 (41,67 %)	
Oncohematológico	17 (30,91 %)	22 (26,19 %)	
Otros diagnósticos	20 (36,36 %)	27 (32,14 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,669
No administrado	17 (30,91 %)	17 (20,24 %)	
Betalactámicos	17 (30,91 %)	27 (32,14 %)	
Fluoroquinolonas	4 (7,27 %)	9 (10,71 %)	
Nitrofurantoina	4 (7,27 %)	10 (11,90 %)	
Fosfomicina	11 (20,00 %)	14 (16,67 %)	
Otros ^b	2 (3,64 %)	7 (8,33 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β -lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a comparar la resistencia a distintos antimicrobianos en ambos subgrupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la amikacina ($p = 0,006$), la cefotaxima, cefuroxima, ciprofloxacino, levofloxacino y cefepime ($p < 0,001$); así como para la gentamicina ($p = 0,009$), la tobramicina ($p = 0,008$), la fosfomicina ($p = 0,021$) y la combinación amoxicilina/ácido clavulánico ($p = 0,004$).

Se procedió a calcular el valor de OR para las variables donde se observaron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 29. Odds Ratio de las variables asociadas a la mucosidad en los aislados provenientes de pacientes femeninos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Filamentación	0,16	0,06 – 0,41	$p < 0,001$
Resistencia a Amikacina	14,12	1,71 – 116,46	$p = 0,013$
Resistencia a Cefotaxima	4,10	1,94 – 8,64	$p < 0,001$
Resistencia a Cefuroxima	3,90	1,85 – 8,22	$p < 0,001$
Resistencia a Ciprofloxacino	4,75	2,22 – 10,15	$p < 0,001$
Resistencia a Gentamicina	2,83	1,33 – 6,02	$p = 0,006$
Resistencia a Levofloxacino	4,52	2,14 – 9,56	$p < 0,001$
Resistencia a Tobramicina	2,71	1,32 – 5,57	$p = 0,005$
Resistencia a Fosfomicina	3,25	1,12 – 9,39	$p = 0,029$
Resistencia a Cefepime	6,45	2,69 – 15,44	$p < 0,001$
Resistencia a Amoxicilina/Ácido Clavulánico	3,56	1,39 – 9,11	$p = 0,008$
Producción de BLEE	5,27	2,48 – 11,19	$p < 0,001$

6.3 Análisis de la persistencia previa de IVU

6.3.1 Análisis general de la persistencia previa de IVU

Se compararon 71 pacientes donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado con 121 pacientes donde no se identificó persistencia de infección previa. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 30.- Comparación entre pacientes con persistencia previa de IVU y pacientes sin persistencia previa de IVU

	Persistencia positiva n=71	Persistencia negativa n = 121	Significancia
Edad	46,0 (25,7 – 57,0)	45 (26,0 – 62,0)	p = 0,701
pH	6,0 (6,0 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,5)	p = 0,679
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,940
Duración del tratamiento antibacteriano^a	7,0 (4,7 – 10,0)	5,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,103
Sexo			p = 0,841
	Mujeres	52 (73,24 %)	87 (71,90 %)
	Hombres	19 (26,76 %)	34 (28,10 %)
Filamentación	29 (40,85 %)	42 (34,71 %)	p = 0,395
Piuria	53 (74,29 %)	78 (64,46 %)	p = 0,143
Producción de BLEE	37 (52,11 %)	64 (52,89 %)	p = 0,916
Mucosidad	33 (46,48 %)	47 (38,84 %)	p = 0,300
Servicio de procedencia			p < 0,001
	Admisión Continua	18 (25,35 %)	23 (19,01 %)
	Consulta externa	48 (67,61 %)	53 (43,80 %)
	Hospitalización	5 (7,04 %)	39 (32,23 %)
	Unidad de Terapia Intensiva	0 (0,00 %)	6 (4,96 %)
Tratamiento antibacteriano			p = 0,015
	No administrado	13 (18,31 %)	35 (28,93 %)
	Betalactámicos	19 (26,76 %)	46 (38,02 %)
	Fluoroquinolonas	9 (12,68 %)	11 (9,09 %)
	Nitrofurantoina	13 (18,31 %)	6 (4,96 %)
	Fosfomicina	13 (18,31 %)	18 (14,88 %)
	Otros^b	4 (5,64 %)	5 (4,14 %)
Tratamiento inmunosupresor	38 (53,52 %)	22 (18,18 %)	p < 0,001
Tipo de paciente			p < 0,001
	Trasplante Renal	41 (57,75 %)	26 (21,49 %)
	Oncohematológicos	14 (19,72 %)	44 (36,36 %)
	Otros diagnósticos	16 (22,54 %)	51 (42,15 %)
Bacteriuria asintomática	17 (23,94 %)	39 (32,23 %)	p = 0,222
β-hemólisis	4 (5,63 %)	17 (14,05 %)	p = 0,093

a: Variable medida en días; b: Esta categoría comprende el tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y Aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular los valores de OR para cada variable en la que se encontró diferencia significativa. Los valores se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 31. Odds Ratio de variables asociadas a la persistencia previa de IVU

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Procedencia de Consulta externa	2,67	1,45 – 4,94	p < 0,001
Procedencia de Hospitalización	0,15	0,05 – 0,42	p < 0,001
Tratamiento con Nitrofurantoína	4,29	1,55 – 11,88	p = 0,005
Tratamiento inmunosupresor	5,18	2,68 – 9,90	p < 0,001
Paciente de Trasplante Renal	4,99	2,63 – 9,47	p < 0,001
Paciente Oncohematológico	0,42	0,21 – 0,85	p = 0,016
Paciente de Otros diagnósticos	0,39	0,20 – 0,77	p = 0,006

6.3.2 Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes de trasplante renal

Se compararon 41 pacientes de trasplante renal donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento estudiado, contra 26 pacientes donde no se identificó persistencia de infección previa al aislamiento. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Se encontraron diferencias significativas en los pacientes provenientes del servicio de hospitalización. ($p = 0,005$) Se procedió a calcular el valor de OR para esta variable, el cual fue de **0,03 con un IC95% (0,002 – 0,72)**. Esta asociación se consideró estadísticamente significativa ($p = 0,029$)

6.3.3 Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes oncohematológicos

Se compararon 14 pacientes oncohematológicos donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado, con 44 pacientes oncohematológicos donde no se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

6.3.4 Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes de otros diagnósticos

Se compararon 16 pacientes de otros diagnósticos donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado, con 51 pacientes de otros diagnósticos donde no se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado.

Se encontraron diferencias significativas para los pacientes de sexo femenino, por lo cual se procedió a calcular el valor de OR para esta variable, el cual fue de **8,90 con IC95% (1,08 – 72,90); este valor se consideró significativo ($p = 0,041$)**

6.4 Análisis de la persistencia posterior de IVU

6.4.1 Análisis general de la persistencia posterior de IVU

Se compararon 56 pacientes donde se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento evaluado, con 136 pacientes donde no se identificó persistencia de infección. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 32. - Comparación entre pacientes con persistencia posterior de IVU y pacientes sin persistencia posterior de IVU

	Persistencia positiva n=56	Persistencia negativa n = 136	Significancia	
Edad	41,0 (24,0 – 52,0)	46,0 (26,0 – 62,0)	p = 0,038	
pH	6,0 (6,0 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,0)	p = 0,483	
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,535	
Duración del tratamiento antibacteriano^a	6,5 (4,0 – 7,0)	5,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,341	
Sexo			p = 0,870	
	Mujeres	41 (73,21 %)	98 (72,06 %)	
	Hombres	15 (26,79 %)	38 (27,94 %)	
Filamentación	21 (37,50 %)	50 (36,76 %)	p = 0,923	
Piuria	41 (73,21 %)	90 (66,18 %)	p = 0,341	
Producción de BLEE	29 (51,79 %)	72 (52,94 %)	p = 0,884	
Mucosidad	21 (37,50 %)	59 (43,38 %)	p = 0,452	
Servicio de procedencia			p = 0,674	
	Admisión Continua	11 (19,64 %)	33 (22,06 %)	
	Consulta externa	33 (58,93 %)	68 (50,00 %)	
	Hospitalización	11 (19,64 %)	33 (24,26 %)	
	Unidad de Terapia Intensiva	1 (1,79 %)	5 (3,68 %)	
Tratamiento antibacteriano			p = 0,130	
	No administrado	12 (21,43 %)	36 (26,47 %)	
	Betalactámicos	16 (28,57 %)	49 (36,03 %)	
	Fluoroquinolonas	8 (14,29 %)	12 (8,82 %)	
	Nitrofurantoina	8 (14,29 %)	11 (8,09 %)	
	Fosfomicina	9 (16,07 %)	22 (16,18 %)	
	Otros^b	3 (5,35 %)	6 (5,36 %)	
Tratamiento inmunosupresor	31 (55,36 %)	29 (21,32 %)	p < 0,001	
Tipo de paciente			p < 0,001	
	Trasplante Renal	35 (62,50 %)	32 (23,53 %)	
	Oncohematológicos	10 (17,86 %)	48 (35,29 %)	
	Otros diagnósticos	11 (19,64 %)	56 (41,18 %)	
Bacteriuria asintomática	15 (26,79 %)	41 (30,15 %)	p = 0,641	
β-hemólisis	3 (5,36 %)	18 (13,24 %)	p = 0,132	

a: Variable medida en días; b: Esta categoría comprende el tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y Aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular los valores de OR para las variables asociadas a la persistencia de IVU posterior a los aislamientos, los cuales se pueden ver en la siguiente tabla.

Tabla 33. Odds Ratio de las variables asociadas a persistencia posterior de IVU

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Tratamiento inmunosupresor	4,57	2,34 – 8,92	p < 0,001
Paciente de Trasplante renal	5,41	2,77 – 10,59	p < 0,001
Paciente Oncohematológico	0,39	0,18 – 0,85	p = 0,019
Paciente de otros diagnósticos	0,34	0,16 – 0,73	p = 0,005

6.4.2 Análisis de la persistencia posterior de IVU en los pacientes de trasplante renal

Se compararon 35 pacientes de trasplante renal donde se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento al estudio, con 32 pacientes de trasplante renal donde no se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento en estudio.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos subgrupos de los pacientes de trasplante renal.

6.4.3 Análisis de la persistencia posterior de IVU en los pacientes oncohematológicos

Se compararon 10 pacientes oncohematológicos donde se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento evaluado, con 48 pacientes oncohematológicos donde no se identificó persistencia de infección al aislamiento evaluado.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

6.4.4 Análisis de la persistencia posterior de IVU en los pacientes con otros diagnósticos

Se compararon 11 pacientes de otros diagnósticos donde se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento evaluado, con 56 pacientes donde no se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento evaluado.

Se encontró diferencia significativa para el tratamiento inmunosupresor ($p = 0,024$). Se procedió a calcular **el valor de OR para esta variable, el cual fue de 29,73 IC95% (1,32 – 668,88) Este valor se consideró estadísticamente significativo ($p = 0,032$).**

6.5 Análisis en los pacientes de trasplante renal

Se procedió a comparar 67 pacientes de trasplante renal con 125 pacientes con diagnóstico diferente. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 34. - Comparación de los pacientes de trasplante renal con otros diagnósticos

	TR positivo n=67	TR negativo n = 125	Significancia	
Edad (años)	32 (24,0 – 53,7)	49 (30,0 – 64,0)	p < 0,001	
pH	6,0 (5,7 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,5)	p = 0,547	
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,280	
Duración tratamiento antibacteriano^a	7,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (0,0 – 7,0)	p < 0,001	
Sexo			p = 0,127	
	Mujeres	53 (79,10 %)	86 (68,80 %)	
	Hombres	14 (20,90 %)	39 (31,20 %)	
Piuria	49 (73,13 %)	82 (65,60 %)	p = 0,285	
BLEE	27 (40,30 %)	74 (59,20 %)	p = 0,012	
Filamentación	26 (38,81 %)	45 (36,00 %)	p = 0,701	
Mucosidad	24 (35,82 %)	56 (44,80 %)	p = 0,229	
Servicio de procedencia			p < 0,001	
	Admisión Continua	15 (22,39 %)	26 (20,80 %)	
	Consulta Externa	46 (68,66 %)	55 (44,00 %)	
	Hospitalización	6 (8,96 %)	38 (30,40 %)	
	Unidad de Terapia Intensiva	0 (0,00 %)	6 (4,80 %)	
Tratamiento antibacteriano			p = 0,002	
	No administrado	8 (11,94 %)	40 (32,00 %)	
	Betalactámicos	19 (28,36 %)	46 (36,80 %)	
	Fluoroquinolonas	11 (16,42 %)	9 (7,20 %)	
	Nitrofurantoína	8 (11,94 %)	11 (8,80 %)	
	Fosfomicina	14 (20,90 %)	17 (13,60 %)	
	Otros^b	7 (4,48 %)	2 (1,60 %)	
Recurrencia previa	5 (7,46 %)	1 (0,80 %)	p = 0,020	
Recurrencia posterior	6 (8,96 %)	10 (8,00 %)	p = 0,819	
Persistencia previa	41 (61,29 %)	30 (24,00 %)	p < 0,001	
Persistencia posterior	35 (52,24 %)	21 (16,80 %)	p < 0,001	
Bacteriuria asintomática	13 (19,40 %)	43 (34,40 %)	p = 0,029	
β-hemólisis	6 (8,96 %)	15 (12,00 %)	p = 0,519	

a: Variable medida en días; b: Incluye el tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular el valor de los OR para las variables donde se observaron diferencias significativas, los cuales se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 35. Odds Ratio de las variables asociadas a los pacientes de trasplante renal

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Producción de BLEE	0,46	0,25 – 0,85	p = 0,013
Recurrencia de infección previa	10,00	1,14 – 87,46	p = 0,037
Persistencia de infección previa	4,99	2,63 – 9,47	p < 0,001
Persistencia de infección posterior	5,41	2,77 – 10,59	p < 0,001
Procedencia de Consulta Externa	7,87	3,82 – 16,21	p < 0,001
Procedencia de Hospitalización	0,22	0,08 – 0,56	p = 0,001
No Recibir tratamiento antimicrobiano	0,28	0,12 – 0,65	p = 0,003
Presencia de Bacteriuria asintomática	0,45	0,22 – 0,93	p = 0,031

6.6 Análisis en los pacientes oncohematológicos

Se compararon 58 pacientes con diagnósticos oncohematológicos con 134 pacientes de otros diagnósticos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 36. - Comparación de los pacientes oncohematológicos con otros diagnósticos

	OH positivo n = 58	OH negativo n = 134	Significancia	
Edad (años)	52,0 (43,0 – 64,2)	37,0 (24,0 – 57,0)	p < 0,001	
pH	6,0 (5,0 – 6,0)	6,0 (6,0 – 6,0)	p = 0,226	
Densidad urinaria	1,015 (1,015 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,088	
Duración tratamiento antibacteriano^a	5,5 (0,0 – 8,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	p = 0,763	
Sexo			p = 0,293	
	Mujeres	39 (67,24 %)	100 (74,63 %)	
	Hombres	19 (32,76 %)	34 (25,37 %)	
Piuria	34 (58,62 %)	97 (72,39 %)	p = 0,059	
BLEE	32 (55,17 %)	69 (51,49 %)	p = 0,639	
Filamentación	21 (36,21%)	50 (37,31 %)	p = 0,884	
Mucosidad	24 (41,38 %)	56 (41,79 %)	p = 0,957	
Servicio de procedencia			p = 0,002	
	Admisión Continua	12 (20,69 %)	29 (21,64 %)	
	Consulta Externa	22 (37,93 %)	79 (58,96 %)	
	Hospitalización	23 (39,66 %)	21 (15,67 %)	
	Unidad de Terapia Intensiva	1 (1,72 %)	5 (3,73 %)	
Tratamiento antibacteriano			p = 0,312	
	No administrado	17 (29,31 %)	31 (23,13 %)	
	Betalactámicos	23 (39,66 %)	42 (31,34 %)	
	Fluoroquinolonas	6 (10,34 %)	14 (10,45 %)	
	Nitrofurantoína	6 (10,34 %)	13 (9,70 %)	
	Fosfomicina	6 (10,34 %)	25 (18,66 %)	
	Otros^b	0 (0,00 %)	9 (3,73 %)	
Recurrencia previa	1 (1,72 %)	5 (3,73 %)	p = 0,669	
Recurrencia posterior	7 (12,07 %)	9 (6,72 %)	p = 0,257	
Persistencia previa	11 (24,14 %)	57 (42,54 %)	p = 0,015	
Persistencia posterior	10 (17,24 %)	46 (34,33 %)	p = 0,016	
Bacteriuria asintomática	17 (29,31 %)	39 (29,10 %)	p = 0,977	
β-hemólisis	8 (13,79 %)	13 (9,70 %)	p = 0,404	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; **BLEE**: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió entonces a calcular los valores de OR para las variables donde se encontraron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 37. *Odds Ratio* de las variables asociadas a los pacientes oncohematológicos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Persistencia previa	0,42	0,21 – 0,85	p = 0,016
Procedencia de Consulta Externa	0,42	0,22 – 0,80	p = 0,008
Procedencia de Hospitalización	3,53	1,75 – 7,13	p < 0,001
Persistencia posterior	0,39	0,18 – 0,85	p = 0,019

6.7 Análisis en los pacientes de otros diagnósticos

Se procedió a evaluar a 67 pacientes con diagnósticos distintos al trasplante renal y oncohematológicos con 125 pacientes de trasplante renal y oncohematológicos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 38. - Comparación de los pacientes con diagnósticos distintos al trasplante renal y oncohematológico

	Otros positivo n=67	Otros negativo n = 125	Significancia
Edad (años)	46,0 (24,0 – 63,0)	44,0 (27,0 – 58,0)	p = 0,714
pH	6,0 (6,0 – 6,7)	6,0 (5,0 – 6,0)	p = 0,065
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,565
Duración tratamiento antibacteriano^a	5,0 (0,0 – 7,0)	7,0 (3,0 – 8,0)	p = 0,001
Sexo			p = 0,610
Mujeres	47 (70,15 %)	92 (73,60 %)	
Hombres	20 (29,85 %)	33 (26,40 %)	
Piuria	48 (71,64 %)	83 (66,40 %)	p = 0,457
BLEE	42 (62,69 %)	59 (47,20 %)	p = 0,040
Filamentación	24 (35,82 %)	47 (37,60 %)	p = 0,807
Mucosidad	32 (47,76 %)	48 (38,40 %)	p = 0,209
Servicio de procedencia			p = 0,092
Admisión Continua	14 (20,90 %)	27 (21,60 %)	
Consulta Externa	33 (49,25 %)	68 (54,40 %)	
Hospitalización	15 (22,39 %)	29 (23,20 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	5 (7,46 %)	1 (0,80 %)	
Tratamiento antibacteriano			p = 0,213
No administrado	23 (34,33 %)	25 (20,00 %)	
Betalactámicos	23 (34,33 %)	42 (33,60 %)	
Fluoroquinolonas	3 (4,48 %)	17 (13,60 %)	
Nitrofurantoína	5 (7,46 %)	14 (11,20 %)	
Fosfomicina	11 (16,42 %)	20 (16,00 %)	
Otros^b	2 (2,98 %)	6 (5,60 %)	
Recurrencia previa	0 (0,00 %)	6 (4,80 %)	p = 0,093
Recurrencia posterior	3 (4,48 %)	13 (10,40 %)	p = 0,182
Persistencia previa	16 (23,88 %)	55 (44,00 %)	p = 0,005
Persistencia posterior	11 (16,42 %)	45 (36,00 %)	p = 0,004
Bacteriuria asintomática	26 (38,81 %)	30 (24,00 %)	p = 0,031
β-hemólisis	7 (10,45 %)	14 (11,20 %)	p = 0,873

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; **BLEE**: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular los valores de OR para las variables donde se encontraron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 39. *Odds Ratio* de las variables asociadas a los pacientes con otros diagnósticos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Persistencia previa de infección	0,39	0,20 – 0,77	p = 0,006
Persistencia posterior de infección	0,34	0,16 – 0,73	p = 0,005
Producción de BLEE	1,87	1,02 – 3,44	p = 0,041
Bacteriuria asintomática	1,03	0,57 – 1,87	p = 0,899

6.8 Análisis de la muestra por sexo

6.8.1 Análisis general por sexo

Se compararon 139 pacientes del sexo femenino con 53 pacientes del sexo masculino. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 40.- Comparación de los pacientes según el sexo

	Mujeres n=139	Hombres n=53	Significancia
Edad (años)	41,0 (24,0 – 57,0)	52 (42,2 – 64,0)	p < 0,001
pH	6,0 (5,0 – 6,1)	6,0 (5,1 – 6,0)	p = 0,741
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,020 (1,011 – 1,020)	p = 0,046
Duración tratamiento antibacteriano ^a	6,0 (0,5 – 7,0)	5,0 (1,5 – 7,0)	p = 0,503
Filamentación	46 (33,33 %)	25 (48,08 %)	p = 0,061
Piuria	92 (66,67 %)	37 (71,15 %)	p = 0,554
BLEE	70 (50,72 %)	29 (55,77 %)	p = 0,534
Mucosidad	54 (39,13 %)	24 (46,15 %)	p = 0,380
Recurrencia previa	5 (3,62 %)	1 (1,92 %)	p > 0,999
Recurrencia posterior	13 (9,42 %)	3 (5,77 %)	p = 0,563
Persistencia previa	51 (36,96 %)	19 (36,54 %)	p = 0,957
Persistencia posterior	41 (29,71 %)	15 (28,85 %)	p = 0,907
Tratamiento inmunosupresor	45 (36,00 %)	11 (22,45 %)	p = 0,085
Tipo de paciente			p = 0,326
Trasplante renal	52 (40,00 %)	14 (28,00 %)	
Oncohematológicos	37 (28,46 %)	17 (34,00 %)	
Otros diagnósticos	41 (31,54 %)	19 (38,00 %)	
Bacteriuria asintomática	38 (30,40 %)	13 (26,83 %)	p = 0,614
β-hemólisis	13 (9,35 %)	8 (15,09 %)	p = 0,254
Servicio			p = 0,008
Admisión Continua	21 (15,33 %)	18 (35,29 %)	
Consulta Externa	82 (59,85 %)	18 (35,29 %)	
Hospitalización	30 (21,90 %)	13 (25,49 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	4 (2,92 %)	2 (3,92 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,681
No administrado	31 (24,80 %)	12 (24,49 %)	
Betalactámicos	42 (33,60 %)	19 (33,60 %)	
Fluoroquinolonas	12 (9,60 %)	7 (14,29 %)	
Nitrofurantoína	14 (11,20 %)	5 (10,20 %)	
Fosfomicina	19 (15,20 %)	6 (12,24 %)	
Otros ^b	7 (5,60 %)	0 (0,00 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminogluósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido.

Se procedió a calcular el valor de OR para las variables asociadas al sexo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 41. Odds Ratio de las variables asociadas al sexo

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Proceder de AC y sexo masculino	3,01	1,43 – 6,30	p = 0,003
Proceder de CE y sexo femenino	2,73	1,40 – 5,33	p = 0,003

6.8.2 Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes masculinos

Se compararon 19 pacientes masculinos donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado, con 34 pacientes masculinos donde no se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 42.- Comparación de la persistencia previa de IVU en pacientes masculinos

	Persistencia positiva n=19	Persistencia negativa n=34	Significancia
Edad (años)	52,0 (50,0 – 64,0)	56 (34,0 – 68,5 %)	p = 0,992
pH	6,0 (5,0 – 6,0)	6,0 (5,5 – 6,0)	p = 0,354
Densidad urinaria	1,020 (1,015 – 1,020)	1,020 (1,010 – 1,020)	p = 0,939
Duración tratamiento antibacteriano ^a	7,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,126
Filamentación	13 (68,42 %)	12 (36,36 %)	p = 0,025
Piuria	16 (84,21 %)	21 (63,64 %)	p = 0,202
BLEE	7 (36,84 %)	22 (66,67 %)	p = 0,037
Mucosidad	9 (47,37 %)	15 (45,45 %)	p = 0,893
Tratamiento inmunosupresor	8 (50,00 %)	3 (0,09 %)	p = 0,001
Bacteriuria asintomática	2 (10,53 %)	11 (33,33 %)	p = 0,174
β-hemólisis	2 (10,53 %)	6 (17,65 %)	p = 0,695
Servicio			p = 0,160
Admisión Continua	7 (38,89 %)	11 (33,33 %)	
Consulta Externa	9 (50,00 %)	9 (27,27 %)	
Hospitalización	2 (11,11 %)	11 (33,33 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	0 (0,00 %)	2 (6,06 %)	
Tipo de paciente			p < 0,001
Trasplante Renal	11 (64,71 %)	3 (9,09 %)	
Oncohematológico	5 (29,41 %)	12 (36,36 %)	
Otros diagnósticos	1 (5,88 %)	18 (54,55 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,487
No administrado	2 (12,50 %)	10 (30,30 %)	
Betalactámicos	6 (37,50 %)	13 (39,39 %)	
Fluoroquinolonas	3 (18,75 %)	4 (12,12 %)	
Nitrofurantoína	3 (18,75 %)	2 (6,06 %)	
Fosfomicina	2 (12,50 %)	4 (12,12 %)	
Otros ^b	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido

Se compararon también los perfiles de resistencia de ambos subgrupos. Se encontraron diferencias significativas para la cefotaxima (p = 0,020) y la cefuroxima (0,028). Se procedió

a calcular el valor de OR para las variables donde se observaron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 43. *Odds Ratio* de las variables asociadas a la persistencia previa de IVU en pacientes masculinos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Filamentación	3,79	1,14 – 12,58	p = 0,042
Producción de BLEE	0,29	0,08 – 0,94	p = 0,046
Resistencia a la cefotaxima	0,25	0,07 – 0,83	p = 0,039
Resistencia a la cefuroxima	0,27	0,08 – 0,89	p = 0,040
Tratamiento inmunosupresor	10,00	2,14 – 46,60	p = 0,003
Paciente de Trasplante Renal	18,33	3,89 – 86,25	p < 0,001
Paciente de otros diagnósticos	0,72	0,20 – 2,57	p = 0,623

6.8.3 Análisis de la persistencia previa de IVU en pacientes femeninos

Se compararon 51 pacientes femeninos donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado, con 87 pacientes femeninos donde no se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 44.- Comparación de la persistencia previa de IVU en pacientes femeninos

	Persistencia positiva n=51	Persistencia negativa n=87	Significancia
Edad (años)	37,0 (21,0 – 57,0)	42,0 (25,0 – 58,0)	p = 0,384
pH	6,0 (6,0 – 6,0)	6,0 (5,0 – 6,5)	p = 0,930
Densidad urinaria	1,015 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,869
Duración tratamiento antibacteriano	5,0 (3,7 – 10,0)	6,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,336
Filamentación	16 (31,37 %)	30 (34,48 %)	p = 0,708
Piuria	36 (70,59 %)	56 (64,37 %)	p = 0,454
BLEE	29 (56,86 %)	41 (47,13 %)	p = 0,269
Mucosidad	23 (45,10 %)	31 (35,63 %)	p = 0,271
Tratamiento inmunosupresor	27 (58,70 %)	18 (22,78 %)	p < 0,001
Bacteriuria asintomática	14 (30,43 %)	24 (30,38 %)	p = 0,994
β-hemólisis	2 (3,85 %)	11 (12,64 %)	p = 0,131
Servicio			p < 0,001
Admisión Continua	10 (19,61 %)	11 (12,79 %)	
Consulta Externa	38 (74,51 %)	44 (51,16 %)	
Hospitalización	3 (5,88 %)	27 (31,40 %)	
Unidad de Terapia Intensiva	0 (0,00 %)	4 (4,65 %)	
Tipo de paciente			p < 0,001
Trasplante Renal	29 (61,70 %)	23 (27,71 %)	
Oncohematológico	6 (12,77 %)	31 (37,35 %)	
Otros diagnósticos	12 (25,53 %)	29 (34,94 %)	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,030
No administrado	10 (21,74 %)	21 (26,58 %)	
Betalactámicos	11 (23,91 %)	31 (39,24 %)	
Fluoroquinolonas	6 (13,04 %)	6 (7,59 %)	
Nitrofurantoína	10 (21,74 %)	4 (5,06 %)	
Fosfomicina	7 (15,22 %)	12 (15,19 %)	
Otros	2 (4,35 %)	5 (6,33 %)	

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido

Se compararon también los perfiles de resistencia de ambos subgrupos. Se encontraron diferencias significativas para el ciprofloxacino (p = 0,009), el levofloxacino (p = 0,004), la fosfomicina (p = 0,011) y la combinación amoxicilina/ácido clavulánico (p = 0,033).

Se procedió a calcular los valores de OR para las variables donde se observaron diferencias significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 45. Odds Ratio de las variables asociadas a la persistencia previa de IVU en pacientes femeninos

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Tratamiento inmunosupresor	4,81	2,19 – 10,58	p < 0,001
Proceder de Consulta Externa	2,79	1,30 – 5,95	p = 0,007
Proceder de Hospitalización	0,13	0,03 – 0,47	p < 0,001
Paciente de Trasplante Renal	4,20	1,96 – 8,98	p < 0,001
Paciente Oncohematológico	0,24	0,09 – 0,64	p = 0,002
Recibir tratamiento con Nitrofurantoína	5,20	1,52 – 17,74	p = 0,006
Resistencia a Ciprofloxacino	2,57	1,24 – 5,31	p = 0,013
Resistencia a Levofloxacino	2,82	1,36 – 5,83	p = 0,005
Resistencia a Fosfomicina	3,71	1,28 – 10,76	p = 0,015
Resistencia a Amoxicilina/Ácido Clavulánico	2,63	1,05 – 6,55	p = 0,056

6.8.4 Análisis de la resistencia del aislado a los antimicrobianos por sexo

Se compararon 138 pacientes del sexo femenino con 52 pacientes del sexo masculino, en cuanto a la resistencia de sus aislados correspondientes a distintos antimicrobianos. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la resistencia a ciprofloxacino ($p < 0,001$), gentamicina ($p = 0,002$) y el levofloxacino ($p < 0,001$). Se procedió a calcular el valor de OR para cada uno de estos fenotipos de resistencia.

Tabla 46. Odds Ratio de resistencias asociadas al sexo masculino

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Resistencia a Ciprofloxacino	4,62	2,02 – 10,53	p < 0,001
Resistencia a Gentamicina	2,74	1,41 – 5,29	p = 0,003
Resistencia a Levofloxacino	4,25	1,92 – 9,39	p < 0,001

6.9 Análisis de la resistencia a antimicrobianos

6.9.1 Análisis de la resistencia a antimicrobianos en los aislados provenientes de pacientes con persistencia previa de IVU

Se procedió a comparar 70 pacientes donde se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado, con 120 pacientes donde no se identificó persistencia de infección previa al aislamiento evaluado. Se encontraron diferencias significativas para la resistencia a ciprofloxacino ($p = 0,011$), levofloxacino ($p = 0,004$), fosfomicina ($p = 0,021$) y la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico ($p = 0,012$). Se procedió a calcular los valores de OR para cada uno de los fenotipos de resistencia; los resultados se pueden observar en la siguiente tabla.

Tabla 47. *Odds Ratio* de los fenotipos resistentes en pacientes con persistencia previa de IVU

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Resistencia a Ciprofloxacino	2,28	1,19 – 4,35	p = 0,012
Resistencia a Levofloxacino	2,52	1,32 – 4,81	p = 0,005
Resistencia a Fosfomicina	2,81	1,13 – 6,97	p = 0,032
Resistencia a Amoxicilina/Ácido clavulánico	2,62	1,20 – 5,67	p = 0,015

6.9.2 Análisis de la resistencia a antimicrobianos en los aislados provenientes de pacientes con persistencia posterior de IVU

Se compararon 56 pacientes donde se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento evaluado, con 134 pacientes donde no se identificó persistencia de infección posterior al aislamiento evaluado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ningún fenotipo de resistencia evaluado.

6.9.3 Análisis de los pacientes con aislados resistentes a ciprofloxacino

Se compararon 119 pacientes donde se aisló *E. coli* resistente a este agente antimicrobiano, con 71 pacientes donde se aisló *E. coli* sensible a ciprofloxacino. En la siguiente tabla se muestran las variables asociadas a la resistencia a este agente.

Tabla 48. *Odds Ratio* de variables asociadas a la resistencia a ciprofloxacino

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Paciente del sexo masculino	4,62	2,02 – 10,53	p < 0,001
Producción de BLEE	8,96	4,48 – 17,91	p < 0,001
Mucosidad	3,73	1,92 – 7,25	p < 0,001
Recurrencia posterior al aislamiento	10,09	1,30 – 78,17	p = 0,006
Persistencia previa al aislamiento	2,28	1,19 – 4,35	p = 0,012

6.9.4 Análisis de los pacientes con aislados resistentes a levofloxacin

Se compararon 116 pacientes donde se aisló *E. coli* resistente a levofloxacin con 74 pacientes donde se aisló *E. coli* sensible a levofloxacin. En la siguiente tabla se muestran las variables asociadas a la resistencia a este agente antimicrobiano.

Tabla 49. *Odds Ratio* de variables asociadas a la resistencia a levofloxacin

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Paciente de sexo masculino	4,25	1,92 – 9,39	p < 0,001
Producción de BLEE	8,08	4,12 – 15,85	p < 0,001
Mucosidad	3,71	1,93 – 7,14	p < 0,001
Recurrencia posterior al aislamiento	10,84	1,40 – 83,92	p = 0,005
Persistencia previa al aislamiento	2,52	1,32 – 4,81	p = 0,002

6.9.5 Análisis de los pacientes con aislados resistentes a fosfomicina

Se compararon 22 pacientes donde se aisló *E. coli* resistente a fosfomicina con 168 pacientes donde se aisló *E. coli* sensible a fosfomicina. En la siguiente tabla se muestran las variables asociadas a la resistencia a este agente antimicrobiano.

Tabla 50. *Odds Ratio* de variables asociadas a la resistencia a fosfomicina

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Producción de BLEE	11,26	2,55 – 49,72	p < 0,001
Persistencia previa	2,81	1,13 – 6,97	p = 0,013

6.9.6 Análisis de los pacientes con aislados resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico

Se compararon 32 pacientes donde se aisló *E. coli* resistente a amoxicilina/ácido clavulánico con 158 pacientes donde se aisló *E. coli* sensible a amoxicilina/ácido clavulánico. En la siguiente tabla se muestran las variables asociadas a la resistencia a este agente antimicrobiano.

Tabla 51. *Odds Ratio* de variables asociadas a la resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Producción de BLEE	5,04	1,96 – 12,93	p < 0,001
Mucosidad	2,87	1,31 – 6,30	p = 0,009
Persistencia previa	2,62	1,20 – 5,67	p = 0,015

6.10 Análisis de la β -hemólisis

Se compararon 21 pacientes donde se aislaron colonias hemolíticas de *E. coli* con 171 pacientes donde no se aislaron colonias hemolíticas de *E. coli*. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la observación de filamentación ($p = 0,042$) y la piuria ($p = 0,004$). Se procedió a calcular los valores de OR, los cuales se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 52. Odds Ratio de variables asociadas a la β -hemólisis

Variable	OR	IC 95%	Significancia
Filamentación	2,53	1,00 – 6,35	p = 0,047
Piuria	10,81	1,41 – 82,54	p = 0,021

6.11 Análisis de la producción de biofilm

6.11.1 Análisis de la producción de biofilm como variable dicotómica

Se compararon 50 aislados de *E. coli* productores de biofilm con 96 aislados de *E. coli* no productores de biofilm. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 53. Comparación entre aislados de *E. coli* productores y no productores de biofilm.

	Producción positiva n=50	Producción negativa n=96	Significancia	
Edad	45,0 (24,8 – 61,0)	46,0 (26,3 – 58,0)	p = 0,993	
pH	6,0 (5,0 – 6,0)	6,0 (5,7 – 6,5)	p = 0,110	
Densidad	1,020 (1,010 – 1,020)	1,015 (1,010 – 1,020)	p = 0,023	
Duración de tratamiento antimicrobiano ^a	5,0 (2,3 – 7,0)	5,0 (0,0 – 7,0)	p = 0,631	
Producción de Biofilm cuantitativa ^c	0,437 (0,397 – 0,575)	0,280 (0,261 – 0,307)	p < 0,001	
Sexo			p = 0,709	
	Femenino	35 (70,00 %)	70 (72,92 %)	
	Masculino	15 (30,00 %)	26 (27,08 %)	
Filamentación	12 (24,00 %)	26 (27,08%)	p = 0,687	
Piuria	33 (66,00 %)	63 (65,63 %)	p = 0,963	
BLEE	31 (62,00 %)	52 (54,17 %)	p = 0,364	
Mucosidad	28 (56,00 %)	42 (43,75 %)	p = 0,159	
Servicio			p = 0,478	
	Admisión Continua	11 (22,00 %)	21 (21,88 %)	
	Consulta Externa	26 (52,00 %)	51 (53,13 %)	
	Hospitalizados	13 (26,00 %)	20 (20,83 %)	
	Unidad de Terapia Intensiva	0 (0,00 %)	4 (4,17 %)	
Recurrencia previa	1 (2,00 %)	3 (3,13 %)	p > 0,999	
Recurrencia posterior	4 (8,00 %)	11 (11,46 %)	p = 0,580	
Persistencia previa	34 (35,42 %)	19 (38,00 %)	p = 0,758	
Persistencia posterior	9 (18,00 %)	38 (39,58 %)	p = 0,008	
Tratamiento antimicrobiano			p = 0,946	
	No administrado	12 (24,00 %)	25 (26,04 %)	
	Betalactámicos	17 (34,00 %)	34 (35,42 %)	

Fluoroquinolonas	6 (12,00 %)	10 (10,42 %)	
Nitrofurantoína	5 (10,00 %)	9 (9,38 %)	
Fosfomicina	8 (16,00 %)	14 (14,58 %)	
Otros ^b	2 (4,00 %)	4 (4,16 %)	
Tratamiento inmunosupresor	14 (28,00 %)	29 (30,21 %)	p = 0,781
Tipo de paciente			p = 0,479
Trasplante Renal	14 (28,00 %)	35 (36,46 %)	
Oncohematológico	13 (26,00 %)	26 (27,08 %)	
Otros diagnósticos	23 (46,00 %)	35 (36,46 %)	
Bacteriuria asintomática	12 (24,00 %)	29 (30,21 %)	p = 0,428
β-hemólisis	5 (10,00 %)	7 (7,29 %)	p = 0,545

a: Variable medida en días; b: Incluye tratamiento con Trimetoprim/Sulfametoxazol y aminoglucósidos c: DO leída a 630nm de longitud de onda; BLEE: Producción de enzimas β-lactamasas de espectro extendido

Se calculó el valor de OR para la asociación encontrada entre la producción de biofilm y la persistencia de infección posterior al aislamiento, el cual fue de **0,33 con IC95% 0,14 – 0,76 (p = 0,009)**.

6.11.2 Análisis de la producción de biofilm como variable ordinal.

Se procedió a agrupar los aislados de acuerdo con su capacidad de producción de biofilm en 3 categorías: producción negativa de biofilm ($DO \leq 0,301$); producción moderada de biofilm ($0,301 < DO \leq 0,602$) y alta producción de biofilm ($D = > 0,602$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna variable.

6.11.3 Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes femeninos

En este subanálisis se tomaron en cuenta solo 105 aislados de *E. coli* procedentes de pacientes femeninos. Se procedió a comparar 35 aislados productores de biofilm con 70 aislados no productores de biofilm.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la producción de biofilm y la observación de fenotipos coloniales mucoides ($p = 0,026$) y la persistencia de infección posterior al aislamiento ($p = 0,040$). Se calcularon los valores de OR para ambas variables, los cuales fueron **2,53 con IC95% 1,10 – 5,83 (p = 0,028)** para los fenotipos coloniales mucoides y **0,37 con IC95% 0,14 – 0,97 (p = 0,044)** para la persistencia posterior.

6.11.4 Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes masculinos

Para este subanálisis se tomaron en cuenta solamente 41 aislados de *E. coli* procedentes de pacientes del sexo masculino. Se procedió a comparar 15 aislados productores de biofilm con 26 aislados no productores de biofilm.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este subgrupo de pacientes.

6.11.5 Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal

En este subanálisis se tomaron en cuenta 49 aislados de *E. coli* procedentes de pacientes de trasplante renal. Se procedió a comparar 14 aislados productores de biofilm con 35 aislados no productores de biofilm.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la persistencia de infección posterior al aislamiento ($p = 0,020$). Se procedió a calcular el valor de OR para esta asociación, el cual es de **0,22 con IC95% 0,05 – 0,82 ($p = 0,023$)**

6.11.6 Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes oncohematológicos

En este subanálisis se tomaron en cuenta 39 aislados de *E. coli* provenientes de pacientes con padecimientos oncohematológicos. Se procedió a comparar 13 aislados productores de biofilm con 26 aislados no productores de biofilm. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

6.11.7 Análisis de la producción de biofilm en los aislados provenientes de pacientes de otros diagnósticos

Para este subanálisis se tomaron en cuenta 58 aislados de *E. coli* provenientes de pacientes con otros diagnósticos distintos al trasplante renal y oncohematológicos. Se procedió a comparar 23 aislados productores de biofilm. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la identificación de fenotipos coloniales mucoides ($p = 0,008$). Se calculó el valor de OR para esta asociación, el cual fue de **4,38 con IC95% 1,41 – 13,55 ($p = 0,010$)**.

6.12 Análisis de concordancia.

Se realizó un análisis con la prueba kappa de Fleiss para evaluar la concordancia entre tres operadores independientes, con la finalidad de comprobar que la observación de las muestras para la filamentación y su evaluación por diferentes individuos no influye de manera significativa con los resultados. Para este análisis se tomaron en cuenta 50 muestras. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 58. Coeficientes k para las variables evaluadas por los operadores.

Variable	k	IC 95%	% de acuerdo
Filamentación^a	0.87	0.75 - 0.98	93.33
Piuria^a	0.75	0.53 - 0.96	89.33
Mucosidad^b	0.81	0.68 - 0.94	90.67

a: Variables evaluadas de manera simultánea con el mismo microscopio óptico a 1000x; **b:** Variable evaluada mediante observación directa y comprobación de la consistencia mediante punción con el asa bacteriológica de nicromo.

Las diferencias observadas no se consideraron significativas.

VII. DISCUSIÓN

7.1 Filamentación

7.1.1 Asociación con la persistencia de IVU

La asociación principal evaluada para la filamentación fue con la persistencia de infección previa al aislamiento de *E. coli* en la orina de los pacientes. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la persistencia de infección, la cual fue mayor en los pacientes donde se observaron bacterias con morfología filamentada comparadas con los pacientes donde no se observó esta morfología. ***El valor de OR de esta asociación fue de 2,19 (1,06 – 4,51).***

Sin embargo, al comparar a los pacientes con persistencia y sin persistencia de infección previa al aislamiento, los factores que se asociaron a la identificación de persistencia previa fueron:

a) Ser paciente de Trasplante Renal (OR=5,76), recibir tratamiento inmunosupresor (OR=5,61), recibir tratamiento con nitrofurantoína (OR=4,68). Estas variables se encuentran asociadas entre sí. El valor de OR para recibir tratamiento inmunosupresor al ser paciente de trasplante renal es de 327,00 (68,26 – 566,33).

Por otro lado, la asociación encontrada entre estar en consulta externa y ser paciente de trasplante renal es debido a que todos los pacientes de trasplante renal se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, además de que en este estudio 57 de 63 pacientes de trasplante renal fueron captados en dichos servicios, mientras que los restantes 6 se encontraban hospitalizados.

Como se puede ver en los resultados, la prevalencia de la persistencia de infecciones previas es mayor en los pacientes de trasplante renal. Así mismo, recibir tratamiento con nitrofurantoína es otro factor que debe tomarse en cuenta, ya que este agente es una de las terapias de elección para este tipo de pacientes. (6) Además, aunque actualmente es un tema controversial, en la literatura existen reportes del uso de nitrofurantoína como profiláctico para los pacientes de trasplante renal. (5)

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la detección de filamentos en los pacientes de trasplante renal comparados con los demás pacientes, ni en los pacientes bajo tratamiento con nitrofurantoína respecto a los pacientes bajo tratamiento con otros agentes antimicrobianos, ni en los pacientes oncohematológicos o de otros diagnósticos.

Esto puede deberse a tres causas principales, las cuales se enumeran a continuación:

a) ***Enmascaramiento debido a factores que tienen mayor asociación con la persistencia***

La persistencia de infecciones previa en los pacientes de trasplante renal está ampliamente documentada en la literatura. (38) (39) (40) (6) (5) Incluso en uno de estos estudios (38) se encontró que en los pacientes de trasplante renal uno de los factores asociados a la persistencia es ser del sexo femenino, como se conoce históricamente. Sin embargo, este estudio tiene como limitante el tamaño pequeño de muestra evaluado.

En contraste, en el presente estudio se observó que en el grupo de trasplante renal predominaron los pacientes de sexo femenino (79,37 %) aunque estas diferencias no son

estadísticamente significativas, tanto al comparar la distribución del sexo en los otros dos grupos de pacientes como al comparar la persistencia entre ambos sexos.

De esta manera, se puede decir que, aunque el sexo femenino se ha considerado históricamente un factor asociado a la persistencia de infección, ser paciente de trasplante renal y el tratamiento inmunosupresor que conlleva son factores con mayor relevancia en este tipo de pacientes.

Esto se vuelve más evidente al analizar los otros dos grupos de pacientes. Al analizar la persistencia en el grupo de pacientes oncohematológicos no se encuentran diferencias significativas en cuanto al sexo o la detección de filamentos. Cabe resaltar que en este grupo la persistencia es significativamente menor que en los otros dos grupos y el tamaño de muestra es menor que en los otros dos grupos. Además, se encontró un OR de 0,37 para la persistencia previa en este tipo de pacientes.

Sin embargo, al analizar la persistencia en el grupo de pacientes con diagnósticos distintos al trasplante renal u oncohematológicos, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el sexo femenino y el masculino: ***pertenecer al sexo femenino tiene un OR de 7,51 para tener persistencia de infección previa al aislamiento.*** Esto no se observa en los pacientes de trasplante renal, los pacientes oncohematológicos, ni al analizar la muestra completa.

Es por esta razón que se procedió a analizar la muestra en cuanto al sexo de los pacientes. De esta manera, se encontró en primer lugar, que la filamentación es más abundante en el sexo masculino en comparación con el femenino, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa al analizar la muestra completa. Sin embargo, ***existe una asociación de la filamentación con el sexo masculino (OR = 2,01) en el subgrupo de pacientes de trasplante renal.*** Esto probablemente se deba a las diferencias entre los tamaños de muestra de cada subgrupo de pacientes.

Existe un reporte reciente en la literatura (41) de que se observó una expresión mayor de la respuesta SOS en *E. coli* cuando infecta a ratones masculinos y hembras androgeneizadas (bajo administración de testosterona), lo cual se correlacionó con una mayor severidad y duración de los síntomas asociados a la IVU, así como mayor persistencia. En el reporte se concluye que existen diferencias significativas entre los pacientes masculinos respecto a los femeninos en cuanto a persistencia y severidad de la infección de vías urinarias, los cuales son mayores en el sexo masculino.

Por otro lado, otro estudio reciente demostró de igual manera en un modelo murino, una diferencia significativa en el desenlace de la infección en ratones macho y hembra. Se llegó a la conclusión de que las hembras logran montar una respuesta inmune más robusta; sin embargo, la respuesta de los machos y las hembras tratadas con testosterona es incapaz de resolver la infección. (42) Esta respuesta fallida genera una infección crónica en los machos, además de estar relacionada a la mayor severidad de los síntomas en el macho.

Más aún, se han reportado los efectos protectores del estrógeno en pacientes femeninos para la infección de las vías urinarias, hormona que reduce la prevalencia de la persistencia de infección. (43–45).

Al analizar solamente a los pacientes masculinos, se encontró que ***la filamentación se encuentra asociada a la persistencia previa de infección: OR = 3,79 IC95% (1,14 –***

12,58). En contraste, al analizar solamente a los pacientes femeninos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Como se puede observar, el valor de OR aumenta al excluir a los pacientes femeninos, además de que el intervalo de confianza se hace más estrecho del margen izquierdo.

Al analizar a los pacientes masculinos por subgrupos de diagnóstico, se encontró que no existe asociación entre la filamentación y la persistencia en ninguno de los subgrupos. Esto puede ser debido al tamaño de muestra pequeño de pacientes masculinos en cada uno.

Sin embargo, actualmente se desconoce la causa real de estas diferencias, así como del efecto de la testosterona y el estrógeno en la respuesta inflamatoria generada durante la infección de las vías urinarias. De cualquier manera, esto puede explicar de manera limitada por qué esta asociación es más evidente en pacientes masculinos.

Otro hallazgo que apoya esta idea es la asociación de la filamentación con la bacteriuria asintomática en los pacientes masculinos. El valor de OR de 0,11 sugiere que es menos probable que se presente bacteriuria asintomática en los pacientes masculinos donde se detectan filamentos en la orina. Esto concuerda con lo mencionado anteriormente, ya esta asociación indica, por ende, que es más probable que los pacientes masculinos presenten sintomatología al estar infectados, (41) además de coincidir con la aparición del checkpoint que señala el inicio del ciclo intracelular, (31) el cual no se activaría en los pacientes con bacteriuria asintomática.

Además, en este estudio se encontró asociación entre la producción de β -hemólisis con la filamentación. El valor de OR de 2,53 sugiere que es más probable observar filamentación en aislados productores de hemolisina, en comparación con aquellos aislados donde no se detecta la producción de hemolisina. Esto puede tener explicación en los siguientes argumentos.

Las células uroepiteliales que componen las capas estratificadas de la mucosa vesical tienen una tasa de renovación excepcionalmente lenta, pero a menudo se exfolian en respuesta a la infección por *E. coli* uropatogénica. Se ha descrito que el proceso de exfoliación puede ser inducido mediante la interacción de distintas sustancias secretadas por la bacteria. La α -hemolisina (Hly α) es una proteína formadora de poros que además tiene la capacidad, en concentraciones sublétricas, de degradar la paxilina (proteína de andamiaje del citoesqueleto de la célula uroepitelial, así como otras proteínas involucradas en las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. (46)

Por otro lado, Hly α tiene la capacidad de inducir la proteólisis de factores de señalización celular, activar el sistema de caspasas (involucradas en el proceso de apoptosis) y serinoproteasas (asociadas también a la degradación de la paxilina). (46) (47)

Se ha observado que las cepas de *E. coli* que producen Hly α se aíslan con más frecuencia de pacientes con hematuria y niveles más altos de citocinas proinflamatorias, en comparación con los pacientes de quienes se aíslan cepas de *E. coli* que no producen Hly α . (48). Así mismo, se describió la actividad hemolítica de *E. coli* respecto al tiempo, la cual inicia a las dos horas de la inoculación y permanece constante en un lapso de 19-20 h; posteriormente disminuye a partir de las 22 h. (48)

Es por estas razones que en la literatura se ha propuesto la hipótesis de que la salida de *E. coli* intracelular hacia el lumen vesical puede ser facilitada a través de un incremento en la producción de hemolisina, especialmente durante la etapa filamentada de este microorganismo, la cual propaga la infección a células más profundas. (35)

La asociación observada en este estudio entre la producción de hemólisis en el medio de agar sangre y la detección de filamentos en la orina parece apoyar esta hipótesis, la cual a su vez es una evidencia de la generación de un ciclo intracelular en la vejiga.

Por otro lado, se observó una asociación entre la producción de hemólisis y la presencia de piuria (OR=10,81) lo cual correlaciona con la literatura, en la cual se observa una respuesta inflamatoria mayor en los pacientes que se encuentran infectados por una cepa productora de Hly_a en comparación con pacientes que se encuentran infectados por una cepa no productora de Hly_a.

Es necesario de cualquier manera corroborar estos hallazgos con un estudio prospectivo, y es aún más evidente la necesidad de correlacionar los síntomas de IVU con lo observado en el examen general de orina/urocultivo para generar un mayor conocimiento de este proceso infeccioso.

b) *El sesgo intrínseco de la variable*

Como se ha demostrado en modelos murinos, (13) la plasticidad morfológica observada en *E. coli* es parte de un complejo ciclo de invasión y penetración celular que esta bacteria es capaz de establecer en el epitelio vesical. A pesar de que actualmente sólo se encuentra demostrado que una cepa específica de *E. coli* tiene la capacidad de generar esta penetración celular, se sabe que este evento genera una impronta en el epitelio vesical causada por una modificación epigenética de las células que predispone a la vejiga a ser invadida por cepas distintas de *E. coli*. (31)

En los antecedentes del presente proyecto se detallan las etapas de este complejo ciclo celular; sin embargo, es evidente que *este es un proceso que se lleva a cabo en un determinado periodo de tiempo.*

Este proceso no ha sido descrito en seres humanos debido a las fuertes condiciones invasivas que se requieren (tomar biopsias del epitelio vesical del paciente para detectar las comunidades bacterianas intracelulares). Sin embargo, existen reportes en la literatura de los distintos intervalos de tiempo que se encuentran involucrados en la adhesión, invasión y filamentación de *E. coli*, (2,49) así como en la filamentación asociada a la exposición a agentes antimicrobianos. (17–19)

De esta manera, es evidente que para el estudio de un proceso dinámico que se lleva a cabo en cierto periodo de tiempo, el usar un método de medición trasversal, como lo es el urocultivo, *provoca un sesgo de medición de gran importancia,* ya que la detección de las morfologías filamentadas depende de que la muestra de orina se tome en el momento adecuado.

A pesar de que en la literatura la detección de filamentos se asoció a pacientes femeninos con cistitis que tuvieron una duración de síntomas más larga comparada a pacientes femeninos que no tuvieron filamentos en sus muestras de orina, (2) no existe evidencia de que alguno de los síntomas de la cistitis se encuentre asociado a algún momento

determinado del ciclo intracelular de *E. coli*, a diferencia de otro tipo de infecciones donde ciertas condiciones clínicas del paciente se asocian a algún proceso bacteriano infeccioso; este es el caso de la infección por *Brucella spp.*, donde la aparición y desaparición de los picos febriles se debe a que los microorganismos están contenidos en granulomas y su liberación al torrente sanguíneo coincide con el pico febril. (50)

Es evidente de esta manera que lo observado en el examen general de orina y el crecimiento observado en los medios sólidos del urocultivo solo reflejan el estado de la vejiga en el momento donde la muestra fue tomada. Consecuentemente, no se observarán filamentos si al tomar la muestra para el urocultivo/examen general de orina el proceso de infección se encuentra en una etapa donde se encuentre ausente la filamentación. Incluso es probable no observar bacterias o no cultivarlas en cantidades significativas si el ciclo de infección se encuentra en la etapa intracelular. (ver Figura 3.)

Por otro lado, la observación de filamentación debido a la terapia antimicrobiana también depende del momento a partir del cual se administró el agente antimicrobiano, ya que este proceso también es tiempo-dependiente. Esto es de especial importancia en las *E. coli* productoras de BLEE, ya que, como se encuentra descrito en la literatura, (18) las cepas de *E. coli* BLEE desarrollan la morfología filamentada de manera similar a las cepas silvestres al ser expuestas a cefotaxima. Sin embargo, al producir BLEE, estas enzimas reducen la concentración de la cefotaxima hasta alcanzar niveles subinhibitorios. Es al alcanzar este punto donde el proceso de filamentación se detiene y comienza a revertirse y es significativamente más corto en tiempo que sus contrapartes silvestres.

Sin embargo, esto solo se ha observado en estudios *in vitro* sin la interferencia de factores asociados al hospedero. De cualquier manera, al ser un proceso dependiente del tiempo, queda sujeto al mismo sesgo de medición antes mencionado.

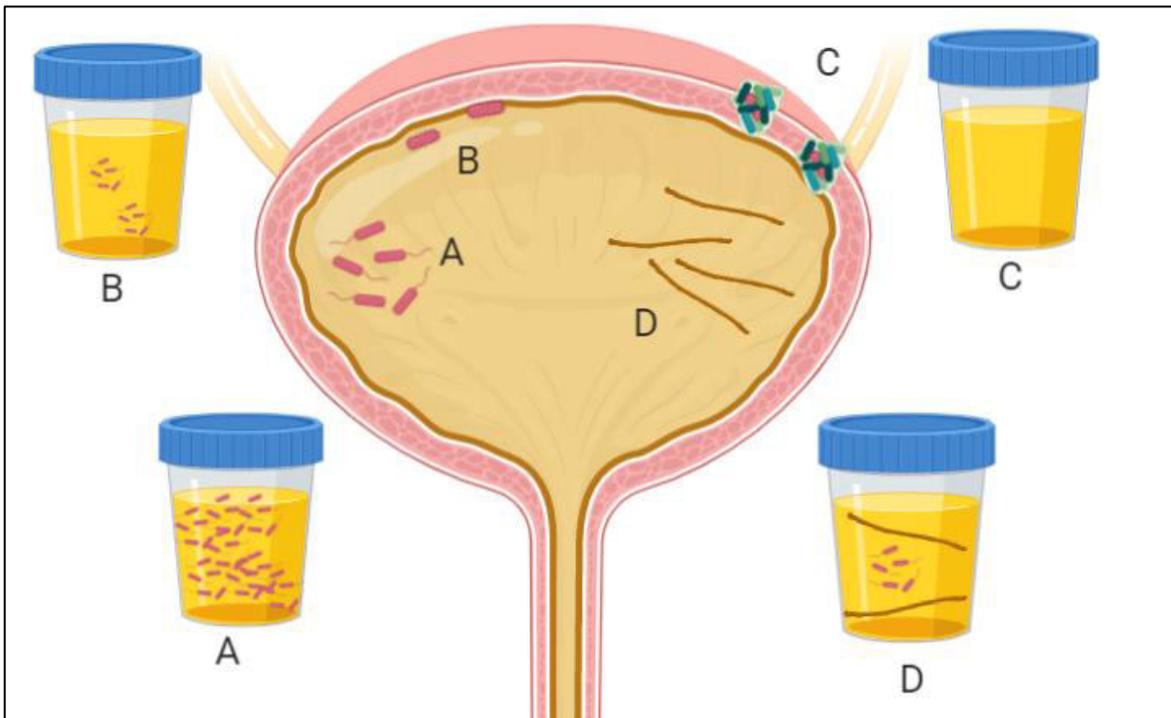


Figura 3.- Diagrama de las etapas del ciclo intracelular bacteriano.

A: Presencia de bacterias con morfología bacilar en el lumen de la vejiga; se observan abundantes bacterias con morfología normobacilar en la muestra de orina; **B:** Adherencia e invasión intracelular de las bacterias al urotelio; la cantidad de bacterias en la orina de la muestra se reduce a medida que penetran el urotelio; **C:** formación de las comunidades bacterianas intracelulares. La muestra de orina presenta escasas bacterias debido a la invasión intracelular; **D:** *Fluxing* y filamentación de la comunidad intracelular hacia el lumen de la vejiga. Es en este momento donde se pueden observar filamentos en la muestra de orina.

c) *El diseño de casos y controles no es adecuado metodológicamente para observar dicha asociación.*

La asociación de la filamentación bacteriana con la persistencia previa no se repite al analizar la persistencia posterior de infección, como podría esperarse. Esta situación parece estar ligada al diseño experimental elegido (casos y controles). Como se detalla en la sección de metodología, se partió de la detección de filamentos en la orina de los pacientes y se realizó una búsqueda retrospectiva si el paciente había tenido persistencia de infección previa al aislamiento.

Según los criterios establecidos en la tabla de operacionalización de variables, se requiere como mínimo una investigación retrospectiva en un periodo que va de 6 meses a 12 meses previos al aislamiento evaluado.

En los pacientes de trasplante renal, esto representó una ventaja, ya que en el HRAEB se realiza un seguimiento constante de los pacientes sometidos a trasplante para el control de diferentes aspectos clínicos, entre ellos el monitoreo del tratamiento inmunosupresor y de probables complicaciones infecciosas.

De esta manera es evidente que los pacientes de trasplante renal tengan una mayor prevalencia de persistencia, pues además de los factores asociados mencionados

previamente, el simple hecho de ser mejor monitoreados que los otros grupos de pacientes es en sí un factor que afecta la prevalencia de esta variable.

En el estudio se incluyeron pacientes que ya tenían años con el injerto al momento de ser evaluados; para ellos, solo se consideró un periodo máximo de 12 meses previo al aislamiento.

Por otro lado, existieron pacientes que inicialmente no tuvieron persistencia previa en el momento de su captura. Esto fue más frecuente en los primeros 2 meses de captura de pacientes (febrero y marzo de 2019). Sin embargo, a medida que avanzó la captura de pacientes, algunos comenzaron a presentar persistencia de infección por *E. coli*, por lo cual en sus subsecuentes aislamientos pasaron de ser no persistentes a persistentes y analizados como tales. Esto se comenzó a ver a partir de septiembre de 2019. Esto comenzó a generar un sesgo en los últimos meses de 2019, pues los pacientes nuevos capturados en esas fechas (sin historial en general), al proceder referidos de otros centros de salud, no contaban con información de persistencia de IVU previas o fueron trasplantados en esas fechas.

Fue por esta razón que se realizó un análisis en el cual se generó una variable de persistencia evaluada de manera prospectiva al aislamiento evaluado (persistencia posterior). Sin embargo, en este caso la ausencia de diferencias significativas puede deberse de a que estos pacientes de los últimos meses del 2019 ya no recibieron el seguimiento adecuado (de 6 meses a 12 meses).

Sin embargo, en el análisis de la persistencia posterior, se encontraron asociados el ser paciente de trasplante renal (OR = 7,66) y estar bajo tratamiento inmunosupresor (OR = 6,47).

Se puede decir entonces, que estas tres razones son las causas probables de que no se hayan observado las diferencias significativas esperadas para la filamentación. Dichas razones no son mutuamente excluyentes y pueden ser controladas.

En primer lugar, es evidente la necesidad de realizar un estudio prospectivo de cohortes, con la variable filamentación como variable que forma los grupos y la variable persistencia como la variable de desenlace, además de monitorear a los pacientes durante el periodo requerido (6-12 meses). De esta manera, no solo se eliminaría el sesgo observado durante el desarrollo del presente estudio, sino que también se podría calcular una Razón de Riesgo más exacta, en lugar de estimar este parámetro mediante un Odds Ratio.

Por otro lado, es prioritario profundizar más en la relación que pueda existir entre la aparición de los síntomas de IVU con las etapas de invasión celular. No existen hasta el momento de escribir esta discusión reportes en la literatura que asocien de manera temporal los síntomas de IVU con las etapas de invasión celular, aunque sí existen reportes que los filamentos están asociados a una mayor severidad y duración de los síntomas (2) y que estos síntomas son parte del checkpoint que debe activarse para iniciar la invasión intracelular (31)

Como ya se mencionó, esto podría ser evaluado también en un estudio prospectivo para poder asociar lo observado/cultivado en el examen general de orina/urocultivo de manera dinámica y temporal.

Por otro lado, esto podría tener una utilidad clínica para realizar una administración de la terapia antimicrobiana más dirigida y eficiente con el uso de antimicrobianos que tengan una mayor penetración en el epitelio, como se ha observado en la literatura (51) (20)

7.2 Mucosidad

7.2.1 Asociación con la persistencia de IVU.

No se encontró asociación entre la mucosidad y la persistencia previa de infección.

Sin embargo, se puede observar que la persistencia de infección previa es más abundante en los aislados mucosos (40,85 %) que en los no mucosos (29,58 %), aunque esta diferencia no sea estadísticamente significativa.

De manera similar a la filamentación, se encontró que los factores mayormente asociados con la persistencia previa de infección en general son: pertenecer al grupo de pacientes de trasplante renal, estar bajo tratamiento inmunosupresor y recibir tratamiento con nitrofurantoína. Al analizar los diferentes tipos de pacientes como subgrupos se observó que:

- a) La prevalencia de la mucosidad es menor en el grupo de trasplante renal al compararse con los otros tipos de pacientes, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, en este grupo la prevalencia de persistencia de infección es más alta.
- b) En los pacientes con trasplante renal no hay diferencias significativas en la persistencia para los aislados con fenotipo mucoso comparados con los no mucosos.
- c) En los pacientes oncohematológicos y de otros diagnósticos sí se observa mayor prevalencia de la persistencia de infección en los aislados mucosos, aunque no sea estadísticamente significativa. Esto es probable que sea un error de tipo II, ya que los valores de p en ambos casos son muy bajos ($p = 0,075$ en oncohematología y $p = 0,066$ en otros diagnósticos).

Esto parece indicar que el fenotipo mucoso es un factor que se encuentra probablemente asociado con la persistencia previa de infección, pero se puede observar claramente el enmascaramiento provocado por el grupo de trasplante renal. Sin embargo, es necesario aumentar el número de muestra en los otros dos tipos de paciente para observar diferencias estadísticamente significativas.

Cabe resaltar que esta variable no está ligada al ciclo intracelular de la bacteria, sino que, como ya se dijo, es consecuencia de un proceso más largo. De esta manera se puede descartar que exista un sesgo en su medición de manera retrospectiva al analizar su asociación con la persistencia previa de infección, ya que un paciente que presenta persistencia de infección recibe más cursos de tratamiento a comparación de un paciente que no presenta persistencia de infección, lo cual a la larga puede llevar tanto a la generación de resistencia como a la aparición de los fenotipos mucosos. Además existen reportes en la literatura de que los fenotipos mucosos tienen una mayor capacidad de adherencia respecto a sus contrapartes no mucosos, (25) lo cual le daría a estos fenotipos una mayor capacidad de infección al poder superar la barrera mecánica que representa el flujo de la orina en las primeras etapas del ciclo de infección.

De cualquier manera, se propone el uso de un modelo prospectivo con un tamaño de muestra mayor para poder generar una evaluación de esta variable como factor de riesgo basada en un parámetro más adecuado (razón de riesgo) en lugar de una estimación de dicho parámetro (*Odds ratio*).

7.2.2 Asociación de la mucosidad con la producción de BLEE y la filamentación

En el presente proyecto se encontró asociación entre el fenotipo mucoide y la producción de BLEE (OR = 2,30). En la literatura está ampliamente documentada la asociación del fenotipo mucoide de *E. coli* con la resistencia a múltiples antimicrobianos. (24,52–54)

Sin embargo, se encontró una asociación entre la filamentación y el fenotipo mucoide (OR = 0,38) lo cual indica que es menos probable encontrar colonias mucoides en el cultivo en medios sólidos cuando se observan filamentos en el sedimento urinario.

Desde 1968 (55) se ha reportado que existen mutaciones en ciertos genes específicos que llevan al desarrollo del fenotipo colonial mucoide, incluso se llegó a mencionar los factores *in vitro* que causaban dichas mutaciones: irradiación con luz UV, depleción de timina del medio de cultivo y exposición al ácido nalidíxico (precursor de las fluoroquinolonas). Posteriormente también se observó este tipo de fenómenos con la exposición a nitrofurantoína. (15)

Cabe destacar que en tres reportes similares (15,55,56) durante el estudio de los genes alterados que llevan al fenotipo colonial mucoide, se observó la generación de filamentos largos de *E. coli* posterior a la exposición a los agentes modificantes del ADN.

Un estudio más actual (19) reporta la generación de la respuesta celular SOS en *E. coli*, la cual es una cascada de señalizaciones intracelulares estimulada por agentes que pueden llegar a dañar el ADN bacteriano.

Incluso se llega a hablar que al generarse los filamentos debido a la activación de la respuesta SOS, se lleva a cabo dentro de éstos una recombinación genética como consecuencia de la activación de polimerasas de baja fidelidad que se activan también por la respuesta SOS. Estas polimerasas son proclives a cometer más errores puntuales de transcripción que dan lugar a dichas recombinaciones genéticas. (19)

Esto indica que la asociación observada entre la filamentación y el fenotipo mucoide puede deberse a la exposición de antimicrobianos como la nitrofurantoína (asociada con la persistencia de infección) o el ciprofloxacino, y que la observación de filamentos es un paso durante el proceso de desarrollo de mutaciones genéticas que tienen como resultado características fenotípicas como la multiresistencia o el fenotipo colonial mucoide.

Por otro lado, es ampliamente conocido que uno de los principales factores asociados al desarrollo de resistencia bacteriana a los antimicrobianos es el empleo inapropiado de éstos, ya sea por su uso excesivo o su dosificación subóptima. Incluso está registrado en la literatura que la exposición a ciertos agentes antimicrobianos genera la aparición de fenotipos coloniales mucoides. (26) De esta manera, no es sorprendente que tanto la producción de BLEE y la resistencia a fluoroquinolonas estén asociadas al fenotipo colonial mucoide, ya que ambos son consecuencia de la exposición a este tipo de agentes terapéuticos.

7.2.3 Diferencias de la mucosidad por edades.

Otro hallazgo de interés encontrado al analizar el fenotipo colonial mucoide es que los pacientes de donde se aislaron colonias mucosas son mayores en edad (Me=47 años; RIC 32,5 – 63,2) en comparación con los pacientes donde no se aislaron colonias mucosas (Me=38 años; RIC 24,0 – 57,0). Esta diferencia se observa en el grupo de pacientes de trasplante renal y el de otros diagnósticos, aunque no se observa en el grupo de pacientes oncohematológicos.

Una posible explicación para la observación de esta diferencia es que en los pacientes de edad avanzada se observa un aumento de sobrediagnóstico y, por lo tanto, tratamientos no adecuados para las infecciones de vías urinarias. (57) Esto puede llegar a provocar alteraciones en las bacterias, como la generación de resistencia. De hecho, existen artículos en la literatura que hablan acerca de las diferencias entre los perfiles de resistencia según la edad de los pacientes (58–60). Incluso se observó en un estudio prospectivo que el desarrollo de fenotipos de resistencia es mayor en pacientes de edad más avanzada e incluso este fenómeno se genera más rápido en comparación con otros grupos etarios. (61)

El desarrollo del fenotipo mucoide, como ya se dijo, está asociado a los fenotipos de resistencia. Es probable que el mismo factor que desencadena la resistencia a su vez sea el que provoca la aparición de aislados con colonias mucoides.

La falta de diferencias observada al dividir la muestra por tipo de pacientes puede deberse a un error de tipo II, ya que las muestras son más pequeñas en comparación con la muestra total evaluada.

7.3 Otras variables asociadas a la persistencia de infección previa

Se observó que la resistencia a ciprofloxacino, levofloxacino, fosfomicina y la combinación amoxicilina/ácido clavulánico se encuentran asociadas estadísticamente significativas a la persistencia previa de infección. Es notable que así mismo, estos fenotipos de resistencia se encuentran asociados también con el aislamiento de fenotipos coloniales mucoides. Como se mencionó en el apartado anterior, en la literatura se ha documentado la relación que el fenotipo colonial mucoide tiene con la resistencia a ciertos agentes antimicrobianos. (15,55,56,62)

De manera interesante, también se encuentra reportado en la literatura la asociación entre la persistencia de infecciones y la resistencia a múltiples agentes antimicrobianos. (38,63)

Esto explica el que en el presente proyecto se encontraran asociaciones entre la resistencia a cuatro antimicrobianos (ciprofloxacino, levofloxacino, fosfomicina y amoxicilina/ácido clavulánico) con la persistencia previa de infección, ya que, como se dijo anteriormente, la generación de estos mecanismos de resistencia es una consecuencia de una exposición continua a estos y otros agentes, y que el desarrollo del fenotipo colonial mucoide esté asociado a estos fenotipos de resistencia se debe a la misma exposición continua.

Sin embargo, queda una cuestión: ¿Por qué entonces se observa asociación entre los fenotipos resistentes y la persistencia de infección, pero no se observa asociación entre el fenotipo colonial mucoide y la persistencia de infección, si ambos fenotipos tienen su origen en la exposición continua a agentes antimicrobianos generada por dicha persistencia?

Esto puede explicarse al comparar la diferencia entre las prevalencias de todos los fenotipos involucrados. Es claro que la prevalencia de la resistencia a ciprofloxacino (61,60%) y levofloxacino (60,50%) es mucho mayor que la prevalencia de las colonias mucoides (40,68%); probablemente la diferencia en la persistencia de infección entre el fenotipo de resistencia a estos dos agentes y el de sensibilidad sea muy grande y no se requiera un tamaño de muestra grande para detectarla.

Una situación similar ocurre al analizar la fosfomicina y la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico, cuyas prevalencias son mucho menores a la del fenotipo colonial mucoide (11,90% y 15,80%, respectivamente). Es probable que la diferencia en la persistencia de infección entre los fenotipos resistente y sensible de estos agentes también sea muy grande y se detectó a pesar de que al analizar estos agentes se contó con un tamaño de muestra menor.

Esto queda más claro al notar que, aunque se observa que los aislados resistentes a fosfomicina son más mucosos que sus contrapartes sensibles, esta diferencia no es estadísticamente significativa. La resistencia a fosfomicina es la que tiene menor prevalencia de los 4 agentes antimicrobianos asociados a la persistencia y a la mucosidad, lo cual explica de nuevo el error tipo II al buscar una asociación entre este agente y la mucosidad.

Estos resultados refuerzan la idea de que existe una asociación entre el fenotipo colonial mucoide y la persistencia de infección, pero que se cometió un error tipo II y no se detectó al analizar directamente ambas variables.

7.4 Producción de biofilm

Al analizar la variable de producción de biofilm de manera dicotómica (aislados productores comparados con aislados no productores) **no se encontró asociación entre la capacidad de producir biofilm con la persistencia de infección previa al aislamiento.**

Por otro lado, se encontró que la orina de los pacientes donde se aislaron cepas productoras de biofilm tiene una densidad mayor (Me=1,020 RIC 1,010 – 1,020) en comparación con la orina de los pacientes donde se aislaron cepas no productoras de biofilm (Me=1,015 RIC 1,010 – 1,020) Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,023$)

Sin embargo, se encontró asociación entre la producción de biofilm con la persistencia de infección posterior al aislamiento estudiado del paciente. El valor de OR encontrado, (OR=0,33 IC95% 0,14 – 0,76) el cual fue estadísticamente significativo ($p=0,009$) sugiere que los pacientes donde se aíslan cepas productoras de biofilm tiene menor probabilidad de presentar episodios subsecuentes de IVU.

Esta asociación encontrada es notable debido a que, a primera vista, contradice las evidencias en la literatura que indican que los pacientes de los que se aíslan cepas de *E. coli* productoras de biofilm presentan una mayor cantidad de episodios de infección subsecuentes. (12,23)

Es por esta razón que se procedió a realizar distintos subanálisis para poder entender mejor el comportamiento de esta variable.

En primer lugar, se procedió a analizar la muestra al clasificar los aislados productores de biofilm de manera ordinal; de esta manera se organizaron en aislados con producción negativa, aislados con producción moderada y aislados con alta producción de biofilm.

De esta manera, se observó que la asociación de la producción de biofilm como presunto factor protector para desarrollar episodios subsecuentes de infección se mantuvo ($p < 0,001$); incluso no se observó persistencia posterior de infección en aislados con alta producción de biofilm.

Por otro lado, se observó una diferencia entre los pacientes con aislados que presentaron producción moderada y los pacientes con aislados no productores para la persistencia de infección previa al aislamiento: 41,75% de los aislados con producción moderada de biofilm presentaron persistencia previa, en comparación con el 31,88% de los aislados no productores de biofilm, que presentaron persistencia previa. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,139$), el bajo valor de p encontrado sugiere la posibilidad de haber cometido un error de tipo II.

Posteriormente se procedió a realizar subanálisis al agrupar los pacientes según su sexo. Al analizar a los pacientes femeninos, se encontró asociación entre la producción de biofilm y el fenotipo colonial mucóide ($OR=2,53$ IC95% 1,10 – 5,83). Sin embargo, se encontró la misma asociación inversamente proporcional entre la producción de biofilm y la persistencia de infección posterior al aislamiento ($OR=0,37$ IC95% 0,14 – 0,97). Por otro lado, se observó una diferencia para la persistencia de infección previa al aislamiento, ya que el 45,71% de los aislados productores de biofilm presentaron persistencia de infección previa, en comparación con el 31,43% de los aislados no productores que presentaron persistencia de infección previa. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,151$), el bajo valor de p encontrado sugiere la posibilidad de haber cometido un error de tipo II.

Al realizar el subanálisis de los pacientes masculinos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los aislados productores y no productores de biofilm. Esto puede deberse al tamaño de muestra reducido (15 aislados productores comparados con 26 aislados no productores de biofilm).

Se procedió entonces a analizar las muestras según el tipo de paciente del que provinieron. Dentro de los pacientes de trasplante renal, se encontró de nuevo asociación inversamente proporcional entre la producción de biofilm y la persistencia de infección posterior al aislamiento ($OR=0,22$ IC95% 0,05 – 0,82).

Respecto a los pacientes con padecimientos oncohematológicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al tamaño de muestra reducido (13 aislados productores en comparación con 26 aislados no productores de biofilm).

Al analizar el grupo de pacientes con diagnósticos distintos al trasplante renal y padecimientos oncohematológicos, se encontró asociación entre la producción de biofilm y la observación de fenotipos coloniales mucóides ($OR=4,38$ IC95% 1,41 – 13,55). Lo notable es la ausencia de la asociación inversamente proporcional entre la producción de biofilm y la persistencia posterior de infección, observada en el análisis general, el subanálisis de los pacientes femeninos y el subanálisis de los pacientes de trasplante renal.

Los datos encontrados, como se mencionó previamente, parecen contradecir las evidencias en la literatura, ya que sugieren que la capacidad de producir biofilm es un factor protector

para el desarrollo de episodios posteriores de infecciones de vías urinarias. Sin embargo, un análisis reciente de la literatura disponible puede explicar los hallazgos del presente estudio.

La persistencia de aislamientos productores de biofilm varía de manera considerable entre cada estudio. Sin embargo, se han observado diferencias en cuanto al tipo de pacientes de donde se aíslan las cepas.

Se ha reportado que, en pacientes de trasplantes de órganos sólidos, la capacidad de producción de biofilm es un factor de adhesión y colonización en aislados de *K. pneumoniae*; sin embargo, esto no es tan significativo para *E. coli* o *Enterobacter spp.* Este estudio incluso reporta una prevalencia de producción de biofilm de 19,5% para *E. coli*. (64)

Otro reporte menciona una prevalencia de 92% de producción de biofilm. Sin embargo, en dicho estudio no se delimita de manera adecuada qué tipo de pacientes se encuentran hospitalizados, ya que solo se menciona que se encontraron hospitalizados en el hospital universitario de Imán Reza, en Tabriz, Irán. (65)

Por otra parte, otro estudio donde se excluyó a pacientes femeninos inmunosuprimidos, o con otras patologías de base, se reporta asociación entre la capacidad de producir biofilm con la persistencia de infección. (OR=11,4 (2,0 – 64,0) (66)

Así mismo, se sabe que el estatus de inmunosupresión y la historia clínica de los pacientes que han recibido trasplante renal les permite a cepas de *E. coli* con bajo potencial virulento causar infecciones. (67,68)

Por lo tanto, los datos mostrados en el presente estudio sugieren que la inmunosupresión a la que están sujetos los pacientes de trasplante renal es un factor de gran importancia para el desarrollo de episodios persistentes de infección, sin embargo, la capacidad de producir biofilm en condiciones *in vitro*, en específico para los pacientes de trasplante renal, no juega un papel de importancia en la generación de persistencia de infección de vías urinarias.

De esta manera, al revisar la prevalencia de producción de biofilm en los aislados del presente estudio, se puede observar que los aislados provenientes de pacientes de trasplante renal son los que tienen menor producción de biofilm (28,00 %), mientras que la mayor proporción de aislados productores de biofilm se encuentra en los pacientes con otros diagnósticos, aunque dicha diferencia no sea estadísticamente significativa.

Además, el subgrupo de pacientes de trasplante renal fue el más numeroso y con mayor prevalencia de persistencia de infección (previa y posterior al aislamiento analizado) en comparación con los otros subgrupos de pacientes. Es por esta razón que se encontró una asociación inversamente proporcional entre la producción de biofilm y la persistencia de infección posterior al aislamiento.

Por otro lado, en la literatura se ha reportado que la producción de biofilm juega un papel importante como factor de virulencia en pacientes con urolitiasis. En un estudio se reportó que 100% de los aislados provenientes de pacientes con urolitiasis eran productores de biofilm, en comparación con el 56,52% de aislados productores de biofilm provenientes de pacientes con cistitis. Cabe resaltar que dicho estudio se excluyeron los pacientes inmunosuprimidos. (67)

De esta manera puede entenderse que el grupo de otros diagnósticos sea el que tiene mayor prevalencia de producción de biofilm, ya que es precisamente el subgrupo donde se encuentran los pacientes tratados por urolitiasis.

Otros hallazgos que refuerzan esta explicación son la asociación entre la identificación de fenotipos coloniales mucoides con la producción de biofilm, ya que, como se mencionó previamente, parte del material capsular se encuentra estrechamente relacionado con la formación de la matriz polimérica del biofilm. (26,27) Esta asociación se pierde en los pacientes de trasplante renal debido a la baja prevalencia de ambos factores en este subgrupo de pacientes.

7.5 Limitaciones y sesgos del estudio

7.5.1 Limitaciones y sesgos del análisis de la filamentación.

Aunque se demostró cierto grado de asociación entre la filamentación y la persistencia de infección, esta asociación puede verse enmascarada por diversos factores (ver apartado 8.1.1). Una de las limitaciones más grandes de este estudio es que no se demostró que la bacteria aislada en el momento de la evaluación del paciente era la misma que provocara los episodios previos de infección.

Esto se debe a dos razones: la primera es el diseño experimental elegido, ya que la variable de persistencia se evaluó de manera retrospectiva y no se tuvo acceso a los aislados previos, pues éstos ya habían sido desechados, debido a que en el laboratorio donde se llevó a cabo el estudio estas cepas no son almacenadas. Por otro lado, no se tuvo acceso a las pruebas moleculares necesarias para demostrar que las cepas genotípicamente eran las mismas. De esta manera, no puede establecerse con exactitud si los episodios de persistencia están causados por la misma bacteria (lo que de manera contundente indicaría que dichos episodios de infección persistente tienen su origen en el reservorio intracelular), o si fueron causados por otras cepas distintas en distintos momentos. Sin embargo, en la literatura se encuentra reportado que la infección por una cepa específica de *E. coli* (UTI189) causa un cambio epigenético que permite que otras cepas (en específico CFT073) generen infecciones persistentes. (31,69) Es por esto por lo que podría decirse que la determinación del genotipo del aislado de *E. coli* no tiene mucha relevancia, ya que es probable que los pacientes con persistencia de infección ya tengan esta modificación epigenética que los vuelve más susceptibles. No obstante, sería de gran utilidad el poder medir la variable de genotipo del aislado de *E. coli* para poder determinar su grado de asociación con la persistencia de infecciones.

Los datos obtenidos en el presente estudio no permiten demostrar si esta modificación epigenética tiene relevancia para la aparición de episodios persistentes de infección. Sin embargo, es de gran importancia genotipificar los aislados, para de esta manera poder determinar con seguridad en primer lugar, si la cepa de *E. coli* infectante es la misma en todos los episodios (lo que apoyaría la idea de que el ciclo intracelular de *E. coli* en las infecciones de vías urinarias juega un papel importante en la persistencia) y, por otro lado, confirmar o descartar la hipótesis de que esta genotipificación no tiene importancia, ya que una infección inicial por *E. coli* UTI189 permitiría a otros genotipos generar el ciclo intracelular.

Otra fuente de sesgo, ya mencionada, es el tipo de pacientes estudiados. La persistencia se encuentra asociada a otros factores, ya sea propios del paciente sometido a trasplante renal, o la baja prevalencia de persistencia de infección en pacientes oncohematológicos y

de otros diagnósticos también representa una fuente de sesgo. Sin embargo, cabe resaltar que, a pesar de estos factores, aun así, se pudo detectar la asociación entre la observación de filamentación bacteriana y la persistencia de infección. Una de las mejores maneras para reducir este sesgo al máximo es ampliar la evaluación de estas características fenotípicas en pacientes sin patologías de base que pudieran interferir. Sin embargo, se puede calcular un nuevo tamaño de muestra para cada uno de los tipos de paciente, ya que los factores asociados a la persistencia de infección no son mutuamente excluyentes. Incluso, se podría utilizar pruebas estadísticas como la regresión logística para poder evaluar también la interacción entre los factores asociados a la persistencia. La limitante para poder utilizar este recurso estadístico en el presente proyecto es el tamaño de muestra, el cual no es suficiente para obtener resultados confiables.

Por otro lado, al analizar la variable persistencia posterior, se observa un sesgo de falta de continuidad del seguimiento a los pacientes. Es por esto por lo que no se observan diferencias para la filamentación en los pacientes con persistencia posterior al aislamiento. Esto tiene una importancia fundamental, ya que, como se mencionó anteriormente, es imperativo realizar un estudio que tenga un diseño **prospectivo** para poder calcular parámetros basados en el riesgo, y de esta manera, los hallazgos tengan una utilidad clínica mayor que los encontrados en el presente estudio.

7.5.2 Limitaciones y sesgos en la evaluación de la mucosidad

La razón principal de no haber encontrado una asociación entre la persistencia previa y la mucosidad es, como ya se mencionó, un error de tipo II por el tamaño de la muestra. Como el tamaño de los grupos se calculó en función de la variable con prevalencia menor (la filamentación), no se tomó en cuenta que la magnitud de la diferencia de la persistencia de infección entre los aislados mucoides y los no mucoides sea más pequeña y, por lo tanto, se requiera de un tamaño de muestra mayor para ser detectada. Además, otra razón es el hecho de que el subgrupo más numeroso, los pacientes de trasplante renal, que también era el subgrupo con mayor persistencia de infección, es el subgrupo de pacientes con menor prevalencia de fenotipos coloniales mucoides. Esto explica que, aunque se observen diferencias claras para la persistencia de infección entre los aislados mucoides y los no mucoides, estas diferencias no sean estadísticamente significativas.

Es por estas razones, que se propone realizar un estudio en una población mayor, que incluya a pacientes sin patologías de base, para poder analizar esta variable de una manera más detallada, y minimizar lo más posible el efecto que pudieran tener las otras variables que se encuentran asociadas a la persistencia.

Por otro lado, como se mencionó en el apartado 7.2.2, la asociación entre la producción de BLEE y el fenotipo de resistencia a otros antimicrobianos sugiere que la mucosidad es una *consecuencia* de la exposición repetida a agentes antimicrobianos. Sin embargo, ocurre una situación similar a la filamentación cuando se analizó la variable de persistencia posterior (no se observan diferencias). Esto se debe de nuevo al diseño elegido y a la falta de seguimiento que se les dio a los pacientes que se incluyeron en las etapas finales del estudio. Es de gran importancia realizar un estudio **prospectivo** que reduzca todas estas fuentes de sesgo y también para confirmar la idea de que esta característica fenotípica es una consecuencia de la exposición a los antimicrobianos, puesto que, aunque se encuentra demostrado ampliamente en la literatura, (24,54–56,70–73) la mayoría de estos estudios se realizaron *in vitro* y sería de gran interés demostrarlo en pacientes que se encuentren bajo terapia antimicrobiana.

7.5.3 Limitaciones y sesgos en el análisis de la producción de biofilm

Una de las principales limitantes fue el diseño retrospectivo para evaluar la persistencia de infecciones en los pacientes. Aunque evaluó un periodo posterior a cada aislamiento, esta medición quedó sujeta a un sesgo importante, ya que no se garantizó el seguimiento posterior de los pacientes por el mínimo de tiempo requerido (6 meses).

Por otro lado, uno de los principales sesgos al analizar la variable de producción de biofilm fue el hecho de que los pacientes de trasplante renal (el subgrupo mayoritario de los pacientes estudiados y con la mayor prevalencia de persistencia de infección evaluada previa y posteriormente al aislamiento en cuestión), debido a el tratamiento inmunosupresor al que están sujetos y al proceso quirúrgico al que son sometidos, son propensos a ser infectados y/o colonizados con cepas con un menor número de factores de virulencia en comparación con las cepas que infectan a pacientes con una respuesta inmune adecuada. (67,68)

VIII. CONCLUSIONES

8.1 Filamentación

La observación de morfologías filamentadas en la orina de pacientes está asociada a la persistencia de infección de vías urinarias en los pacientes que son atendidos en el HRAEB.

La asociación entre la filamentación y la producción de α -hemolisina refuerza este hallazgo, ya que evidencia de manera parcial el establecimiento del ciclo intracelular de la bacteria, mediada por la producción de concentraciones subclínicas de esta toxina.

Sin embargo, el enmascaramiento identificado en los pacientes de trasplante renal, así como el error tipo II observado en los otros pacientes (oncohematológicos y de otros diagnósticos), los sesgos metodológicos intrínsecos al uso de un diseño de casos y controles y la naturaleza intrínseca del urocultivo afectan la evaluación de esta asociación.

A pesar de ello, la significancia clínica de estos hallazgos radica en que el reporte de la observación de morfologías filamentadas por parte del microbiólogo al clínico le ayuda a considerar que el paciente tiene una alta probabilidad de nuevos episodios de infección posteriores, lo cual conllevaría considerar otras alternativas terapéuticas que erradiquen a las bacterias intracelulares. (20)

Otro enfoque de utilidad es la comprensión del mecanismo de patogenicidad de *E. coli* como un proceso dinámico, lo cual puede llevar a estrategias de dosificación de fármacos que eviten que el antimicrobiano pierda toda su utilidad al encontrarse la bacteria en estado intracelular.

Por lo tanto, es muy importante realizar un estudio prospectivo que permita establecer una relación entre sintomatología y etapa de infección; así como de adecuar el binomio urocultivo/examen general de orina para un estudio de tipo prospectivo que estudie la dinámica cíclica de la infección y no transversal, como se utiliza actualmente.

8.2 Mucosidad

No fue posible detectar la asociación entre la observación del fenotipo colonial mucoso y la persistencia de IVU; sin embargo, las evidencias encontradas sugieren que la aparición de este fenotipo colonial y los fenotipos de resistencia a antimicrobianos surgen de manera paralela como consecuencia de una exposición repetitiva a este tipo de agentes terapéuticos.

Toda vez que la observación de esta característica colonial se puede observar 24 horas previas a los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos, la utilidad clínica de esta información podría radicar en la predicción temprana de fenotipos de resistencia que puedan ayudar a orientar la terapia empírica del clínico. Sin embargo, las limitaciones previamente descritas restringen el uso clínico de este hallazgo. Es por eso que se podría diseñar un estudio de prueba diagnóstica que explore esta posibilidad no solo en urocultivos, sino en otras muestras biológicas.

Otro posible enfoque de utilidad de este hallazgo tiene que ver con una estrategia revisada en la literatura, que es el uso de agentes antiadherentes, como los manósidos, que impiden la unión de las fimbrias como la FimH a los receptores celulares del hospedero. (74) Dado que la sobreproducción de material capsular le confiere a la bacteria una mejor adhesión, (25,75), es probable que las opciones novedosas que se reportan en la literatura

(combinación de un antimicrobiano como el Trimetoprim/sulfametoxazol con manósidos antiadherentes) pueda ver su eficacia disminuida por la sobreproducción de material capsular.

8.3 Producción de biofilm

No se encontró asociación entre la capacidad de producción de biofilm y la persistencia de infección previa al aislamiento.

Por otro lado, se encontró asociación inversamente proporcional entre la capacidad de producción de biofilm y la persistencia de infección posterior al aislamiento. Esto pareciera sugerir que este factor de virulencia es un presunto factor protector para desarrollar episodios subsecuentes de infecciones de vías urinarias.

Sin embargo, es probable que este hallazgo pueda estar explicado por la presencia de dos sesgos relevantes: la presencia mayoritaria de pacientes de trasplante renal, colonizados o infectados con cepas de baja virulencia (67,68) (por lo cual la mayoría de estas cepas pudieran carecer de la capacidad de producir biofilm), así como el hecho de que estos pacientes reciben un seguimiento más estricto en comparación con los pacientes de otros diagnósticos (como los pacientes de urolitiasis, infectados con cepas de alta producción de biofilm, (67) pero que no reciben seguimiento posterior a su tratamiento de la misma manera que los pacientes de trasplante renal).

Por lo tanto, los resultados obtenidos en este estudio parecen sugerir que la capacidad de producción de biofilm no es un factor de riesgo importante para el desarrollo de episodios subsecuentes de infección en los pacientes de trasplante renal. Esto se ve reforzado por las evidencias antes mencionadas en la literatura, así como las diferencias observadas para el subgrupo de pacientes de otros diagnósticos que sugieren la existencia de una relación entre este factor de virulencia y la persistencia de infección.

IX. PERSPECTIVAS

9.1 Perspectivas de la filamentación

Realizar un estudio comparativo prospectivo para determinar la posible causalidad implicada en la asociación encontrada en el presente estudio. Realizar estudios de genotipificación con técnicas como electroforesis en gel de campos pulsados en los aislados para comprobar si es la misma bacteria la que se aísla en los episodios de repetición.

Diseñar un estudio de seguimiento para describir la dinámica de la infección intracelular y su relación con los síntomas del paciente y las evidencias observadas en el urocultivo y examen general de orina.

Realizar un análisis multivariado de regresión para observar la interacción entre los factores asociados a la persistencia de infección de vías urinarias. Realizar un análisis de tiempo-evento para comparar el inicio de la repetición de infección en los pacientes donde se identifiquen filamentos y donde no se identifiquen.

Diseñar un estudio descriptivo *in vitro* para monitorear la dinámica de la producción de α -hemolisina y los cambios morfológicos respecto al tiempo, así como su probable interdependencia.

Diseñar un estudio experimental *in vitro* para evaluar la posible acción conjunta de distintos agentes antioxidantes utilizados como terapia adjunta de los agentes antimicrobianos descritos y su capacidad de reducir la respuesta SOS y sus consecuencias en *E. coli*.

9.2 Perspectivas de la mucosidad

Diseñar un estudio de prueba diagnóstica para evaluar la utilidad clínica de la observación de fenotipo colonial mucoso como predictor de la resistencia en los aislados de *E. coli*.

Diseñar un estudio prospectivo que parta de pacientes infectados con *E. coli* con fenotipo silvestre (colonias planas y multisensibles) para observar los cambios respecto al tiempo y respecto al agente antimicrobiano recibido. Realizar un análisis tiempo-evento para comparar la aparición de fenotipos mucosos y fenotipos de resistencia según el agente antimicrobiano recibido.

Diseñar un estudio comparativo *in vitro* que analice la posible correlación entre el nivel de resistencia (evaluado mediante la concentración mínima inhibitoria) y la sobreproducción de material capsular mediante métodos de cuantificación de polisacáridos capsulares.(76,77)

9.3 Perspectivas de la producción de biofilm

Realizar un estudio prospectivo que confirme o descarte la influencia de la producción de biofilm para el desarrollo de episodios subsecuentes de infecciones de vías urinarias en pacientes de trasplante renal.

Realizar un estudio prospectivo que evalúe la importancia de la producción de biofilm para el desarrollo de episodios subsecuentes de infecciones en pacientes sin patologías de base y pacientes de urolitiasis.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Soto SM. Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches. Adv Biol [Internet]. 2014;2014:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/archive/2014/543974/>
2. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. PLoS Med. 2007;4(12):1949–58.
3. Tenke P, Mezei T, Böde I, Köves B. Catheter-associated Urinary Tract Infections. Eur Urol Suppl. 2017;16(4):138–43.
4. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options HHS Public Access. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2015 [cited 2019 Jan 30];13(5):269–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457377/pdf/nihms691311.pdf>
5. Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed) [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Mar 11];35(4):255–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2529993X17300965>
6. Mitra S, John Alangaden G. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant

Recipients. [cited 2019 Mar 11]; Available from:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11908-011-0210-z.pdf>

7. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-De-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. 2015;
8. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Cornely O, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJGT. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients-Review of the literature from a clinical perspective TDM of antiinfectives View project Blood cell associate drug concentrations View project Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients-Review of the literature from a clinical perspective. Crit Rev Microbiol [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 20];1–16. Available from: <http://informahealthcare.com/mby>
9. Rolston KVI, Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. Infect Dis Ther [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 20];6:69–83. Available from: <http://www.medengine.com/Redeem/>
10. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, et al. Urinary Tract Infections in Pediatric Oncology Patients with Fever and Neutropenia. Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2012 Jan 27 [cited 2019 Mar 20];29(1):68–72. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08880018.2011.617809>
11. Soto SM, Smithson A, Horcajada JP, Martinez JA, Mensa JP, Vila J. Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2019 Jan 29];12(10):1034–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14620371?via%3Dihub>
12. Schiebel J, Böhm A, Nitschke J, Burdukiewicz M, Weinreich J, Ali A, et al. Genotypic and Phenotypic Characteristics Associated with Biofilm Formation by Human Clinical *Escherichia coli* Isolates of Different Pathotypes Downloaded from. aem.asm.org 1 Appl Environ Microbiol Febr [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 12];83:1660–77. Available from: <http://aem.asm.org/>
13. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2004;101(5):1333–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0308125100>
14. Horvath DJ, Li B, Casper T, Partida-Sanchez S, Hunstad DA, Hultgren SJ, et al. Morphological plasticity promotes resistance to phagocyte killing of uropathogenic *Escherichia coli*. Microbes Infect [Internet]. 2011 [cited 2019 Jan 30];13(5):426–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071881/pdf/nihms-260692.pdf>
15. Schoemaker JM, Gayda RC, Markovitz A. Regulation of Cell Division in *Escherichia coli*: SOS Induction and Cellular Location of the Sula Protein, a Key to Ion-Associated Filamentation and Death [Internet]. Vol. 158, JOURNAL OF BACTERIOLOGY. 1984 [cited 2020 Jan 22]. Available from: <http://jb.asm.org/>
16. Klein K, Palarasah Y, Kolmos HJ, Møller-Jensen J, Andersen TE. Quantification of filamentation by uropathogenic *Escherichia coli* during experimental bladder cell

- infection by using semi-automated image analysis. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2019 Feb 19];109:110–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167701214003662?via%3Dihub>
17. Demirel I, Kruse R, Önnberg A, Persson K, Önnberg A, Persson K. Ceftributen-induced filamentation of extended spectrum beta lactamase (ESBL)-producing uropathogenic *Escherichia coli* alters host cell responses during an in vitro infection. *Microb Pathog* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Apr 6];78:52–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2014.11.015>
 18. Kjeldsen TS, Sommer MO, Olsen JE. Extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* forms filaments as an initial response to cefotaxime treatment. 2011 [cited 2019 Apr 6]; Available from: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12866-015-0399-3>
 19. Bos J, Zhang Q, Vyawahare S, Rogers E, Rosenberg SM, Austin RH. Emergence of antibiotic resistance from multinucleated bacterial filaments. [cited 2019 Apr 6]; Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1420702111
 20. Rodríguez-Rosado AI, Valencia EY, Rodríguez-Rojas A, Costas C, Galhardo RS, Rodríguez-Beltrán J, et al. N-acetylcysteine blocks SOS induction and mutagenesis produced by fluoroquinolones in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 May 18 [cited 2019 May 24]; Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkz210/5491576>
 21. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm Formation in Uropathogenic *Escherichia coli* Strains: Relationship With Prostatitis, Urovirulence Factors and Antimicrobial Resistance. *J Urol*. 2007;177(1):365–8.
 22. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc M, et al. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens* [Internet]. 2016;5(4):65. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-0817/5/4/65>
 23. Vila J, Soto SM. Salicylate increases the expression of *marA* and reduces in vitro biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* by decreasing type 1 fimbriae expression. *Virulence*. 2012;3(3):280–5.
 24. Harris S, Piotrowska MJ, Goldstone RJ, Qi R, Foster G, Dobrindt U, et al. Variant O89 O-Antigen of *E. coli* Is Associated With Group 1 Capsule Loci and Multidrug Resistance. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2019 Aug 6];9:2026. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02026/full>
 25. Hanna A, Berg † Michael, Stout V, Razatos A. Role of Capsular Colanic Acid in Adhesion of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2003 [cited 2019 Feb 26];69(8):4474–81. Available from: <http://aem.asm.org/>
 26. Sailer FC, Meberg BM, Young KD. \hat{I}^2 -Lactam induction of colanic acid gene expression in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2019 May 13];226(2):245–9. Available from: [https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1016/S0378-1097\(03\)00616-5](https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1016/S0378-1097(03)00616-5)
 27. Danese PN, Pratt LA, Kolter R. Exopolysaccharide Production Is Required for Development of *Escherichia coli* K-12 Biofilm Architecture. *J Bacteriol* [Internet]. 2000 Jun 15 [cited 2019 May 13];182(12):3593–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852895>

28. Chu EK, Kilic O, Cho H, Groisman A, Levchenko A. Self-induced mechanical stress can trigger biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*. [cited 2019 Feb 26]; Available from: www.nature.com/naturecommunications
29. Ejrnaes K, Med D. Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli* [Internet]. Vol. 58, *J. Clin. Microbiol.* 2011 [cited 2019 Mar 21]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/d8d8/001926f09a06797daf88ea8185c8fb375a08.pdf>
30. Cheng Y, Chen Z, Gawthorne JA, Mukerjee C, Varetas K, Mansfield KJ, et al. Detection of intracellular bacteria in exfoliated urothelial cells from women with urge incontinence. Timms P, editor. *Pathog Dis* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2019 Mar 21];74(7):ftw067. Available from: <https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1093/femspd/ftw067>
31. O'Brien VP, Dorsey DA, Hannan TJ, Hultgren SJ. Host restriction of *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection occurs in a bacterial strain-specific manner. Philpott DJ, editor. *PLOS Pathog* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2019 Apr 18];14(12):e1007457. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1007457>
32. Blanco J, De La Cruz MA, Marzoa J, Kruse R, Demirel I, Rangel I, et al. Transcriptional Alterations of Virulence-Associated Genes in Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Uropathogenic *Escherichia coli* during Morphologic Transitions Induced by Ineffective Antibiotics. *Front Microbiol* | www.frontiersin.org [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 18];1:1058. Available from: www.patricbrc.org
33. Nieto-Baca J, Nieto-Baca JM, Aguilar-Gamboa F-R. FORMAS FILAMENTOSAS DE *Escherichia coli* UROPATOGENA, COMO PARTE DEL REPORTE BACTERIOLÓGICO DE RUTINA. *Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque* [Internet]. 2018 Jan 21 [cited 2019 Mar 21];3(4):175–7. Available from: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/140>
34. Catalina Pérez M. MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA BACTERIANA [Internet]. [cited 2019 Mar 26]. Available from: http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap_9.pdf
35. Justice SS, Hunstad DA. UPEC hemolysin: More than just for making holes. Vol. 11, *Cell Host and Microbe*. Cell Press; 2012. p. 4–5.
36. T.E. Bjerklund Johansen, F. M.E. Wagenlehner, Y.-H. Cho, T. Matsumoto, J. N. Krieger, D. Shoskes, et al. *Urogenital Infections and Inflammations*. 2018.
37. Sci -----Raf J, Salih MT, Al-Ani NF. Microbiological Aspects in Biofilm Produced by some Uropathogens Isolated from Patients with Indwelling Bladder Catheters [Internet]. Vol. 24. 2013 [cited 2019 Jun 29]. Available from: <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&ald=67492>
38. Korayem GB, Zangeneh TT, Matthias KR. Recurrence of urinary tract infections and development of urinary-specific antibiogram for kidney transplant recipients. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Mar 11];12:119–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221371651730156X>
39. Bodro M, Linares L, Chiang D, Moreno A, Cervera C. Managing recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. Vol. 16, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 723–32.

40. J.-H. Lim, J.-H. Cho, J.-H. Lee, Y.-J. Park, S. Jin, G.-Y. Park, J.-S. Kim, Y.-J. Kang OK, J.-Y. Choi, C.-D. Kim, Y.-L. Kim, H.-K. Kim, S. Huh and S.-H.P. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* [Internet]. [cited 2019 Mar 11]; Available from: https://ac.els-cdn.com/S0041134512013747/1-s2.0-S0041134512013747-main.pdf?_tid=919cf142-6bac-4e26-ac54-f9880c7bfe20&acdnat=1552311516_0139ae344496744300f17168b8618989
41. Olson P. Sex Differences in Uropathogenic *Escherichia coli* Urinary Tract Infection. *Arts Sci Electron Theses Diss* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2019 Oct 21]; Available from: https://openscholarship.wustl.edu/art_sci_etds/1564
42. Scharff AZ, Rousseau M, Mariano LL, Canton T, Consiglio CR, Albert ML, et al. Sex differences in IL-17 contribute to chronicity in male versus female urinary tract infection. *JCI Insight*. 2019 Jul 11;4(13).
43. Raz R, Stamm WE. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 9 [cited 2020 May 19];329(11):753–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309093291102>
44. Chen GI, Sanna M, Case MD. Estrogen Repletion in Postmenopausal Women May Reduce Recurrent Urinary Tract Infections. 2016;20.
45. Sen A, Iyer J, Boddu S, Kaul A, Kaul R. Estrogen receptor alpha differentially modulates host immunity in the bladder and kidney in response to urinary tract infection. *Am J Clin Exp Urol*. 2019;7(3):110.
46. Dhakal BK, Mulvey MA. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe*. 2012 Jan 19;11(1):58–69.
47. Ristow LC, Welch RA. Hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli*: A cloak or a dagger? Vol. 1858, *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*. Elsevier B.V.; 2016. p. 538–45.
48. Smith YC, Rasmussen SB, Grande KK, Conran RM, O'Brien AD. Hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli* evokes extensive shedding of the uroepithelium and hemorrhage in bladder tissue within the first 24 hours after intraurethral inoculation of mice. *Infect Immun* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2020 Aug 10];76(7):2978–90. Available from: <http://iai.asm.org/>
49. Andersen TE, Khandige S, Madelung M, Brewer J, Kolmos HJ, Møller-Jensen J. *Escherichia coli* Uropathogenesis In Vitro: Invasion, Cellular Escape, and Secondary Infection Analyzed in a Human Bladder Cell Infection Model. 2012 [cited 2019 Mar 10]; Available from: <http://iai.asm.org/>.
50. Koneman. *Diagnostico Microbiologico/ Microbiological diagnosis: Texto Y ...* - Elmer W. Koneman, Stephen Allen - Google Libros [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=jyVQueKro88C&oi=fnd&pg=PA1&dq=koneman&ots=5POc-67VnC&sig=y936E-hCtExUN_F9RSEthdoNEQQ#v=onepage&q=koneman&f=false
51. Ghanwate N, Gadge Baba S, Ghanwate NA. Biofilm eradication studies on uropathogenic *E. coli* using ciprofloxacin and nitrofurantoin Some of the authors of this publication are also working on these related projects: Studies on Bacterial

- Colonization and prevention of Biofilms in Urinary Cathete [Internet]. [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/267706176>
52. Knopp M, Andersson DI. Predictable Phenotypes of Antibiotic Resistance Mutations. 2018 [cited 2020 Jan 22]; Available from: <https://doi.org/>
 53. Sokurenko E. Pathoadaptive Mutations in Uropathogenic *Escherichia coli*. In: Urinary Tract Infections [Internet]. Washington, DC, USA: ASM Press; 2016 [cited 2020 Feb 25]. p. 331–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1128/9781555817404.ch15>
 54. Lin HA, Huang YL, Yeh KM, Siu LK, Lin JC, Chang FY. Regulator of the mucoid phenotype A gene increases the virulent ability of extended-spectrum beta-lactamase-producing serotype non-K1/K2 Klebsiella pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Aug 1;49(4):494–501.
 55. Donch J, Green MHL, Greenberg J. Interaction of the *exr* and *lon* Genes in *Escherichia coli*. 1968;96(5):1704–10.
 56. Johnson BENF, Greenberg J. Mapping of *sul*, the Suppressor of *lon* in *Escherichia coli*. 1975;122(2):570–4.
 57. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. Vol. 32, Clinics in Geriatric Medicine. W.B. Saunders; 2016. p. 523–38.
 58. Lee DS, Choe HS, Kim HY, Yoo JM, Bae WJ, Cho YH, et al. Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. *Int J Infect Dis*. 2016 Oct 1;51:89–96.
 59. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Mar 1;11(3):199–203.
 60. Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, del mar López-Perezagua M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology*. 2006 Dec 1;68(6):1169–74.
 61. Sanchez G V, Adams SJE, Baird AMG, Master RN, Clark RB, Bordon JM. *Escherichia coli* antimicrobial resistance increased faster among geriatric outpatients compared with adult outpatients in the USA, 2000-10. [cited 2020 May 23]; Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/68/8/1838/868070>
 62. Matange N. Highly Contingent Phenotypes of *Lon* Protease Deficiency in *Escherichia coli* upon Antibiotic Challenge Downloaded from [Internet]. Vol. 202, *Journal of Bacteriology*. 2020 [cited 2020 Jan 21]. Available from: <http://jb.asm.org/>
 63. Ahn ST, Kim SW, Kim JW, Park HS, Moon DG, Oh MM. Does urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* show same antibiotic resistance when it recurs? *J Infect Chemother*. 2019 Jul 1;25(7):498–502.
 64. Ramos-Vivas J, Chapartegui-González I, Fernández-Martínez M, González-Rico C, Fortún J, Escudero R, et al. Biofilm formation by multidrug resistant Enterobacteriaceae strains isolated from solid organ transplant recipients. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Sep 20];9(1):1–10. Available from: www.nature.com/scientificreports
 65. Fattahi S, Kafil HS, Nahai MR, Asgharzadeh M, Nori R, Aghazadeh M. Relationship

- of biofilm formation and different virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Northwest Iran. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 20];10:Doc11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26213679>
66. Soto SM, Smithson A, Horcajada JP, Martinez JA, Mensa JP, Vila J. Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2020 Sep 20];12(10):1034–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14620371>
 67. Schreiber HL, Spaulding CN, Dodson KW, Livny J, Hultgren SJ. One size doesn't fit all: Unraveling the diversity of factors and interactions that drive *E. coli* urovirulence [Internet]. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2017 [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5300855/>
 68. Abo Basha J, Kiel M, Görlich D, Schütte-Nütgen K, Witten A, Pavenstädt H, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections in Kidney-Transplanted Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jul 7 [cited 2020 Mar 31];8(7):988. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/988>
 69. O'Brien VP, Hannan TJ, Yu L, Livny J, Roberson EDO, Schwartz DJ, et al. A mucosal imprint left by prior *Escherichia coli* bladder infection sensitizes to recurrent disease. *Nat Microbiol* [Internet]. 2017 Jan 31 [cited 2019 Aug 21];2(1):16196. Available from: <http://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016196>
 70. Nicoloff H, Perreten V, Levy SB. Increased Genome Instability in *Escherichia coli* lon Mutants: Relation to Emergence of Multiple-Antibiotic-Resistant (Mar) Mutants Caused by Insertion Sequence Elements and Large Tandem Genomic Amplifications. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jan 21];51(4):1293–303. Available from: <http://aac.asm.org/>
 71. Abo Basha J, Kiel M, Görlich D, Schütte-Nütgen K, Witten A, Pavenstädt H, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections in Kidney-Transplanted Patients. *J Clin Med*. 2019 Jul 7;8(7):988.
 72. Howard-Flanders P, Simson E, Theriot L. A LOCUS THAT CONTROLS FILAMENT FORMATION AND SENSITIVITY TO RADIATION IN *ESCHERICHIA COLI* K-12.
 73. Junkins AD, Doyle MP. Demonstration of Exopolysaccharide Production by Enterohemorrhagic *Escherichia coli* [Internet]. Vol. 25, *CURRENT MICROBIOLOGY*. 1992 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01570076.pdf>
 74. Silverman JA, Schreiber HL, Hooton TM, Hultgren SJ. From Physiology to Pharmacy: Developments in the Pathogenesis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2013 Oct 7 [cited 2019 Mar 19];14(5):448–56. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11934-013-0354-5>
 75. Limoli DH, Jones CJ, Wozniak DJ. Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function.
 76. Sci -----Raf J, Al-Abbasi RR. Quantification of Exopolysaccharide Produced by *Bacillus subtilis* and the Effect of Different Factors on its Production [Internet]. Vol. 27, *College of Science/ University of Mosul*. College of Science/ University of Mosul; 2018 Mar [cited 2020 Aug 26]. Available from:

https://rsci.mosuljournals.com/article_141189.html

77. Leroy F, De Vuyst L. Advances in production and simplified methods for recovery and quantification of exopolysaccharides for applications in food and health. *J Dairy Sci.* 2016 Apr 1;99(4):3229–38.

ANEXO 1

CARTA DE COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

En la ciudad de León, Gto., México, con fecha 29 de Abril de 2019, quien suscribe, Arturo Reyes Gualito, Químico Farmacéutico Biólogo, con domicilio en Héroes de Cuautla 158 int. 4, León, Gto., México, declaro:

1. Que, quien suscribe, participa en la ejecución del Proyecto de Investigación titulado "Asociación entre la morfología filamentosa, la morfología colonial mucoide o la producción de biofilm con la recurrencia de infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli*" con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Investigación Clínica, el proyecto será desarrollado en la Unidad de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad.
2. Que los Directores responsables del citado Proyecto de Investigación son el Dr. José de Jesús Álvarez Canales, investigador del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío y el Dr. Alejandro Ernesto Macías Hernández, perteneciente a la División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato.
3. Que, en razón de la participación en el Proyecto de Investigación, recibiré por parte del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, cepas bacterianas aisladas de muestras biológicas de pacientes atendidos en la institución, así como el patrón de susceptibilidad a antibióticos, además de conocimientos relacionados con los pacientes, en particular datos clínicos y cualquier otro que el suscrito llegue a conocer.
4. Que, quien suscribe, se compromete a tratar dicha información de manera estrictamente confidencial, tomando todas las medidas de seguridad y protección adecuadas que aseguren que no será conocida por terceros no autorizados. El suscrito sólo podrá divulgar la información que reciba de parte del HRAEB con la autorización, por escrito, de un responsable del Proyecto de Investigación.
5. Si como consecuencia del actuar negligente de quien suscribe, se divulga la Información confidencial, éste será responsable por todos los daños, costos, reclamos, impuestos y gastos que provengan del incumplimiento de los deberes mencionados en los números anteriores, sin perjuicio de perseguir las demás responsabilidades penales, civiles y administrativas que puedan concurrir.
6. Que, quien suscribe, declara someterse a las siguientes condiciones en el cumplimiento de los

deberes ya mencionados:

- 6.1. Los deberes de confidencialidad expresados estarán vigentes hasta ____ años después de finalizado el Proyecto de Investigación.

- 6.2. Terminado el deber de confidencialidad, ya sea por el transcurso del plazo señalado o por voluntad del HRAEB, quien suscribe se compromete a restituir, tomando las medidas de seguridad necesarias, la Información confidencial en su posesión.

Para constancia del compromiso de confidencialidad firma, en León, Gto., a 29 de Abril de 2019.

Q.F.B. Arturo
Reyes Gualito

Dr. José de Jesús
Álvarez Canales

Q.F.B. Azyadeh Cobo
Alba

Q.F.B. Luis Raúl
Rivera Garay

Q.F.B Daniela
Ivonne Carpio
Nicasio

Q.F.B Luis Gerardo
Medina Navarro

ANEXO 2

TABLA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ATCC	American Type Culture Collection
BLEE	β-Lactamasas de Espectro Extendido
BHI	Caldo Infusión Cerebro-Corazón
CBI	Comunidad Bacteriana Intracelular
CDC	Centers for Disease Control
CLED	Medio Cisteína-Lactosa-Electrolito-Deficiente
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
EPS	Exopolisacárido
Hly_a	α-Hemolisina
HRAEB	Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío
IC 95%	Intervalo de confianza al 95 %
IVU	Infección de Vías Urinarias
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razón de Momios)
QS	<i>Quorum Sensing</i>
RPBI	Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
UV	Ultravioleta