

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE ELECCIÓN PARA INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS NO COMPLICADAS EN PACIENTES ADULTOS DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE LOS VALLES Y SU CORRELACIÓN CON EL PATRÓN EPIDEMIOLÓGICO DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN UROCULTIVOS Y ANTIBIOGRAMAS DURANTE EL AÑO 2013.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

ANDRÉS DAVID DARQUEA LEORO

DIRECTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO PÉREZ

DIRECTORA METODOLÓGICA: DRA. PAMELA CABEZAS

QUITO, 2014

Agradecimientos:

A mis Padres, sin quienes no hubiera podido llegar a donde estoy

Se agradece a la Dra. María Marcela Bovera y Karla Vargas del servicio de Laboratorio del Hospital de los Valles por su ayuda en la realización de este estudio.

Tabla de Contenido

Lista de Tablas	ii
Lista de Figuras	iii
Resumen y Abstract	1
Introducción	3
Revisión Bibliográfica	5
Métodos	10
Resultados	12
Discusión.....	21
Conclusiones y Recomendaciones	27
Bibliografía	30

Lista de Tablas

Tabla 1.

Porcentaje de resistencia de *E. Coli* en infecciones de vías urinarias en el ecuador según REDNARBEC en el 20089

Tabla 2.

Características etarias de la población 13

Tabla 3.

Principales agentes etiológicos identificados en los urocultivos de hombres y mujeres en 2013..... 13

Tabla 4.

Porcentajes de resistencia dependiendo de la edad..... 19

Tabla 5.

Tratamiento empírico de elección en pacientes con IVU no complicada 20

Lista de Figuras

- Fig. 1**
Agente identificado en urocultivos de población femenina .14
- Fig. 2**
Agente identificado en población masculina.....14
- Fig. 3**
Porcentaje de Resistencia de *E. coli* en pacientes adultas femeninas de la consulta externa en el 201316
- Fig. 4**
Porcentaje de Resistencia de *E. coli* en pacientes adultos masculinos de la consulta externa en el 201316
- Fig.5**
Porcentaje de Resistencia de *K. pneumoniae* en pacientes adultas femeninas de la consulta externa en el 201317
- Fig. 6**
Porcentaje de Resistencia de *K. pneumoniae* en pacientes adultos masculinos de la consulta externa en el 201317
- Fig. 7**
Porcentaje de Resistencia de *E. faecalis* en pacientes adultas femeninas de la consulta externa en el 2013.....18
- Fig. 8**
Porcentaje de Resistencia de *E. faecalis* en pacientes adultos masculinos de la consulta externa en el 201318

RESUMEN

Propósito: Este estudio pretende describir el patrón de resistencia a antibacterianos en los urocultivos y antibiogramas de pacientes adultos con IVU no complicadas de la consulta externa del Hospital de los Valles durante el periodo del 2013, y correlacionarlo con la medicación empírica de elección prescrita a estos pacientes.

Métodos: Se registró los resultados de urocultivo y antibiograma de todos los pacientes adultos de la consulta externa del hospital de los Valles o del servicio de Emergencia del hospital de los Valles (que no fueron subsecuentemente hospitalizados), con lo cual se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo con las medidas de tendencia central de los datos. Además se realizó una encuesta a los médicos de la consulta externa de los servicios de Medicina Interna, Ginecología, y Urología para evaluar medicación empírica de elección de dicha población.

Resultados: Se evaluó un total de 563 urocultivos con su respectivo antibiograma. El agente etiológico más común fue *E. coli* (responsable del 84% de los casos) y con porcentajes de resistencia en pacientes femeninos y masculinos respectivamente fue de : Amikacina (6% fem vs 15% masc), Ampicilina (63% fem vs 91% masc), Ampicilina + Sulbactam (39% fem vs 67% masc), Cefalotina (19% fem vs 48% masc), Cefazolina (18% fem vs 48% masc), Cefuroxima (16% fem vs 48% masc) Ciprofloxacina (33% fem vs 58% masc), Gentamicina (15% fem vs 35% masc), Nitrofurantoína (6% fem vs 3% masc), y TMP-SMX (45% fem vs 67% masc). Los antibacterianos empíricos más utilizados en mujeres fueron la Cefuroxima (29%) y Nitrofurantoína (24%); y en pacientes de sexo masculino, la Ciprofloxacina (62.5%).

Conclusiones: El tratamiento empírico de elección en pacientes femeninas debería ser una Cefalosporina o Nitrofurantoina. En pacientes masculinos, debido a su alto porcentaje de resistencia no se debe realizar tratamiento antibacteriano antes de obtenerse los resultados.

Palabras clave: Infección de vías urinarias Pruebas de sensibilidad microbiana, farmacorresistencia microbiana, antibacterianos, tratamiento empírico, *Escherichia coli*

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to describe the resistance patterns found in the urine cultures and antibiograms of outpatients that presented with non-complicated urinary tract infection in the “Hospital de los Valles” during 2013 and correlate it with the empirical treatment of choice of said outpatients.

Methods: The results of the urine sample cultures and respective antibiograms of all adult patients of the hospitals outpatient clinic and of the Emergency department patients who were not subsequently hospitalized were registered. With these results a retrospective descriptive observational study was conducted with the measures of central tendency. A survey was also done with the physicians of the outpatient clinic with their specialty in Internal Medicine, Gynecology, Urology and Emergency service physicians of the hospital to evaluate to the empirical treatment of choice in these patients.

Results: A total of 563 urine cultures and antibiograms were evaluated. The most common etiological agent was *E. coli* (responsible in 84% of all cases) and with a resistance pattern in female and male patients respectively of : Amikacin (6% fem vs 15% male), Ampicillin (63% fem vs 91% male), Ampicillin + Sulbactam (39% fem

vs 67% male), Cefalotin (19% fem vs 48% male), Cefazolin (18% fem vs 48% male), Cefuroxime (16% fem vs 48% male) Ciprofloxacin (33% fem vs 58% male), Gentamicin (15% fem vs 35% male), Nitrofurantoin (6% fem vs 3% male), y TMP-SMX (45% fem vs 67% male). Empirical treatment most frequently prescribe for women was Cefuroxime (29%) and Nitrofurantoin (24%). In male patients it was Ciprofloxacin (62.5%)

Conclusions: The empirical treatment of choice in female patients should be a Cephalosporin or Nitrofuratoin. In male patients due to the high percentage of resistance, antibacterial treatment should be prescribe after obtaining the pertinent results.

Key Words: Urinary Tract Infection, Microbial sensitivity test, microbial resistance, antibacterials, empirical treatment, *Escherichia coli*

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) son una de las infecciones más comunes¹, tanto nosocomiales como adquiridas en la comunidad y son usualmente tratadas con terapia antimicrobiana empírica hasta la obtención de una urocultivo y antibiograma que demuestre la sensibilidad o resistencia del microorganismo causante frente al antibacteriano inicialmente prescrito². Debido a su frecuencia y el abundante uso de antibacterianos en estos casos, es importante el uso del medicamento adecuado en primera instancia, tanto para reducción de costos^{3 4}, como para prevenir posibles complicaciones, tales como empeoramiento de dicha

infección (ejemplo: progresión a pielonefritis o sepsis de origen urinario) y para prevenir la aparición o propagación de resistencia a antibacterianos.

Debido a que diferentes lugares geográficos presentan diferente prevalencia, tanto sobre los agentes causales como resistencias, es importante el conocimiento de dichos datos epidemiológicos para que los médicos responsables en la atención de dichos pacientes puedan prescribir el mejor medicamento disponible dependiendo la realidad epidemiológica de su ubicación geográfica.⁵

El uso de urocultivo y antibiograma es de uso común y necesario en el tratamiento de dicha enfermedad y permite conocer tanto el agente causal como un perfil de resistencia/sensibilidad a antibacterianos. Sin embargo, en estos estudios hay limitaciones, como el hecho de que no todos los microorganismos crecen, o que una muestra contaminada nos da resultados erróneos, y tal vez como su principal limitación, es un estudio de laboratorio cuyos resultados tardan días. Aún con una muestra correctamente tomada, y un microorganismo que crezca adecuadamente, no se sabe el resultado hasta 48-72 horas después de su toma.

Además, las infecciones de vías urinarias son causa de un frecuente uso de los servicios de salud, tanto como por consulta externa, como por servicio de emergencia. En los E.E.U.U. se calcula que 1.2% de todas las consultas médicas de mujeres, y 0.6% en hombres son causadas por IVU. Además casi un tercio de todas las mujeres necesitarán de terapia antimicrobiana para tratamiento de IVU antes de los 24 años, y la mitad lo necesitará en el transcurso de su vida. El problema se ve sumado al hecho de que la recurrencia es un evento muy común en el caso de este tipo de infecciones⁶, especialmente cuando no se recibe el

tratamiento adecuado. Por lo tanto podemos remarcar que se trata de un problema muy comúnmente visto en la práctica médica.

Revisión Bibliográfica

Las IVU pueden ser causadas por múltiples microorganismos, pero desde un punto de vista epidemiológico la mayoría son causados por *Escherichia coli* (*E. coli*). Dependiendo de qué estudio epidemiológico, y de qué población fue estudiada, su porcentaje varía pero generalmente se le atribuyen ser el agente casual en hasta cerca del 80% de los casos. 'Aunque la mayoría de las cepas de *E. coli* pueden producir IVU, la enfermedad es más frecuente por ciertos serogrupos específicos, estas bacterias son especialmente virulentas por su capacidad de producir adhesinas.⁷. Además de *E. coli*, existe un número de agentes también causantes de IVU cuya distribución epidemiológica varía según el ámbito geográfico y dependiendo de la población.

Las Infecciones de vías urinarias bajas usualmente producen ciertos síntomas clínicos que ayudan en su diagnóstico. Usualmente el paciente indica la presencia de disuria, polaquiuria y urgencia miccional. Adicionalmente también se describe la presencia de dolor suprapúbico y la aparición de hematuria, aunque estos son menos prevalentes que los primeramente mencionados. Estos síntomas y signos (mas una historia clínica completa) nos pueden dirigir a la sospecha diagnóstica de una IVU, la cual es podemos confirmar mediante un análisis de laboratorio de la

orina del paciente (asegurándonos de que la muestra fue adecuadamente recolectada).

Además hay que tomar en cuenta el género del paciente debido a que los datos epidemiológicos demuestran que son las pacientes femeninas quienes presentan con más frecuencia este padecimiento. Múltiples razones son dadas para explicar esta predilección. Las más importantes parecen ser razones anatómicas (uretra más corta, y cercanía de uretra a focos de posible infección como son el Introito vaginal y ano.) También es propuesta la explicación de que después de una relación sexual la uretra sufre contusiones durante la misma lo cual predispone a una infección. Esto tiene sentido especialmente cuando observamos que la incidencia de IVU en paciente femeninas sexualmente activas es mayor.⁶

El uso de antibacterianos es un paso importante en el tratamiento de las IVU (con posible excepción a las bacteriurias asintomáticas de ciertos subgrupos poblacionales), y el uso empírico de estos medicamentos es práctica común. Desafortunadamente tenemos que lidiar con el problema de las resistencias a antibacterianos que resulta ser cada vez más común. El problema de las resistencias no es un tema nuevo. Desde la implementación de cualquier antibacteriano, el uso (y mal uso) de estos medicamentos crea una selección involuntaria por nuestra parte de organismo resistentes o semi-resistentes hasta que resulta que son estos organismos se vuelven cada vez más y más comunes. El resultado es una población de microorganismos a los cuales anteriormente se podían combatir con una amplia selección de medicamentos efectivos y baratos, pero que ahora requieren de nuevos fármacos debido a la ineffectividad ciertos medicamentos.⁸

La culpa de la aparición y diseminación de estos nuevos microorganismos resistentes la tenemos nosotros. Aunque es verdad que en la naturaleza ocurre (aunque no de manera muy común) ciertas subpoblaciones de microorganismos que posean cierta resistencia a ciertos fármacos, ha sido la presión evolutiva puesta por nosotros desde la creación de los antibacterianos que ha causado la diseminación de organismos resistentes y multiresistentes. El problema principal se atribuye al mal uso y al sobreuso de antibacterianos⁹. También juega un papel importante la comercialización de antibacterianos sin prescripción, común en ciertos países, y el uso indiscriminado de antibacteriano en la industria animal.

Existen varios mecanismos por los cuales se puede producir la resistencia a los antibacterianos. En manera resumida se puede describir como:

- Inactivación del principio activo.
- Alteración del sitio de acción
- Alteración de la vía metabólica en la cual actúa el principio activo
- Reducción de la concentración del principio activo.¹⁰⁻¹¹

Debido a que las causas de resistencia son múltiples, es factible la conclusión de que la sensibilidad/ resistencia de los microorganismos sea muy diferente dependiendo de la población, lugar geográfico y época en la cual nos encontremos. De hecho si tomamos estudios que se realizan en diferentes países observamos que las resistencias, y por lo tanto la recomendaciones respecto al medicamento empírico adecuado son diferentes. Por lo tanto es necesario tener datos sobre la realidad epidemiología local y no utilizar estudio de otras poblaciones para la

selección de terapia antimicrobiana empírica. De hecho la recomendación de los diferentes autores variaba dependiendo de la zona geográfica en donde se realizó el estudio. En Colombia la recomendación de antibacteriano de uso empírico era la Nitrofurantoína¹², en Corea la Ciprofloxacina ^{13 14}, Nitrofurantoína en ciertas zonas de la India¹⁵⁻¹⁶, Trimetoprima-sulfametoxazol en Canadá¹⁷.

Igualmente, se pueden realizar recomendaciones sobre qué antibacteriano se debe evitar en la terapia empírica de una zona geográfica.^{18 19 20}En conclusión, los patrones de resistencia de una comunidad no se pueden extrapolar a otra. Por dicha razón, conocer los datos de resistencia en nuestra comunidad es el primer paso para la prescripción de medicamentos más adecuada. Según la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y la ESCMID (European Society for Microbiology and Infectious Diseases), la selección de cual antibacteriano de debería utilizar de manera empírica depende de los patrones de resistencia específicos a la comunidad en cuestión. Dependiendo de la familia de antibacterianos, la prevalencia de resistencia después de la cual ya no se debe utilizar a un fármaco de manera empírica es cuando su porcentaje de resistencia excede el 10-20%.²¹

Con respecto a nuestro país, La Red de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana del Ecuador (REDNARBEC), presento en el año 2008 los datos de resistencia de *E. coli* en infecciones urinarias bajas no complicadas. Los datos fueron recopilados de 15 de los 22 centros hospitalarios que realizaron control de calidad interno y fueron sometidos a evaluación externa. La tabla 1 muestra los resultados fue

tomada del Informe Anual de la Red de Monitoreo/ Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos 2009.²²

Tabla 1. Porcentaje de resistencia de *E. Coli* en infecciones de vías urinarias en el Ecuador según REDNARBEC en el 2008

Sexo	Edad (años)	Nº	AMP		AMC		CEP		CXM		GEN		AMK		CIP		SXT		NIT		FOS	
			I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
M	≤14	275	2	82	11	38	16	35	3	10	2	10	0	1	1	14	0	72	1	7	0	2
	15 a 60	373	2	71	9	30	13	39	3	17	1	20	2	3	2	52	1	57	2	12	6	10
	> 60	497	2	80	9	40	18	43	6	28	1	32	1	5	1	69	1	64	5	16	2	10
F	≤14	987	1	78	13	46	18	26	2	6	0	10	1	0	3	21	0	69	2	3	1	3
	15 a 60	2625	2	67	15	56	23	26	2	7	1	14	1	2	2	37	1	59	3	4	2	4
	> 60	1604	3	72	10	26	20	31	4	13	0	20	0	2	2	53	1	60	4	10	1	6

Amikacina (AMK); Amoxicilina-Ac. Clavulánico (AMC); Ampicilina (AMP); Cefalotina (CEP); Cefuroxima (CXM); Ciprofloxacina (CIP); Fosfomicina (FOS); Gentamicina (Gen); Nitrofurantoína (NIT); Trimetoprima+sulfametoxazol (SXT) I: Resistente intermedio. R: Resistente

Hay que tomar en cuenta que estos resultados son de todos los 15 centros y son datos del Ecuador en general mas, no de una población en específico. Es posible como ya se ha visto en otros estudios que los índices de resistencia varíen notablemente dependiendo del centro estudiado. También hay que notar que estos son los datos del 2008 y que en el transcurso de estos años el riesgo de que haya aumentado/cambiado los patrones de resistencia es muy real. Finalmente se debe recalcar que solo se toma en cuenta el agente etiológico *E. coli*. Aunque epidemiológicamente este sea el agente más común en este tipo de infecciones, esta tabla no hace mención de los demás agentes, los cuales dependiendo de su patrón de resistencia podrían tener un impacto importante cuando se decida el tratamiento adecuado. En todo caso ya podemos observar con esta tabla que la aproximadamente la mitad de estos antibacterianos ya sobrepasan el 20% máximo recomendado de resistencia para ser utilizados como terapia empírica. En la actualidad la podría ser hasta mayor esta proporción.

Por estas razones, el objetivo de la investigación consiste en identificar cuál es la frecuencia de los diferentes agentes causales en el urocultivo y conocer el porcentaje de resistencia a los antibacterianos de dichos agentes en los antibiogramas en los pacientes adultos, que cursan con una IVU no complicada adquirida en la comunidad, en el laboratorio del Hospital de los Valles. Además se desea conocer cuáles son los antibacterianos empíricos de elección para el tratamiento inicial de IVU no complicadas en pacientes adultos de la consulta externa del hospital de los Valles por los médicos de los servicios de medicina interna, urología, ginecología y de emergencia. Para ello se realizará una encuesta a los médicos de dichas especialidades. Se tomará como muestra a todos los resultados de urocultivo y antibiograma de pacientes adultos con IVU. De esta manera se podrá observar si los antibacterianos empíricos de elección son los adecuados para la población, y si no lo son se puede realizar las recomendaciones pertinentes. Esto mejoraría la atención al paciente, mejoraría los resultados clínicos, evitaría complicaciones y causaría ahorro económico al reducir las veces que sea necesario el cambio del antibacteriano inicial.

Métodos

El estudio descriptivo observacional retrospectivo fue realizado en pacientes adultos que después de presentarse a la consulta externa del Hospital de los Valles o al servicio de Emergencia del Hospital de los Valles (pero que no fueron subsecuentemente hospitalizados), obtuvieron un urocultivo positivo (igual o superior a 100.000 UFC/ml) durante el periodo de Enero 2013 a Diciembre 2013. Los médicos encuestados para la evaluación de la terapia antimicrobiana empírica de elección fueron los de los servicios de Medicina Interna, Ginecología y Urología

que tenían un consultorio en la consulta externa del Hospital de los valles en el momento del estudio y los médicos del servicio de Emergencia del Hospital de los Valles.

Los resultados de los urocultivos y antibiogramas mencionados fueron recolectados directamente de la base de datos electrónica del servicio de laboratorio de Hospital de los Valles. El servicio de Microbiología del laboratorio tiene registrado todos los urocultivos de la consulta externa con crecimiento (Igual o superior a 100.000 UFC/ml), con su número de orden. Cabe la pena mencionar que los urocultivos y antibiogramas provenientes del servicio de emergencia pero que no fueron subsecuentemente hospitalizados son registrados con los resultados de la consulta externa. Mediante los números de orden mencionados, se pudo registrar individualmente la edad del paciente, género, fecha en la cual se realizó el examen y patrón de resistencia según el antibiograma. El número total de urocultivos positivos en la consulta externa fue de 744, de los cuales 153 fueron excluidos por ser menores de edad, y 28 no pudieron ser incluidos en el estudio debido a que no se encontraron los resultados registrados en la base de datos electrónica (probablemente debido a un error en la transcripción del número de orden), dando un total de 563 urocultivos y antibiogramas.

Los datos sobre la terapia antimicrobiana empírica de elección fueron recolectados mediante una encuesta realizada a todos los médicos de los servicios de Medicina Interna, Urología y Ginecología que tenían un consultorio en la consulta externa del Hospital de los Valles y a los médicos del servicio de Emergencia del mismo hospital. En dicha encuesta se preguntó el servicio al cual pertenecen, el antibacteriano empírico de elección para el tratamiento de IVU en pacientes adultos (tanto femeninos como masculinos) que cursan con IVU no complicadas, y

el porcentaje de veces que se ven en necesidad de modificar su antibacteriano inicial después de recibir los resultados del urocultivo y antibiograma.

Los resultados fueron ingresados a una base de datos en Excel donde se realizó un análisis descriptivo de las variables y se calculó sus medidas de tendencia central. Los intervalos de confianza fueron calculados ingresándose los datos correspondientes en una calculadora estadística en línea (<http://ncalculators.com/statistics/confidence-interval-calculator.htm>) y se calculó con límites de confianza del 99%. Los valores de p fueron calculados mediante la prueba de chi-cuadrado. Valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos.

Resultados.

Características demográficas

Se obtuvo del laboratorio del Hospital de los Valles el registro de todos los urocultivos y antibiogramas que presentaron crecimiento durante el periodo del 2013 en la consulta externa y del servicio de emergencia (en el caso de los del servicio de emergencia se tomó en cuenta los pacientes que no fueron subsecuentemente ingresados), dándonos un total de 744 urocultivos y antibiogramas durante ese año. De este total se tuvo que excluir a 153 debido a ser pacientes menores de edad y a 28 pacientes más debido a que no se encontraron registrados su resultados en el sistema, dándonos un total de 563 urocultivos y antibiogramas incluidos en el estudio.

Las características principales de la población se describen a continuación. Un total de 497 de los pacientes (88.28% +/- 0.76% CI 99%) fueron femeninos y 66 (11.72% +/- 0.76% CI 99%) masculinos ($p < 0.01$). Como podemos observar, en acorde con los demás estudios epidemiológicos sobre las IVU, la mayoría de la

población es femenina. La edad promedio de las pacientes femeninas fue de 49 años, con una mediana de 46 años y una moda de 42. La población masculina presentó edades mayores, con un promedio de 64 años de edad, con mediana de 68 años y una moda de 85. (Ver Tabla 2)

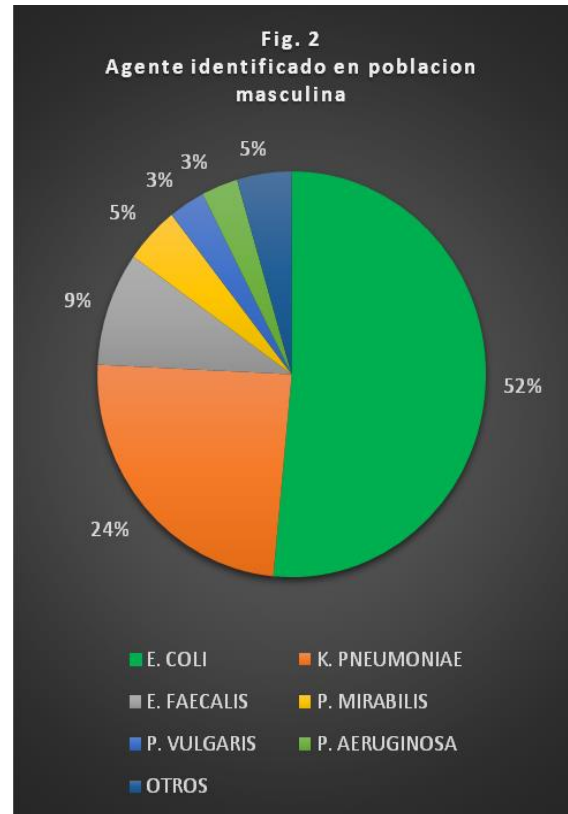
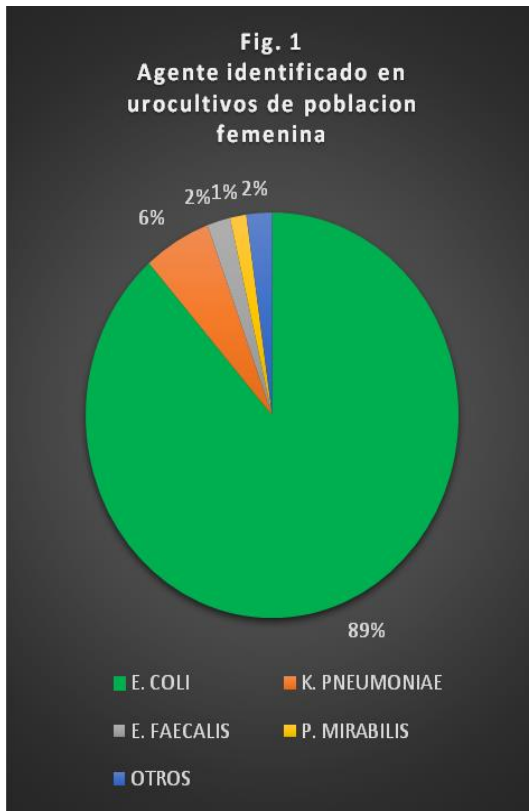
Tabla 2. Características etarias de la población.		
Edad	Mujeres	Hombres
Promedio	49.43	64.14
Mediana	46	68
Moda	42	85
Min	18	18
Max	99	93

Agente etiológico

El agente etiológico más comúnmente identificado en la población descrita durante el 2013 fue el microorganismo *E. coli*, siendo este el agente etiológico en 84.2% de los urocultivos. En segundo lugar se identifica a *K. pneumoniae* en un 7.99%. Otros microorganismos fueron identificados, pero estos son responsables de un porcentaje bajo. (Ver tabla 3 que indica los principales agentes etiológico en la población.)

Tabla 3. Principales agentes etiológicos identificados en los urocultivos de hombres y mujeres en 2013		
Microorganismo	Total	%
<i>E. coli</i>	474	84.2% +/- 0.88% (CI 99%)
<i>K. pneumoniae</i>	45	7.99% +/- 0.64% (CI 99%)
<i>E. faecalis</i>	16	2.84% +/- 0.39% (CI 99%)
<i>P. mirabilis</i>	10	1.78% +/- 0.31% (CI 99%)
<i>S. aureus</i>	4	0.71% +/- 0.20% (CI 99%)
<i>E. aerogenes</i>	3	0.53% +/- 0.17% (CI 99%)

Cuando estudiamos por separado la población femenina de la masculina, podemos observar que la distribución del microorganismo responsable es diferente entre los géneros. (Ver Figura 1 y 2.)



Aunque *E. coli* sigue siendo el organismo más prevalente en ambos géneros, este fue el responsable en el 89% de las mujeres mientras que solo contribuyó a la mitad (52%) en los hombres. En la población masculina, *K. pneumoniae* también jugó un papel mucho más importante que con las mujeres, estando presente en uno de cada 4 hombres (24%) vs solo 1 de cada 17 mujeres (6%). En otras palabras, aunque *E. coli* sigue siendo el agente más común, la población masculina presenta mucha más variabilidad a diferencia de la población femenina.

Otro factor importante que se tomó en cuenta cuando se registró al agente etiológico, fue si el agente era productor de BLEE (betalactamasa de espectro extendido). En las pacientes femeninas un 14% presentaron un microorganismo productor de BLEE, mientras que en la población masculina un microorganismo productor de BLEE estuvo involucrado en uno de cada tres pacientes (34%). Este resultado fue estadísticamente significativo. ($p < 0.01$)

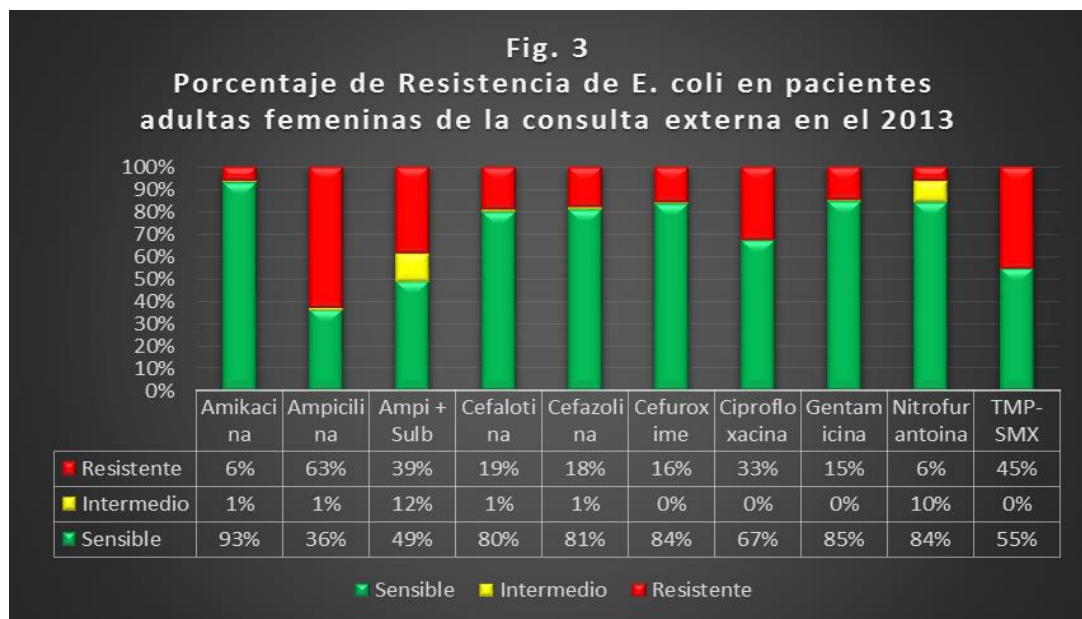
Patrón de Resistencia

Los principales antibacterianos que se usaron en los antibiogramas fueron: Amikacina, Ampicilina, Ampicilina + Sulbactam, Cefalotina, Cefazolina, Cefuroxima, Ciprofloxacina, Gentamicina, Nitrofurantoína y Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP-SMX)

Se revisó individualmente cada uno de los 563 antibiogramas y se registró si el agente etiológico, y si este era sensible, resistente o presentaba sensibilidad intermedia a los antibacterianos presentes en el urocultivo. Debido a que la combinación de los tres agentes etiológicos principales (*E. coli*, *K. pneumoniae*, y *E. faecalis*) representaron el 95% de todos los urocultivos estudiados, se decidió estudiar los porcentajes de resistencia de estos agentes en la población femenina y masculina.

E. coli, siendo claramente el agente más común presentó porcentajes de resistencia a los antibacterianos en pacientes femeninos y masculinos respectivamente de: amikacina (6% fem vs 15% masc), ampicilina (63% fem vs 91% masc), ampicilina + sulbactam (39% fem vs 67% masc), cefalotina (19% fem vs 48% masc), cefazolina (18% fem vs 48% masc), cefuroxima (16% fem vs 48% masc) ciprofloxacina (33% fem vs 58% masc), gentamicina (15% fem vs 35% masc), nitrofurantoína (6% fem vs 3% masc), y TMP-SMX (45% fem vs 67% masc). Los porcentajes completos de resistencia, sensibilidad, y sensibilidad intermedia se pueden observar en la figura 3 y 4.

En segundo lugar de frecuencia se encuentra *K. pneumoniae* que presentó porcentajes de resistencia a los antibacterianos en pacientes femeninos y masculinos respectivamente de: amikacina (7% fem vs 31% masc), ampicilina



(91% fem vs 100% masc), ampicilina + sulbactam (35% fem vs 79% masc), cefalotina (31% fem vs 69% masc), cefazolina (30% fem vs 55% masc), cefuroxima (28% fem vs 69% masc) ciprofloxacina (24% fem vs 50% masc), gentamicina (17% fem vs 44% masc), nitrofurantoína (41% fem vs 53% masc), y TMP-SMX (38% fem vs 44% masc). Los porcentajes completos de resistencia, sensibilidad, y sensibilidad intermedia se pueden observar en la figura 5 y 6.

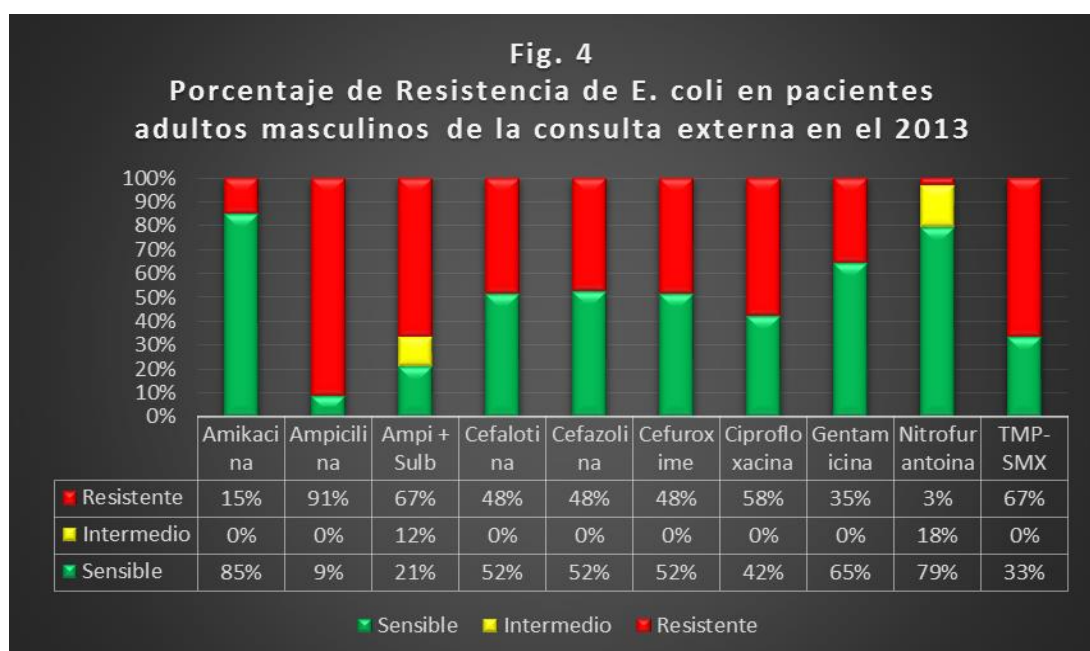


Fig 5.
Porcentaje de Resistencia de K. pneumoniae en pacientes adultas femininas de la consulta externa en el 2013

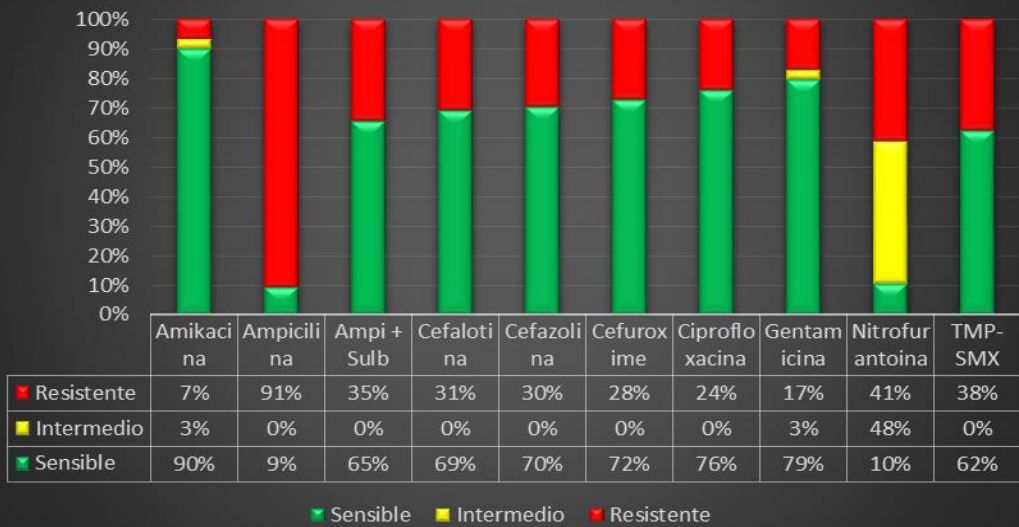
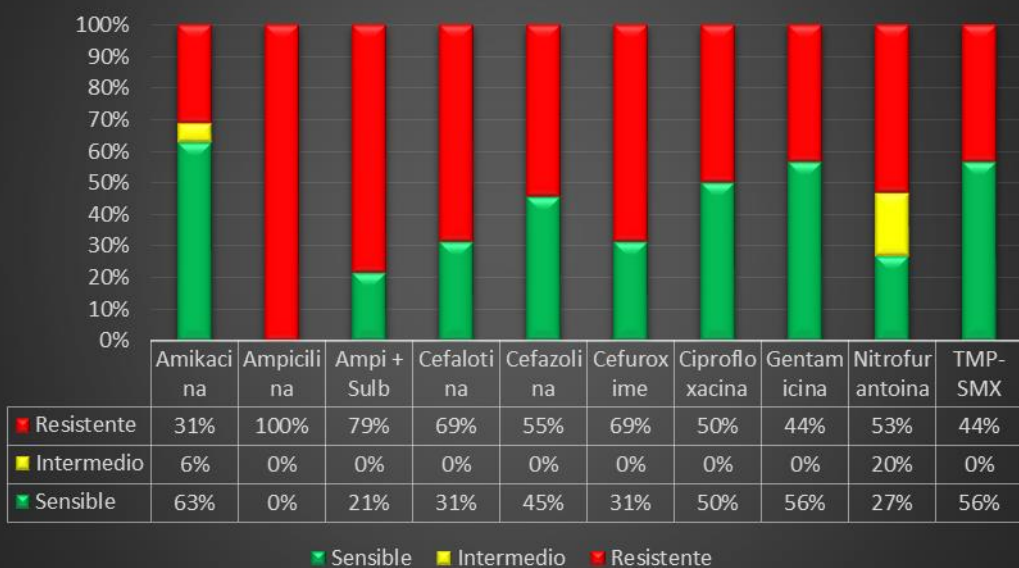
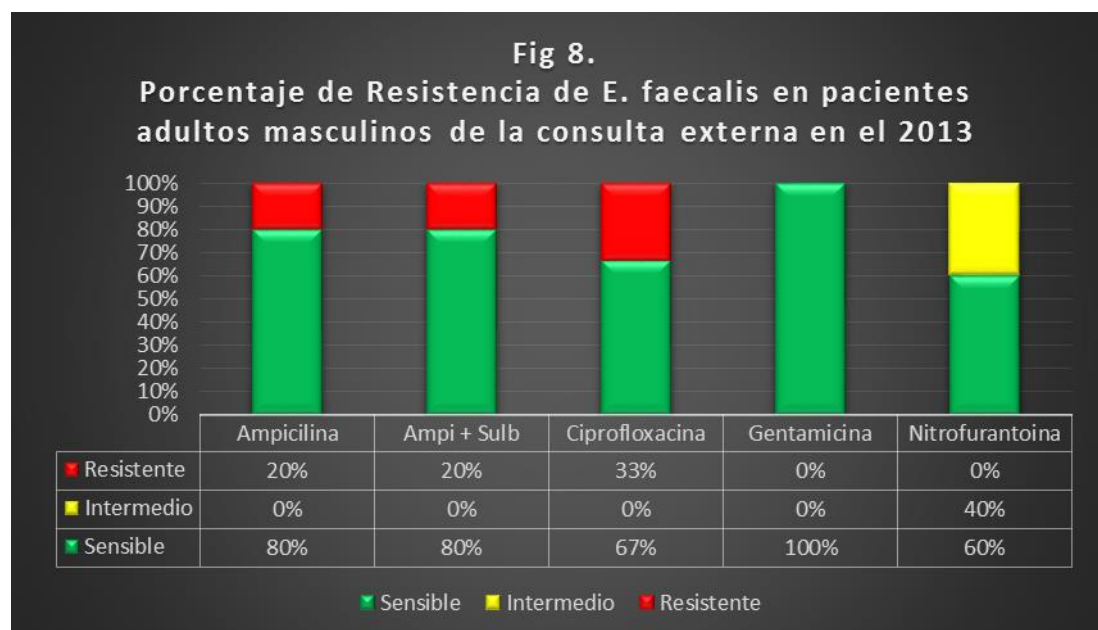
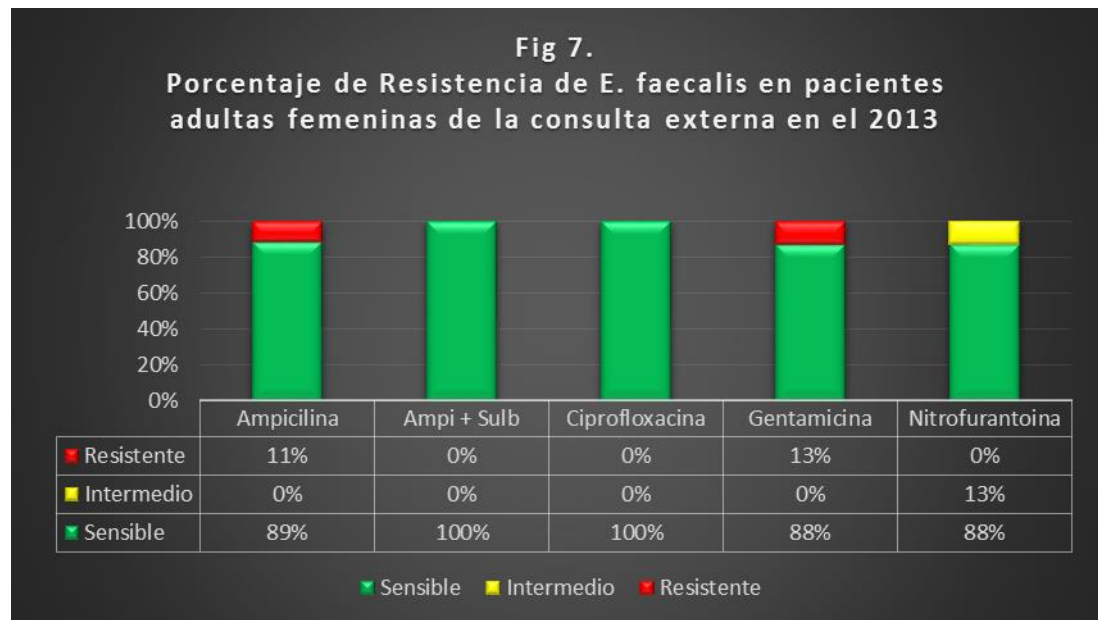


Fig 6.
Porcentaje de Resistencia de K. pneumoniae en pacientes adultos masculinos de la consulta externa en el 2013



E. faecalis presento porcentajes de resistencia a los antibacterianos en pacientes femeninos y masculinos respectivamente de: ampicilina (11% fem vs 20% masc),

ampicilina + sulbactam (0% fem vs 33% masc), ciprofloxacina (0% fem vs 33% masc), gentamicina (13% fem vs 0% masc), y nitrofurantoina (0% fem vs 0% masc). Los porcentajes completos de resistencia, sensibilidad, y sensibilidad intermedia se pueden observar en la figura 7 y 8.



También se calculó los porcentajes de resistencia dependiendo de la edad de los pacientes, tanto para hombres como para mujeres sin tomar en cuenta el agente

etiológico. Se tomó como punto de corte la edad de 65 años. No se apreció diferencias estadísticamente significativas cuando se dividió a los pacientes por edad, con la excepción de ciprofloxacina en la población masculina, en donde la población mayor a 65 años presentó menor resistencia (35% vs 55% $p=0.03$). Ver tabla 4.

Tabla 4.
Porcentajes de resistencia dependiendo de la edad

	Mujeres			Hombres		
	<65	>=65	p	<65	>=65	p
Amikacina	6.17%	6.54%	0.90	15.38%	18.18%	0.96
Ampicilina	60.71%	66.67%	0.54	81.48%	80.00%	0.90
Ampi +Sulb	38.38%	33.00%	0.47	62.96%	67.86%	0.66
Cefalotina	20.05%	19.81%	0.96	57.69%	50.00%	0.45
Cefazolina	18.94%	17.81%	0.83	47.06%	50.00%	0.76
Cefuroxima	16.08%	17.14%	0.83	57.69%	48.28%	0.35
Ciprofloxacina	29.17%	37.38%	0.23	54.84%	35.29%	0.03
Gentamicina	14.29%	15.98%	0.73	35.48%	25.71%	0.20
Nitrofurantoína	7.89%	15.24%	0.05	24.14%	16.13%	0.20
TMP-SMX	41.18%	51.40%	0.21	57.69%	54.84%	0.78

Antibacteriano Empírico

La terapia antimicrobiana empírica de elección se calculó por género mediante la encuesta realizada a todos los médicos de los servicios de Medicina Interna, Urología y Ginecología que tenía un consultorio en la consulta externa del Hospital de los Valles y a los médicos del servicio de Emergencia del mismo hospital. Se tuvo que excluir a 5 médicos de este grupo debido a que uno de ellos se encontraba en el exterior y 4 de ellos no respondieron a la encuesta.

En 6 encuestas, no se puso respuesta a la pregunta sobre tratamiento empírico de IVU no complicadas en pacientes masculinos de la consulta externa. En todos los

6 casos se trató de médicos ginecólogos, debido a que no atiende a pacientes masculinos en su consulta. También hubo dos encuestas en las cuales no se puso respuesta a la pregunta sobre la necesidad de cambiar el antibacteriano empírico inicial. Ambos médicos que no dieron respuesta a esta pregunta eran del servicio de Emergencia y dieron como razón que no hacen un seguimiento a los pacientes lo suficientemente adecuado para responder a dicha pregunta.

Con respecto al antibacteriano de elección en pacientes femeninos, los antibacterianos en orden de preferencia son: cefuroxima (29.41%), nitrofurantoína (23.53%), ciprofloxacina (14.71%), ampicilina + sulbactam (8.82%), fosfomicina (8.82%), ampicilina (5.88%), cefalexina (5.88%), TMP-SMX (2.94%). En el caso de pacientes masculinos el orden de preferencia fue: ciprofloxacina (62.5%), nitrofurantoína (12.5%), TMP-SMX (8.33%), levofloxacina (4.17%), cefuroxima (4.17%). Un 8.33% respondió que no prescribe tratamiento empírico a paciente masculinos. (Ver Tabla 5)

Tabla 5.
Tratamiento empírico de elección en pacientes con IVU no complicada

	Mujeres Total Y porcentaje	Hombres Total Y porcentaje
Cefuroxima	10 (29.41%)	1 (4.17%)
Nitrofurantoína	8 (23.53%)	3 (12.5%)
Ciprofloxacina	5 (14.71%)	15 (62.5%)
Ampi +Sulbactam	3 (8.82%)	0 (0%)
Fosfomicina	3 (8.82%)	0 (0%)
Ampicilina	2 (5.88%)	0 (0%)
Cefalexina	2 (5.88%)	0 (0%)
TMP-SMX	1 (2.94%)	2 (8.33%)
Levofloxacina	0 (0%)	1 (4.17%)
No Tratamiento Empírico	0 (0%)	2 (8.33%)
TOTAL	34 (100%)	24 (100%)

Referente a si el médico decide cambiar de antibacteriano si su medicamento inicial presenta sensibilidad/resistencia intermedia, el 53.57% de los médicos cambia, mientras que el 46.43% continua con su decisión inicial. En la última pregunta de la encuesta en donde se pide al médico que calcule aproximadamente en qué porcentaje de los casos debe cambiar su medicamento después de recibir los resultados del urocultivo y antibiograma, el promedio de las respuestas resulto ser de 20.2%, pero los valores de las respuestas individuales variaron de tan bajo como 2-5% a tan alto como 60%.

Discusión

El estudio presentado tiene ciertas limitaciones. Primeramente al ser un estudio retrospectivo, en el cual solo se obtuvo acceso a resultados de laboratorio y no a la historia clínica del paciente, resultó imposible conocer ciertas características que pueden influir en los resultados de los urocultivos/antibiogramas, como por ejemplo, infecciones anteriores, presencia de síntomas urinarios, uso de antibacterianos antes del diagnóstico, presencia de catéteres, estado de embarazo, presencia de anomalías anatómicas, lugar de origen del paciente u otros factores que puedan haber influido los resultados.

En cuestión con las respuestas de la encuesta, pudieron haber existido errores. Primeramente sus respuestas no pueden ser verificadas independientemente sin recurrir a una revisión de las historias clínicas de los pacientes en cuestión. Además puede existir sesgo de memoria por parte de los médicos encuestados sobre su terapia empírica de elección, al igual que puede existir error cuando calculan subjetivamente el porcentaje de veces que requirieron cambiar su antibacteriano inicial. Asimismo la encuesta realizada por los médicos solo hacía

distinción entre pacientes masculinos y femeninos y puede haber diferentes características clínicas aparte del género que influyan en el medicamento inicial. Con respecto a la encuesta también hay que tomar en cuenta que en el caso de los médicos del servicio de Emergencia, debido a la naturaleza del servicio, no siempre están en la capacidad de reevaluar su decisión terapéutica inicial y por lo tanto la pregunta sobre el cambio de antibacteriano resulta de difícil evaluación. De manera similar los médicos del servicio de Ginecología no pudieron dar respuesta con respecto a los pacientes masculinos.

Otro factor importante que se debe tomar en cuenta, es que se trata de un estudio mono-céntrico y por lo tanto las conclusiones que podemos sacar no son necesariamente extrapolables al resto de la población, ya que se ha visto en varios estudios que los patrones de resistencia pueden resultar muy diferentes dependiendo de la población.¹²⁻²⁰

La fortaleza principal del estudio consiste en que se pudo obtener los datos para casi todos los urocultivos y antibiogramas de la población descrita del año 2013. En otras palabras la muestra es casi el universo de la población estudiada, lo cual nos da mayor precisión estadística e intervalos de confianza pequeños.

Con respecto a los resultados en este estudio, los datos sobre la distribución demográfica de los pacientes fue similar a la reportada por otros estudios^{16, 22, 26,27}, siendo los pacientes femeninos la gran mayoría (88.28% vs 11.72%). Esta diferencia puede ser explicada por varios factores, principalmente razones anatómicas (uretra más corta, salida de uretra más cerca a vagina y ano, etc.). De igual manera los pacientes masculinos presentaron un promedio de edad mayor que los femeninos lo cual usualmente es explicado debido a factores predisponentes más comunes en la población masculina de mayor edad, como

mayor incidencia de diabetes, problemas prostáticos, vejiga neurogénica, etc.²¹ Aunque en este estudio no se tomó en cuenta estos factores predisponentes en nuestros pacientes, estos resultan ser una posible explicación para la diferencia observada entre hombres y mujeres.

El agente etiológico más común para los pacientes en el 2013 fue claramente *E. coli*, estando presente en más del 84% de todos los urocultivos de ese año. Seguido en segundo lugar por *K. pneumoniae* con 8%. De esta manera podemos concluir que la etiología de la IVU en la población descrita es muy similar a la reportada en casi todo el resto del mundo, siendo estos dos microorganismos señalados como los responsables de la gran mayoría de todas las infecciones de las vías urinarias no complicadas.¹ Por lo tanto son estos los microorganismos que debemos sospechar cuando no enfrentamos a una IVU en la población descrita, especialmente en la población femenina en donde casi el 95% de los casos se deben a los dos agentes mencionados, vs el 75% en los hombres.

Aunque el agente etiológico responsable es similar a los estudios de otras zonas y poblaciones, el patrón de resistencias definitivamente no lo es. Como ya se explicó anteriormente, las resistencias presentes, y por lo tanto las recomendaciones sobre antibacteriano empírico, varían notablemente entre poblaciones, inclusive dentro de un mismo país.^{12-20, 26} Este estudio no es la excepción, produciendo un patrón de resistencias diferente a los descritos en otros países, y por lo tanto las recomendaciones propuestas sobre terapia antimicrobiana inicial por esos estudios no son aplicables en nuestra población.

La IDSA (The Infectious Diseases Society of America) bajo consenso de varios expertos y de modelos matemáticos recomiendan que cuando se escoge un antibacteriano empírico, este no debería superar el 20% de resistencia (B-III)²¹. De

manera similar la guía Sandford 2004 nota que niveles de resistencia mayores al 15%-20% se correlacionaban con falla clínica en el tratamiento empírico²⁴. Tomando esto en cuenta, se debe analizar los datos de resistencia que se obtuvo en este estudio tanto en la población femenina como masculina de los agentes etiológicos principales.

Con respecto a la población femenina, cuando el agente identificado fue el *E. coli*, los antibacterianos con resistencias menores a 20% fueron: amikacina, cefalotina, cefazolina, cefuroxima, gentamicina, y nitrofurantoína. Con respecto a los antibiogramas de *K. pneumoniae*, en la población femenina solo dos antibacterianos tuvieron valores de resistencia menores al 20%, la amikacina y la nitrofurantoina. Para *E. faecalis* la ampicilina, ampicilina + sulbactam, gentamicina y nitrofurantoina presentaron los niveles de resistencias adecuados. Pero tomando en cuenta que *K. pneumoniae* y *E. faecalis* solo representaron el 6% y 2% respectivamente de los agentes responsables en la población femenina, en la práctica es el patrón de resistencia de *E. coli* es el que se debería tomar en cuenta al momento de elegir el antibacteriano empírico inicial para paciente femeninas de la consulta externa.

La población masculina presentó mayores niveles de resistencia independientemente del agente. En el caso del *E. coli* el número de antibacterianos con resistencia menor a 20% se reduce a dos: amikacina y nitrofurantoína (aunque en el caso de la nitrofurantoína, esta además presenta resistencia intermedia en un 18% adicional). Cuando el agente fue *K. pneumoniae*, todos los antibacterianos presentaron niveles de resistencia elevados, y en el caso de *E. faecalis* solo la ciprofloxacina alcanzó resistencias mayor a 20%. Aunque *E. coli* sigue siendo el agente más común en la población masculina, a diferencia de la población

femenina, los otros dos agentes mencionados presenta un proporción significativa, ya que más de uno de cada tres (35%) pacientes masculinos tendrán cultivos en donde se identifica al agente como *K. pneumoniae* o *E. faecalis*. Por esta razón, al momento de elegir la terapia antimicrobiana empírica más adecuado para la población masculina, no podemos basarnos solamente en los datos sobre *E. coli*. Cuando observamos a la población masculina sin tomar en cuenta el agente etiológico, solo la amikacina presenta niveles de resistencia menores de 20%.

Aunque tanto la amikacina como la gentamicina presentaron niveles bajos de resistencia, presentan varios inconvenientes para ser considerados con medicación empírica de elección en IVU no complicadas. Primeramente, al ser ambos aminoglucósidos, no presentan adecuada absorción por vía oral, por lo cual su uso se ve limitado a la vía intravenosa o intramuscular. Esto puede causar complicaciones en la administración de estos antibacterianos en pacientes que no se encuentran hospitalizados. Es mucho más fácil ingerir una pastilla que recibir una inyección y por lo tanto más probable que es paciente complete un tratamiento oral. Adicionalmente, por lo general los pacientes prefieren tratamiento por vía oral. Los aminoglucósidos sufren de otros problemas, sus efectos adversos. Principalmente debemos mencionar que este grupo de medicamentos pueden causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Además estos medicamentos son categoría D en el embarazo. Durante la lactancia son excretados a la leche materna, pero debido su pobre absorción oral, probablemente su efecto en el lactante sea mínimo. Estos son factores importantes cuando se toma en cuenta que las IVU son comunes en mujeres en edad reproductiva. Por lo tanto son de uso un poco más delicado. En pocas palabras estos medicamentos deberían ser reservados para pacientes hospitalizados y no deberían ser utilizados como terapia antimicrobiana empírica.²⁴

Las cefalosporinas, tanto de primera como de segunda generación presentaron relativamente baja resistencia en la población femenina. Además de la posibilidad de tratamiento por vía oral (en el caso de cefuroxima), sus efectos adversos usualmente son leves (comúnmente gastrointestinales, ejemplo: náusea, diarrea, etc.), y su uso durante el embarazo parece ser seguro.²⁵ Aunque no presente en la mayoría de los antibiogramas, es probable que la cefalexina presente un porcentaje de resistencia similar a las demás cefalosporinas de primera generación con el beneficio añadido de que puede ser administrada oralmente.²⁴ Por estas razones el uso de cefalosporinas como medicamento empírico inicial en las paciente femeninas de la población descrita parece ser adecuado.

La nitrofurantoína es un nitrofurano antibacteriano que se utiliza específicamente para el tratamiento de las infecciones urinarias producidas por gérmenes Gram-negativos y por algunos Gram-positivos. Su administración es por vía oral, pero presenta efectos adversos de manera más frecuente que las cefalosporinas, y puede además causar problemas pulmonares especialmente en paciente de mayor edad.²⁴ Aunque sus niveles de resistencia fueron bajos en la población estudiada, especialmente en la población femenina, este medicamento presenta un porcentaje relativamente alto de resistencia intermedia (12.58% en mujeres y 20% en hombres). Aun así, debido a su patrón de resistencia en la población, podría ser también utilizado como antibacteriano empírico inicial en pacientes femeninas. Su uso en hombres sería cuestionable.

Cabe la pena mencionar que cuando se compara los índices de resistencia obtenidos en este estudio, con los índices de resistencia publicados por la REDNARBEC en el 2009, podemos observar resultados diferentes. Tenemos que tomar en cuenta primeramente las fechas de los estudios, y también de manera

importante notar que mientras que este estudio es solo referente a la población del Hospital de los Valles, los resultados del REDNARBEC son multicéntricos. De esta manera se vuelve a confirmar que las recomendaciones y resultados de estos estudios no son extrapolables a la población en general.

Conclusiones

Referente al agente etiológico, podemos observar que en línea con los demás estudios realizados, *E. coli* es el agente más común para todos los géneros y grupos etarios analizados, pero especialmente en la población femenina.

Como se puede observar, el antibacteriano empírico de elección para la población femenina debería ser una cefalosporina como cefuroxima, o la nitrofurantoína. Los antibacterianos ampicilina, ampicilina + sulbactam, ciprofloxacina y TMP-SMX presentan porcentajes de resistencia francamente elevados y no deberían ser implementados como tratamiento inicial para nuestra población femenina. Los aminoglucósidos amikacina y gentamicina aunque presentaron porcentaje de resistencia menores al 20% no son factibles como terapia empírica por las razones ya discutidas.

En el caso de la población masculina, debido a su muy alto índice de resistencia, y al hecho de que no es recomendable utilizar un aminoglucósido, este estudio no puede dar una recomendación para un antibacteriano empírico en esta población. En estos pacientes sería prudente esperar los resultados del urocultivo y antibiograma antes de iniciar terapia antimicrobiana.

Por lo tanto, si se concluye que las Cefalosporinas y a la Nitrofurantoína como los mejores antibacterianos empíricos para las IVU no complicadas en pacientes femeninas, tenemos que evaluar esta conclusión contra el antibacteriano empírico de elección por parte de los médicos. Para pacientes femeninas, la Cefuroxima fue elegida un 29.41%, la Nitrofurantoína un 23.53% y la Cefalexina un 5.88%. Esto nos da un total de 58.82% de veces que podemos asumir que el médico va a prescribir el medicamento empírico más adecuado. La ciprofloxacina, ampicilina, ampicilina + sulbactam, y TMP-SMX son prescritas presumiblemente un 32.35% de las veces, lo cual significa que casi 1 de 3 mujeres no recibe el tratamiento empírico más favorable. La fosfomicina fue elegida por los médicos un 8.82% de las veces, pero debido a que este medicamento fue utilizado muy pocas veces en los antibiogramas estudiados, no se obtuvo datos para poder sacar una conclusión con respecto a su uso.

Para la población masculina los médicos eligieron mayoritariamente la ciprofloxacina (62.5%), seguido por nitrofurantoína (12.5%), TMP-SMX (8.33%), levofloxacina (4.17%), cefuroxima (4.17%), y un 8.33% no da tratamiento empírico. Desafortunadamente debido a los altos porcentajes de resistencia en la población masculina y alta proporción de microorganismos productores de BLEE, se concluye que los pacientes masculinos no se benefician de un tratamiento empírico inicial. Por esta razón el 8.33% quien no prescribe tratamiento empírico está acertando en su manejo. Sin conocer más sobre las características de esta población masculina, lo más adecuado parece ser no prescribir un antibacteriano sin los resultados de urocultivo y antibiograma respectivo, si la condición clínica del paciente lo permite.

Se debe hacer conocer estos resultados a los médicos en cuestión ya que con dichos conocimientos un tercio de las pacientes femeninas recibirían un

tratamiento más adecuado, reduciendo posibles complicaciones futuras y aminorando costos debido a cambio de antibacterianos. Igualmente se debería recomendar a los médicos a ser más reservados en la administración de terapia empírica en la población masculina.

Con respecto al laboratorio del Hospital de los Valles, este debería aumentar la fosfomicina a su lista de antibacterianos utilizados de forma común en los antibiogramas ya que este medicamento es utilizado de forma empírica por médicos en el tratamiento de las IVU. Tomando en cuenta que cada vez va en aumento la resistencia a los demás medicamentos, la fosfomicina podría resultar ser una herramienta útil en el manejo de esta enfermedad, pero para poder sacar esta conclusión, debe estar presente en los antibiogramas, y se deben analizar sus resultados en futuros estudios. Con los datos actuales no podemos elucidar ninguna recomendación frente a su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foxman, Betty. The Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Nature Reviews. Urology* [Online] 2010. 7: 653-60. doi:10.1038/nrurol.2010.190 [Accessed 22 Aug. 2013.]
2. Fischbach, Frances Talaska. Microbiologic Studies. In: Walz, Nicole (ed) *A Manual of Laboratory & Diagnostic Tests*. 6th edition. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Pg. 545-548.
3. Kahan, Nathan R., Ernesto Kahan MPH, and Dan-Andrei Waitman MD. Economic Evaluation of an Updated Guideline for the Empiric Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *Israel Medical Association*. 2004; 6: 588-591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15473583>. [Accessed 20/08/13]
4. Le, Thuan P., and Loren G. Miller. Empirical Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infections in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance: A Decision and Cost Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:615–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11486284>. [Accessed 25/08/13]
5. World Health Organization. *The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance: Options for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012. <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>. [Accessed 25/08/13]
6. Schaeffer Anthony J. MD I. Schaeffer Edward M., MD, PhD. *Campbell-Walsh Urology*. Editorial Saunderson, Philadelphia. Décima Edición. 2012. Pg. 259-260.
7. Murray Patrick R. PhD. Et al. *Microbiología Médica*. Cuarta Edición. Madrid. Editorial Elsevier. 2004. Pg. 265.
8. Perfetto, Eleanor M., PhD, et al. Acute Uncomplicated UTI and *E. coli* Resistance: Implications for First-Line Empirical Antibiotic Therapy. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(1):17-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720102> [Accessed 25 Aug. 2013]
9. Gordon, Lesley B., MS, Michael J. Waxman, MD, Luna Ragsdale, MD, and Leonard A. Mermel. Overtreatment of Presumed Urinary Tract Infection in Older Women Presenting to the Emergency Department. *The American Geriatrics Society*. [Online] 2013. 61 Pg. 788-92. DOI: 10.1111/jgs.12203. [Accessed: 22/08/13]
10. Tenover, F. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine* 2006; 119(6A): S3-S10. doi:10.1016/j.amjmed.2006.03.011 [Accessed 23/08/13]
11. Li, Xian-Zhi, and Hiroshi Nikaido. Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria. *Drugs* 2009; 69 (12): 1555-623. doi:10.2165/11317030-000000000-00000. [Accessed 25 Aug. 2013.]
12. Machado-Alba, Jorge E. - Murillo-Muñoz, Maria M. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Revista De Salud Pública*. 2012 14 (4): 710-719,; <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/22974>. [Accessed 22/08/13]
13. Jeon, Jae H. et al. Empirical Use of Ciprofloxacin for Acute Uncomplicated Pyelonephritis Caused by Escherichia Coli in Communities Where the Prevalence of Fluoroquinolone Resistance Is High. *Antimicrobial Agents and*

- Chemotherapy* . 2012, 56(6):3043. DOI: 10.1128/AAC.06212-11.[Accessed 25 Aug. 2013]
14. Lee, Dong S., Hyun-Sop Choe, Sung J. Lee, and Woong J. Bae. Antimicrobial Susceptibility Pattern and Epidemiology of Female Urinary Tract Infections in Korea (2010-2011).*Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)*. 2013. doi:10.1128/AAC.00065-13 [Accessed 25 Aug. 2013.]
 15. Muktikesh Dash. Antimicrobial resistance in pathogens causing urinary tract infections in a rural community of Odisha, India. *Journal of Family and Community Medicine* 2013; 20(1): 20–26. DOI: 10.4103/2230-8229.108180. [Accessed 25/08/13]
 16. Akram, Mohammed, Mohammed Shahid, Asad Khan. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. [Online] 2007. 6 (4). doi:10.1186/1476-0711-6-4. [Accessed 22/08/13.]
 17. Nicolle, Lindsay, MD, Peter Anderson, MD, and John Conly, MD, et al. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women Current Practice and the Effect of Antibiotic Resistance on Empiric Treatment. *Canadian Family Physician* 2006; 52: 612-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1531733/> [Accessed 22 Aug. 2013.]
 18. Aypak, Cenk, Adalet Altunsoy, Nursen Duzgun. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: A prospective observational study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. [Online] 2009.8 (27). doi:10.1186/1476-0711-8-27 [Accessed 25 Aug. 2013.]
 19. Raz, R., B. Chazan, Y. Kennes, R. Colodner, E. Rottensterich, M. Dan, I. Lavi, and W. Stamm. Empiric Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the Treatment of Women with Uncomplicated Urinary Tract Infections, in a Geographical Area with a High Prevalence of TMP-SMX–Resistant Uropathogens. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 1165–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941541>. [Accessed 25/08/13]
 20. Vellinga, Akke, and Samsa Tansey. Trimethoprim and Ciprofloxacin Resistance and Prescribing in Urinary Tract Infection Associated with Escherichia Coli: A Multilevel Model." *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2523-530. doi:10.1093/jac/dks222. [Accessed 24/08/13]
 21. Gupta, K., T. M. Hooton, K. G. Naber, B. Wullt, R. Colgan, L. G. Miller, G. J. Moran, L. E. Nicolle, R. Raz, A. J. Schaeffer, and D. E. Soper. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2012 52(5) : E103-120. DOI: 10.1093/cid/ciq257. [Accessed 23/08/13]
 22. Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. Lima, Perú, World Health Organization diciembre, 2009. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=14877&Itemid=4104 [Accessed 26 Jan. 2014.]
 23. Gilbert, David N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2004. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy, 2004.

24. Brunton L. Laurence, Lazo S. John, Parker L. Keith. *Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica*. Undecima Ediccion. Mexico. McGrawHill. 2007.
25. Czeizel Andrew, Rockenbauer Magda, Soresen Henrik, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Volume 184, Issue 6 , Pages 1289-1296, May 2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11349204> . [Accessed 11 Ene 2014]
26. Bahadin, Teo J. Aetiology of Community-acquired Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Uropathogens Isolated. *Singapore Med J* [Online] 2011; 52(6). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21731993>. [Accessed 25 Aug. 2013.]
27. LO, Denise Swei et al. Community-acquired urinary tract infection: age and gender-dependent etiology. *J. Bras. Nefrol.*2013; 35 (2): 93-98. DOI: 10.5935/0101-2800.20130016. [Accessed 20/08/13]
 - University of Kentucky. *Guide to Empiric Antimicrobial Therapy*. 2nd ed. Lexington: University of Kentucky, 2004. http://www.hosp.uky.edu/pharmacy/formulary/criteria/UK_Antimicrobial_Manual.pdf. [Accessed 28/08/13]
 - McGregor et al.: Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates from outpatients. *BMC Family Practice* 2013; 14(25) <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/14/25>. [Accessed 22/08/13]