

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



TITULO: CARACTERIZACION DE UROPATOGENOS EN UN HOSPITAL DE
CUNDINAMARCA PERIODO ABRIL 2009 – ABRIL 2010

ESTUDIANTE: DIEGO ALEJANDRO GUTIERREZ TRIANA

DIRECTOR: JOSE JULIAN LOPEZ GUTIERREZ

BOGOTA 2011

**CARACTERIZACION DE UROPATOGENOS EN UN HOSPITAL DE
CUNDINAMARCA PERIODO ABRIL 2009 – ABRIL 2010**

DIEGO ALEJANDRO GUTIERREZ TRIANA

COD. 01192269

**Trabajo de grado presentado para optar al título de:
Magister en ciencias - farmacología**

DIRIGIDO POR:

JOSE JULIAN LOPEZ GUTIERREZ

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

BOGOTA 2011

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 1.0 INTRODUCCIÓN | 7 |
| 2.0 JUSTIFICACIÓN | 9 |
| 3.0 MARCO TEORICO | 10 |
| 3.1 Definición | 10 |
| 3.2 Epidemiología | 11 |
| 3.3 Etiología | 11 |
| 3.4 Diagnostico | 12 |
| 3.5 Tratamiento..... | 14 |
| 3.6 Resistencia Antimicrobiana | 15 |
| 3.7 Whonet..... | 16 |
| 3.8 Farmacovigilancia | 17 |
| 4.0 OBJETIVOS | 18 |
| 4.1 Objetivo General | 18 |
| 4.2 Objetivos Específicos | 18 |
| 5.0 METODOLOGIA | 19 |
| 5.1 Diseño | 19 |
| 5.2 Selección y cálculo de la muestra | 19 |
| 5.3 Periodo de estudio..... | 19 |
| 5.4 Criterios de inclusión y exclusión..... | 19 |
| 5.5 Variables | 20 |
| 5.6 Aspectos estadísticos..... | 20 |
| 5.7 Manejo de la información..... | 20 |
| 5.8 Aspectos éticos | 21 |
| 6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 22 |
| 7.0 CONCLUSIONES | 33 |
| 8.0 RECOMENDACIONES..... | 34 |
| 8.0 BIBLIOGRAFIA | 35 |

RESUMEN

Las infecciones de vías urinarias tienen una repercusión muy importante en el ámbito de la atención en salud. Para disminuir los resultados negativos debidos a esta patología, hay recomendaciones que convendrían aplicarse en todas las instituciones, una de estas es la caracterización de los uropatógenos a través de la vigilancia epidemiológica. Esta actividad debería llevarse a cabo por cada institución debido a la variabilidad en las propiedades de los microorganismos. La vigilancia de los uropatógenos permite dilucidar estrategias para disminuir aspectos como la resistencia antimicrobiana, complicaciones, costos y aparición de reacciones adversas entre otras. **Objetivo:** Caracterizar los uropatógenos en un hospital de Cundinamarca. **Materiales y métodos:** Se tomó la información de los urocultivos generados por el laboratorio y se ingresó en el programa Whonet para caracterizar los microorganismos de acuerdo a su frecuencia y su perfil de resistencia. **Resultados:** El germen que se aisló con una mayor frecuencia fue *E. coli* con un porcentaje del 72%, seguido de *Enterococcus sp.* con un 11% y *Proteus sp.* en tercer lugar con 7%. La resistencia global para la ampicilina fue de 53% (IC 48,3 – 58,0), TMP/SMX 38,8% (IC 34,2 – 43,6), cefradina 34,4% (IC 30,1 – 39,0) y norfloxacin 22% (IC 18,3 – 26,2). La resistencia de *Escherichia coli* para ampicilina fue de 57,9% (IC 52,2 – 63,4), TMP/SMX 39,9% (IC 34,5 – 45,5), cefradina 36,8% (IC 31,7 – 42,2) y norfloxacin 22% (IC 17,7 – 27,0). **Conclusiones:** La frecuencia de *E.coli* se ve disminuida debido al aumento en el número de aislamientos de otros uropatogenos. Los porcentajes de resistencia a los distintos antimicrobianos son importantes hallazgo que debe generar la aplicación de estrategias para el control de la resistencia. Debido a la variabilidad entre regiones las estrategias deben implementarse de forma particular.

Palabras clave: Infección de vías urinarias, resistencia antimicrobiana, vigilancia epidemiológica.

SUMMARY

Urinary tract infections have a substantial impact in the field of health care. To reduce the negative results due to this disease, there are recommendations that would best apply in all institutions; one of these is the characterization of uropathogens through epidemiological surveillance. This activity should be carried out by each institution because of the variability in the properties of microorganisms. Monitoring of uropathogens can clarify issues such as strategies to reduce antimicrobial resistance, complications, costs and adverse reactions among others. **Objective:** characterize the uropathogens in a hospital of Cundinamarca. **Materials and methods:** It took the information generated by the isolates of the laboratory and entered the WHONET to characterize microorganisms according to their frequency and resistance profile. **Results:** the germ was isolated at a higher frequency was *E. coli* at a rate of 72%, followed by *Enterococcus sp.* with 11% and *Proteus sp.* third with 7%. global resistance to ampicillin was 53% (CI 48.3 to 58.0), TMP/SXT 38.8% (CI 34.2 to 43.6), cephradine 34.4% (CI 30.1-39.0) and norfloxacin 22% (CI 18.3 to 26.2). *E.coli* resistance to ampicillin was 57.9% (CI 52.2 to 63.4), TMP/SXT 39.9% (CI 34.5 to 45.5), cephradine 36.8% (CI 31.7-42.2) and norfloxacin 22% (CI 17.7 to 27.0). **Conclusions:** The frequency of *E. coli* is decreased due to increase in the number of isolates of other uropathogens. The percentages of resistance to different antimicrobials are important finding that should lead to the implementation of strategies for resistance management. Due to the variability between regions, strategies must be implemented in a particular manner.

Keywords: Urinary tract infection, antimicrobial resistance, epidemiological surveillance.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque todas las cosas suceden gracias a su voluntad, a mi familia por el apoyo incondicional y la motivación que me dan cada día, al profesor José Julián por compartir su conocimiento y guiar esta etapa de mi formación, a la Universidad Nacional por brindar la posibilidad de adquirir ciencia y generarla.

1.0 INTRODUCCIÓN

La infección de vías urinarias (IVU) es un problema muy frecuente en la atención primaria además de ser la segunda causa de utilización de antibióticos de manera empírica. La orina es la muestra que con mayor frecuencia se recibe y se procesa en los laboratorios de microbiología (1).

La infección de vías urinarias se presenta principalmente en el género femenino. En Estados Unidos las mujeres jóvenes tienen aproximadamente 0,5 episodios de cistitis por persona/año, es decir, se atienden varios millones de episodios al año (2). Cada episodio supone un promedio de 6 días de síntomas y 2,4 días de actividad restringida. En 1995 se estimó que el costo directo e indirecto de las IVU comunitarias era de aproximadamente 2.000 millones de dólares al año (3). Se calcula que entre el 50 y el 60% de las mujeres adultas tendrá al menos un episodio de IVU en su vida (4).

El urocultivo es un procedimiento que nos permite identificar de manera específica el germen causal, y a su vez el antibiograma nos reporta la resistencia y sensibilidad de este patógeno a los diferentes antibióticos; en general las infecciones de vías urinarias no complicadas o que no requieren hospitalización son tratadas de manera empírica sin la ayuda de urocultivo o antibiograma en parte porque el reporte se obtiene a las 24 o 48 horas de procesada la muestra.

Esto quiere decir que la elección del tratamiento antibiótico inicial, se toma sin conocer el patógeno causal para ese paciente y las bases para esta elección son los perfiles epidemiológicos de la región donde se encuentre el caso, esto si hablamos de instituciones que tienen instaurado un programa funcional de información y vigilancia epidemiológica.

La información dada por estos programas permite conocer los gérmenes mas frecuentemente aislados de acuerdo con cada patología y caracteriza estos microorganismos reportando datos como porcentajes de resistencias a los diferentes fármacos antimicrobianos.

Las tasas de resistencia han experimentado importantes variaciones, por lo que el tratamiento empírico de la IVU requiere una constante actualización de la sensibilidad antibiótica de los principales uropatógenos causantes de infección urinaria en la zona, país o institución donde se trabaje (5). No deben utilizarse datos procedentes de otros países ya que pueden ser diferentes.

En Estados Unidos por ejemplo, la resistencia de la E. coli a las quinolonas es poco frecuente, en cambio la resistencia al cotrimoxazol (Trimetropin sulfametoxazol) recientemente ha alcanzado el 10-20% (6). En estudios Europeos se ha encontrado amplias diferencias de resistencia entre los países del norte y los países del sur (7).

En nuestro medio se ha logrado un avance importante en el campo de la epidemiología y la caracterización de los diferentes patógenos causales de IVU, pero los esfuerzos se ven restringidos a las ciudades y más exactamente a las instituciones de niveles superiores de atención.

2.0 JUSTIFICACIÓN

En la mayoría de las infecciones de vías urinarias que luego de la valoración clínica se clasifican como no complicadas o que no tienen criterios de hospitalización, el inicio del tratamiento antibacteriano se realiza de forma empírica, la base para la elección del medicamento inicial esta en los datos epidemiológicos de los microorganismos mas prevalentes según la región donde se encuentre el paciente y sus respectivos porcentajes de resistencia para cada antimicrobiano. En Colombia se cuenta con estos datos epidemiológicos en centros que tienen un nivel de atención superior y que generalmente se ubican en las grandes ciudades, sin embargo las características de cada microorganismo y por lo tanto la respuesta a los agentes antimicrobianos varia de acuerdo a la región donde se encuentre la institución prestadora de salud.

Las tasas de resistencia han experimentado importantes variaciones, por lo que el tratamiento empírico de la IVU requiere una constante actualización de la sensibilidad antibiótica de los principales uropatógenos causantes de infección urinaria de la zona, país o institución donde se trabaje. No deben utilizarse datos procedentes de otros países ya que pueden ser diferentes.

En estudios Europeos se observa una variabilidad importante de sensibilidad antimicrobiana entre países y entre zonas; lo mismo ocurre en Canadá y Estados Unidos donde existen diferencias marcadas entre ellos y entre sus diferentes regiones (7).

El conocimiento de los patrones de sensibilidad de los uropatógenos en el ámbito local es importante para seleccionar una terapia empírica apropiada. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda que los clínicos obtengan información sobre las tasas locales de resistencia y que se lleven a cabo estudios periódicos de vigilancia para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos, ya que el tratamiento de la IVU no complicada adquirida en la comunidad se instaura generalmente de forma empírica sin la práctica de urocultivo ni antibiograma, a no ser que sea una IVU recurrente (8).

Es importante incentivar a las instituciones que pertenecen a las provincias para que se involucren en las actividades relacionadas con la vigilancia epidemiológica y la farmacovigilancia, y que no sean estas exclusivas de las ciudades.

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Definición

La infección del tracto urinario (ITU) o infección de vías urinarias (IVU) es la alteración funcional o morfológica de la vía urinaria producida por gérmenes patógenos (9).

Las siguientes son unas definiciones relacionadas con el concepto de IVU:

Bacteriuria: Es la presencia de bacterias en la orina revelada por un parcial de orina o un cultivo.

Piuria: Existencia de leucocitos en orina revelada por un parcial de orina.

Bacteriuria asintomática: Es la presencia de bacterias en la orina revelada por un parcial de orina o un cultivo, pero sin que el paciente refiera síntomas urinarios.

Cistitis: Inflamación de la vejiga puede ser aguda o crónica, infecciosa o no.

Pielonefritis: Infección del parénquima renal.

Infección de vías urinarias bajas: Es la evidencia de infección de vías urinarias asociada a síntomas sugestivos de cistitis (polaquiuria, disuria, tenesmo vesical, sin presencia de fiebre). Anatómicamente puede estar comprometido vejiga, uretra y/o próstata.

Infección de vías urinarias altas: Es la evidencia de infección de vías urinarias asociada a síntomas sugestivos de pielonefritis (fiebre, signos de respuesta inflamatoria sistémica, dolor lumbar o en flancos). Anatómicamente se compromete riñón y uréteres.

Es importante conocer que la presencia de bacterias o leucocitos en orina si aporta información pero no establece el diagnostico de infección de vías urinarias.

El diagnostico de IVU se basa principalmente en los signos y síntomas referidos o presentes en el paciente.

3.2 Epidemiología

La infección de vías urinarias (IVU) es un problema muy frecuente en la atención primaria, además de ser la segunda causa de utilización de antibióticos de manera empírica. La orina es la muestra que con mayor frecuencia se recibe y se procesa en los laboratorios de microbiología (1).

La infección de vías urinarias se presenta principalmente en el género femenino. En Estados Unidos las mujeres jóvenes tienen aproximadamente 0,5 episodios de cistitis por persona/ año, es decir, se atienden varios millones de episodios al año (2). Cada episodio supone un promedio de 6 días de síntomas y 2,4 días de actividad restringida. En 1995 se estimó que el costo directo e indirecto de las IVU comunitarias era de aproximadamente 2.000 millones de dólares al año (3). Se calcula que entre el 50 y el 60% de las mujeres adultas tendrá al menos un episodio de IVU en su vida (4).

El principal factor de riesgo para presentar una infección de vías urinarias no complicada es haber tenido relaciones sexuales recientes. Otros factores de riesgo son el uso de espermicidas o diafragmas vaginales (2).

La cistitis aguda se presenta principalmente en mujeres sin alteraciones anatómicas ni enfermedades de base y la mayoría de estas se clasifican como no complicadas. Si bien la gravedad es baja comparada con otras enfermedades su frecuencia la hace una patología de gran importancia.

La diferencia en bacteriuria asintomática entre genero es importante. En Japón por ejemplo se presenta una prevalencia para una población con edades entre 50 y 59 años de 0,6% en el genero masculino mientras que para las mujeres la prevalencia es de 2,8% (14). Así mismo en Suecia para hombres con edades entre 72 y 79 años la prevalencia es de 6,0% y para las mujeres con la misma edad es de 16,0% (15).

En los niños es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en los primeros dos años de vida con una morbilidad significativa y asociada además a consecuencias medicas a largo plazo (17).

3.3 Etiología

La mayoría de las infecciones de vías urinarias se debe a un grupo de microorganismos conocidos como "uropatógenos" con unas características particulares que les permiten no solo causar invasión de las estructuras urinarias

sino evitar las medidas de defensa del hospedero. Los microorganismos que se aíslan varían según el paciente y su historia clínica.

El germen causal de las IVU varia de acuerdo a las características de cada paciente, incluyendo factores como La edad, el género, la presencia de enfermedades de base, cateterización de las vías urinarias, el antecedente de hospitalización y el antecedente de tratamiento antibiótico entre otras.

En las mujeres *E. coli* causa entre el 80 y el 85% de los episodios de cistitis aguda no complicada (10); *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae* y especies de *Klebsiella* representan el porcentaje restante (10,11). Los uropatógenos proceden, en su mayoría, de la propia flora intestinal. En pielonefritis no complicada los agentes etiológicos son similares a los que causan cistitis no complicada y su patrón de resistencia a los antibióticos también es similar. En más del 80% de los casos de pielonefritis aguda el agente causal es *E. coli* (12).

En el estudio ECO.SENS del año 2003 realizado en mujeres de 16 países Europeos y Canadá se obtuvo que del total de aislamientos, el 77% correspondía a *E. coli* seguido por *Proteus mirabilis* 5,2%, *Klebsiella* spp 2,8%, otras enterobacterias 3,9% y *S. saprophyticus* 4,6%. (18).

En población masculina mayor de 18 años con infección urinaria no complicada el germen mas frecuente aislado fue *E. coli* con el 48% de los aislamientos, seguido por otras *Enterobacterias* con 24% y *Enterococos* 9% (16).

En niños, *E. coli* es el germen mas común seguido en frecuencia por *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomona aeruginosa.*, *Enterococcus* spp., *Serratia* spp., y *Staphylococcus aureus* (17).

Un estudio en niños menores de 14 años de Cali, Colombia mostró a *E. coli* con el 72% de los aislamientos, *klebsiella* spp 16,4%, *Proteus* spp 2,5% y otros 9%.

3.4 Diagnostico

Es importante conocer que las bases principales para el diagnostico de infección de vías urinarias esta en la anamnesis y los hallazgos clínicos.

SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas mas frecuentemente encontrados son la disuria (ardor o molestia con la micción), polaquiuria (aumento en la frecuencia de micción diurna), tenesmo vesical (deseo urgente de orinar que obliga a ir al baño sin conseguirlo) y dolor abdominal bajo. Se pueden asociar otros síntomas que al aparecer resultan indicativos de IVU alta como lo son: Dolor lumbar y/o en flancos, fiebre, escalofrío, malestar general y hematuria (sangre en la orina).

Las mujeres sanas que consultan con sintomatología urinaria tienen una probabilidad *a priori* de tener bacteriuria del 50 – 80 % (19).

Si dentro de la sintomatología que refieren se encuentran ambos, disuria y polaquiuria, la probabilidad de infección de vías urinaria es de mas del 90% (19).

EXAMEN FISICO

Se puede encontrar dolor a la palpación en hipogastrio y/o fosas iliacas. Al encontrar dolor en flancos y/o región lumbar (puño percusión positiva) con algún signo de respuesta inflamatoria sistémica se debe pensar en IVU alta.

PARACLINICOS

Parcial de orina

En este examen se debe evaluar la presencia de leucocitos, nitritos y cruces de bacterias y correlacionar con la clínica para el diagnóstico de IVU.

En el ítem de nitritos debe tenerse en cuenta que resultará positivo para infección por *enterobacterias*, pero en gérmenes como *Pseudomona*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococos* el resultado será negativo.

Urocultivo.

La práctica del urocultivo no es necesaria en pacientes ambulatorios con IVU no complicada pero resulta necesaria en pacientes con IVU recurrente, complicada, con fallo terapéutico, con alteraciones anatómicas de las vías urinarias, en embarazadas y en pacientes masculinos.

El urocultivo es muy importante ya que permite identificar exactamente el germen causal y además ver su perfil de resistencia en el antibiograma.

El criterio más común para definir bacteriuria significativa es la presencia de $\geq 10^5$ UFC (unidades formadoras de colonias) por mililitro de orina en una micción espontánea. Este criterio fue establecido solo para mujeres con pielonefritis aguda, o mujeres que no presentaban sintomatología pero tenían varios urocultivos con número elevado de bacterias. Es importante observar que la mayoría de pacientes con IVU no se encuentran dentro de estos criterios.

Otro aspecto para tener en cuenta es que se ha observado que del 30 al 50% de mujeres que cursan con síndrome miccional presentan conteos menores de 10^5 UFC por mililitro de orina en sus urocultivos (20). Por esto algunos laboratorios asumen como conteo significativo $\geq 10^4$ UFC por mililitro de orina.

3.5 Tratamiento

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda que los clínicos obtengan información sobre las tasas locales de resistencia y que se lleven a cabo estudios periódicos de vigilancia para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos (8).

Según esta recomendación que aplica para todos los países y dada la ya comprobada variabilidad en la resistencia de los microorganismos causales de infección de vías urinarias, cada región debe establecer un programa que logre identificar las tasas de resistencia locales y que además tenga la capacidad de actualizar su información de acuerdo a los cambios en las resistencias con el tiempo.

El funcionamiento y la difusión de la información generada por estos programas de vigilancia permiten la adecuada elección del tratamiento empírico y evita complicaciones a causa de infecciones tratadas con un medicamento que presente alta resistencia. Pero por el contrario si se encuentran tasas de resistencia bajas, se evita la formulación de medicamentos de nuevas generaciones y así disminuir el avance de la resistencia.

Vamos a mencionar algunas recomendaciones de tratamiento para las infecciones de vías urinarias, ya sabiendo que no se pueden generalizar debido a que la resistencia de las cepas patógenas puede variar ampliamente entre regiones geográficas.

En mujeres sanas adultas no embarazadas que presentan una infección urinaria no complicada se ha encontrado que el tratamiento de una sola dosis resulta ser menos efectivo en erradicar la bacteriuria inicial que tratamientos más largos, esto aplica para medicamentos como TMP/SMX, norfloxacina, ciprofloxacina y los

betalactámicos. Sin embargo, también se encontró que estos mismos antimicrobianos en tratamientos de tres días resultan ser igualmente efectivos a tratamientos de siete días (8). Los problemas que conlleva el tratamiento de siete días son el aumento en la probabilidad de aparición de efectos adversos, disminución en la adherencia y aumento en los costos.

El TMP/SMX o el TMP sólo podrían ser considerados los fármacos de primera elección para el tratamiento empírico pero tan solo en zonas con tasas de resistencia menores del 20% (22) e incluso hay estudios que demuestran que el TMP sólo es equivalente al TMP/SMX en relación con la erradicación bacteriológica; considerando los efectos adversos raros pero graves causados por las sulfamidas, el TMP sólo puede considerarse mejor que el TMP/SMX (1, 8, 22).

Las fluoroquinolonas son equivalentes al TMP/SMX cuando se administran en tratamientos cortos de tres días (8,22). Son más costosas que el TMP y el TMP/SMX y por tanto no se recomiendan como fármacos de primera línea en la terapéutica empírica excepto en zonas con tasa de uropatógenos resistentes a TMP > 10-20% (22). En regiones donde la resistencia a fluoroquinolonas son mayores del 10% se deben considerar fármacos alternativos (22).

Los betalactámicos en general son menos efectivos que las fluoroquinolonas y el TMP/SMX, y pueden conducir al incremento de las IVU recurrentes y de efectos adversos (8).

El tratamiento por tres días con nitrofurantoina resulta ser muy corto debido a su eficacia, por tanto debe administrarse durante siete días (8).

La fosfomicina trometamol es un antibiótico que se administra en una sola dosis y mantiene niveles durante tres días, la sensibilidad de *E. coli* es alta y podría ser una opción de tratamiento de primera línea (22).

3.6 Resistencia Antimicrobiana

Este es un aspecto muy importante en el tratamiento de las IVU dado que al prescribir sin tener en cuenta las tasas regionales de resistencia bacteriana se puede producir un fallo terapéutico que induciría complicaciones en el paciente y además un incremento en los costos para la institución, derivados de hospitalizaciones, tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro etc.

El comportamiento de los uropatógenos globalmente ha venido presentando cambios significativos; los porcentajes de resistencia han aumentado y son diferentes para cada región, por ejemplo *E. Coli* ha perdido terreno poco a poco en cuanto a su frecuencia de causalidad.

En Europa se observa una gran variabilidad de la resistencia bacteriana. En un estudio realizado en el 2003 (ECO.SENSE) donde se caracterizó a los uropatógenos de varios países europeos, se encontró que para la ampicilina, *E. Coli* en España presenta una resistencia de 53.9% seguido de Portugal e Irlanda con 45 y 44.8% respectivamente, la diferencia se ve reflejada en los datos que se obtuvieron para países como Suecia con un 15.5% y Austria con un 17.5%.

En este mismo estudio la resistencia de *E. Coli* para TMP/SMX la encabeza Portugal con 26.7% seguido de España con 25.7%.

Para cefalosporina de primera generación la resistencia no es tan marcada pero encabeza Suecia con 5.2% y Holanda 4.6%.

España presenta de nuevo la tasa mas alta para ciprofloxacina con 14.7% seguido de Portugal con 5.8% (7).

El estudio fue realizado con aislamientos de mujeres jóvenes con IVU no complicada en atención ambulatoria.

En un estudio realizado en la ciudad de Popayán, se encontraron las siguientes tasas de resistencia para la *E. coli*: Ampicilina 72.1%, Trimetoprim/Sulfametoxazol 48.3%, Ampicilina/Sulbactam 33.9%, Norfloxacin 30.4%, Gentamicina 19.8% y Ciprofloxacina 18.2% (24).

En la ciudad de Bogotá se realizó un estudio que arrojó los siguientes datos en cuanto a la resistencia de *E. coli*: Trimetoprim-sulfametoxazol 43.4%, quinolonas como la ciprofloxacina 31.4%, ampicilina 51.9% y ampicilina-sulbactam 32.2% (25).

3.7 Whonet

Es un software desarrollado entre 1975 y 1979 por Thomas O'Brien y Ralph Kent en el hospital Peter Bent Brigham de Boston, fue cedido a la OMS para ser utilizado como software para estudios de vigilancia de resistencia bacteriana basado en el laboratorio.

Se actualiza anualmente de acuerdo a las pautas de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Para el ingreso de los datos se puede utilizar un programa llamado Baclink que extrae la información de los automatizados, o se puede ingresar de manera manual.

Una vez montada la base de datos, Whonet permite analizar la información mostrando frecuencia del organismo a través del tiempo y sus perfiles de resistencia, facilitando la evaluación del comportamiento epidemiológico en poblaciones microbianas.

Además facilita una adecuada selección de los antimicrobianos, y la identificación de los brotes en las instituciones y la comunidad.

3.8 Farmacovigilancia

La OMS define farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos (21).

Con la ampliación de esta definición por parte de la Organización Mundial de la Salud, se abre campo a esta ciencia o disciplina que es la farmacovigilancia a explorar e intervenir sobre cualquier problema relacionado con los medicamentos, siendo uno de estos la resistencia a los antimicrobianos.

4.0 OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Caracterizar los uropatógenos en el hospital san Juan de Dios de Zipaquirá en el periodo julio 2009 a marzo 2010

4.2 Objetivos Específicos

Establecer un sistema de vigilancia epidemiológica en el hospital san Juan de Dios de Zipaquirá.

Conocer el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de los uropatógenos en la institución.

Determinar los microorganismos que por su frecuencia y sensibilidad dentro de la institución son relevantes.

5.0 METODOLOGIA

5.1 Diseño

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal con recolección retrospectiva de la información.

5.2 Selección y cálculo de la muestra

Se seleccionaron todos los urocultivos y antibiogramas del laboratorio de microbiología durante el periodo de estudio.

5.3 Periodo de estudio

Julio 2009 a Marzo 2010.

5.4 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los urocultivos y antibiogramas generados durante el periodo de estudio. No hay criterios de exclusión.

5.5 Variables

Las variables de estudio fueron las siguientes:

| VARIABLE | | | |
|-----------------------------|-----------------------|---|--------|
| Genero | Cualitativa nominal | Femenino o masculino | F o M |
| Edad | Cuantitativa continua | Años o meses | |
| UFC | Cuantitativa discreta | Numero de unidades formadoras de colonias | UCF/ml |
| Microorganismo aislado | Cualitativa nominal | Nombre microorganismo | |
| Sensibilidad Microorganismo | Cualitativa nominal | Resistente ó sensible | R ó S |
| Antimicrobiano | Cualitativa nominal | Nombre de antimicrobiano | |

5.6 Aspectos estadísticos

Para las variables cuantitativas continuas se utilizó el promedio y la desviación estándar, las variables cualitativas se describieron en términos de proporciones (porcentajes) como medida de frecuencia.

5.7 Manejo de la información.

- Para determinar la resistencia bacteriana se tomaron las normas del instituto de estándares del laboratorio clínico (CLSI).
- Se estableció un sistema de colección de información, a partir del laboratorio de microbiología del centro participante.
- Se estableció un sistema de análisis de información, para identificar la magnitud de las resistencias en la institución.
- Se obtuvo la información producida por el laboratorio de microbiología de la institución.

- De la información almacenada se ingresaron los datos al programa Whonet 5,5.
- La información de frecuencia de aislamientos y perfiles de resistencia bacteriana fue trabajada con Whonet, utilizándose solo el primer aislamiento.
- Se realizó un análisis de los datos obtenidos.

5.8 Aspectos éticos

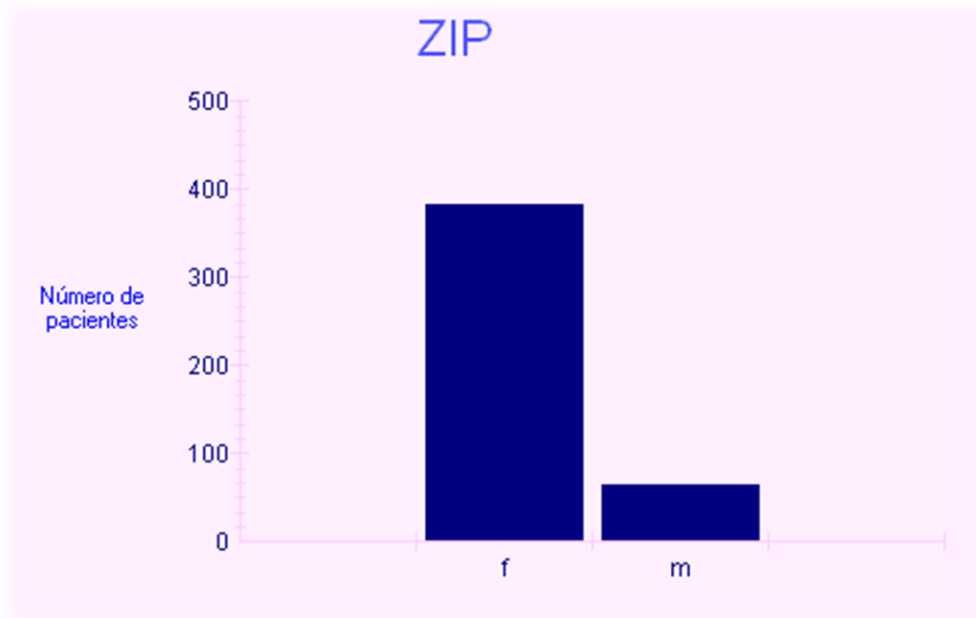
Se ajusta a las normas establecidas en la Resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia para investigación en salud, y en los protocolos internos de la Universidad Nacional. Se presentó el proyecto ante el comité de infecciones y el comité de ética de la institución.

6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El periodo de la recolección de datos vario debido a una pérdida de datos en el laboratorio por fallas técnicas, quedando el periodo de julio 2009 a marzo 2010.

En los resultados según la frecuencia por género el 85% de los aislamientos provienen de pacientes de sexo femenino, mientras que el género masculino apporto un 15% de los aislamientos (Fig. 1).

Fig. 1. Distribución de los aislamientos según género.



De acuerdo con la epidemiología y los antecedentes teóricos este comportamiento sigue las tendencias globales, debido a las características anatómicas de las estructuras urinarias en la mujer y a la flora bacteriana aumentada que presenta la región genital.

En la distribución de acuerdo a la edad el mayor número de aislamientos se presento en edades entre los 1 y 10 años y 71 y 80 años como se muestra en la Fig. 2 y tabla 1.

Fig. 2. Distribución de aislamientos según edad.

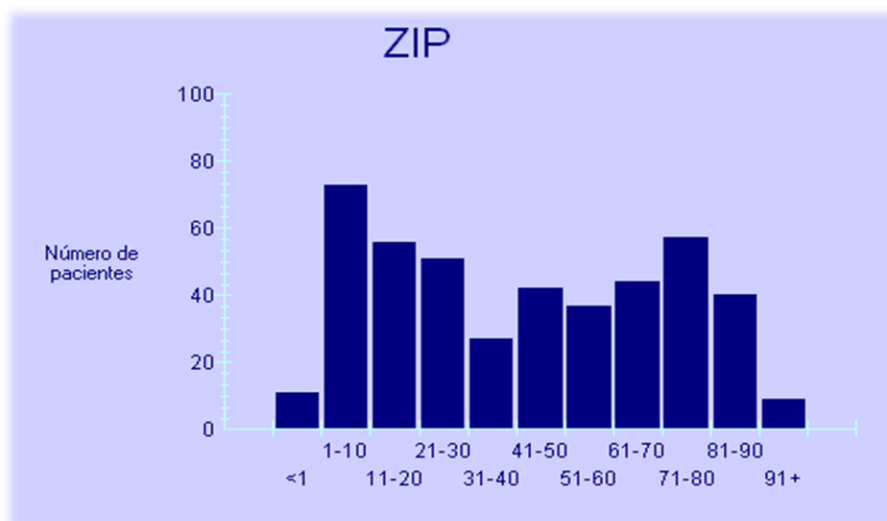


TABLA 1. Distribución de aislamientos según la edad.

| Laboratorio | ZIP |
|------------------------|-----|
| Número de aislamientos | 447 |
| (%) | 100 |
| Número de pacientes | 447 |
| <1 | 11 |
| 1 a 10 | 73 |
| 11 a 20 | 56 |
| 21-30 | 51 |
| 31-40 | 27 |
| 41-50 | 42 |
| 51-60 | 37 |
| 61-70 | 44 |
| 71-80 | 57 |
| 81-90 | 40 |
| 91+ | 9 |

El pico en el número de aislamientos en estos grupos de edad se relaciona con el hecho de ser edades extremas de la vida, donde se tiene mayor probabilidad de requerir un urocultivo para el tratamiento de IVU debido a las características del sistema inmune y/o comorbilidades presentes (3).

El germen que se aisló con una mayor frecuencia fue la *E. coli* con un porcentaje del 72%, seguido de *Enterococcus sp.* Con un 11% y si se suman los porcentajes de *Proteus* ocupan el tercer lugar con 7% (Tabla 2, Fig. 3). Este hallazgo que muestra a *E. coli* en primer lugar era de esperarse por lo descrito en la literatura.

Fig. 3. Porcentaje microorganismos aislados.

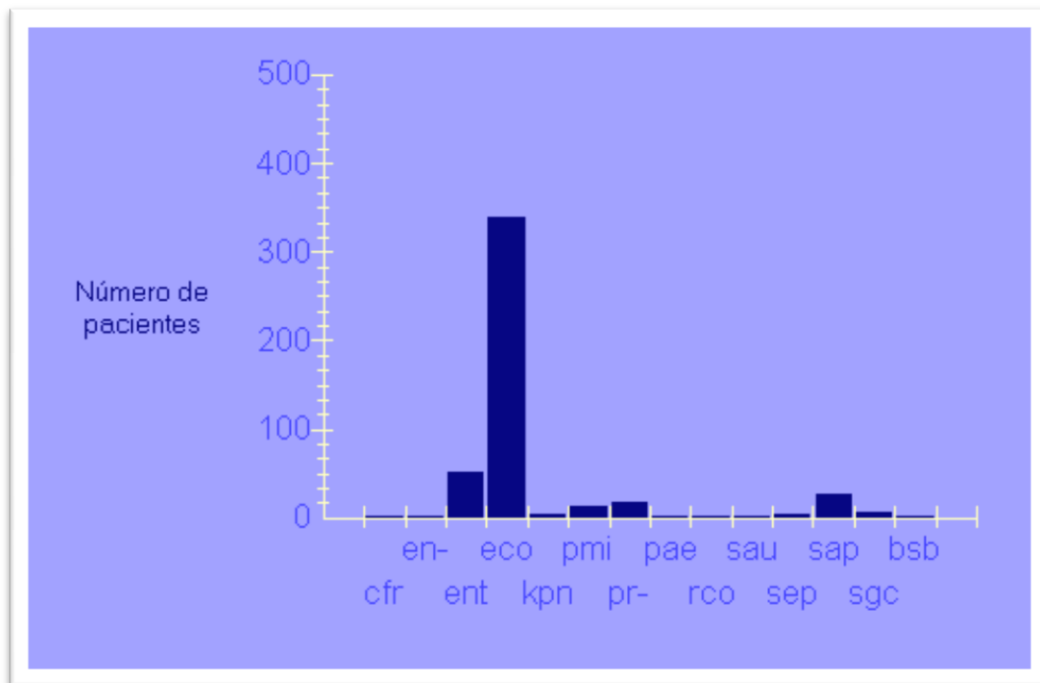


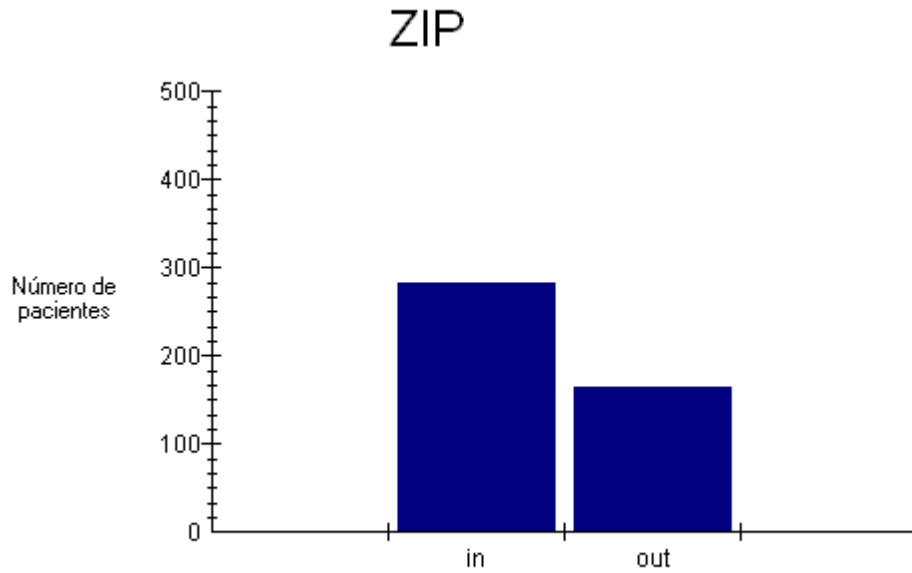
TABLA 2. Porcentajes microorganismos aislados.

| Código | Microorganismo | Número de aislamientos (%) | Número de pacientes | ZIP |
|--------|--|----------------------------|---------------------|-----|
| eco | Escherichia coli | 338 | 72 | 338 |
| ent | Enterococcus sp. | 52 | 11 | 52 |
| sap | Staphylococcus saprophyticus ss. saprophyticus | 27 | 6 | 27 |
| pr- | Proteus sp. | 18 | 4 | 18 |
| pmi | Proteus mirabilis | 13 | 3 | 13 |
| sgc | Streptococcus agalactiae | 5 | 1 | 5 |
| kpn | Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae | 4 | 1 | 4 |
| sep | Staphylococcus epidermidis | 4 | 1 | 4 |
| pae | Pseudomonas aeruginosa | 2 | 0 | 2 |
| sau | Staphylococcus aureus ss. aureus | 2 | 0 | 2 |
| cfr | Citrobacter freundii | 1 | 0 | 1 |
| en- | Enterobacter sp. | 1 | 0 | 1 |
| rco | Rickettsia conorii | 1 | 0 | 1 |
| bsb | Streptococcus, beta-haem. Group B | 1 | 0 | 1 |

Si bien la *E. coli* esta en primer lugar en la frecuencia de aislamientos, el porcentaje presentado no es tan elevado como se esperaba. Probablemente ha cedido terreno frente a otros uropatógenos, tendencia que se evidencia en estudios epidemiológicos en otras regiones (18).

El 63% de los aislamientos provienen de pacientes hospitalizados, y el 37% de los aislamientos de pacientes ambulatorios (Fig. 4).

Fig. 4. Distribución de pacientes hospitalizados y ambulatorios.



La resistencia global para la ampicilina fue de 53% (IC 48,3 – 58,0), Para el TMP/SMX 38,8% (IC 34,2 – 43,6), para cefradina 34,4% (IC 30,1 – 39,0) y para norfloxacin 22% (IC 18,3 – 26,2) (Fig. 5, Tabla 3).

Fig. 5. Resistencia antibiótica global

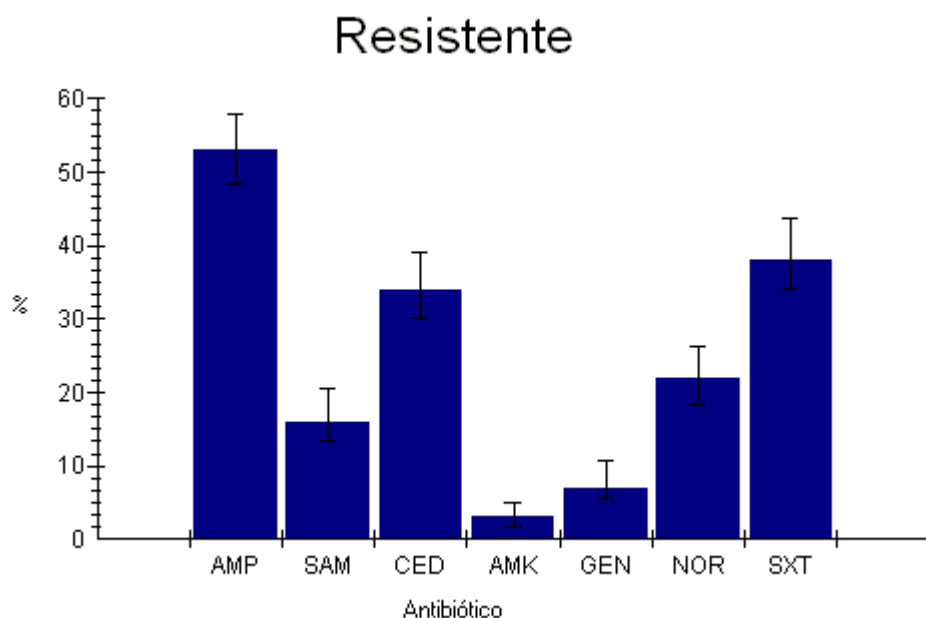


TABLA 3. Resistencia antibiótica global

| Nombre del antibiótico | Puntos de corte | Número | %R | %I | %S | %R 95%I.C. |
|-----------------------------|-----------------|--------|------|-----|------|------------|
| Ampicilina | S >= 24 | 427 | 53,2 | 2,6 | 44,3 | 48.3-58.0 |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol | | 433 | 38,8 | 1,2 | 60 | 34.2-43.6 |
| Cefradina | | 462 | 34,4 | 3,7 | 61,9 | 30.1-39.0 |
| Norfloxacin | 13 - 16 | 449 | 22 | 1,1 | 76,8 | 18.3-26.2 |
| Ampicilina/Sulbactam | | 465 | 16,8 | 3,9 | 79,4 | 13.6-20.6 |
| Gentamicina | 13 - 14 | 461 | 7,8 | 2 | 90,2 | 5.6-10.7 |
| Amicacina | 15 - 16 | 464 | 3 | 1,1 | 95,9 | 1.7-5.1 |

Estos porcentajes de resistencia resultan realmente importantes ya que son similares a los hallados en diferentes estudios en otros países lo que quiere decir que la resistencia que manejamos es comparable, y debemos acoger e implementar medidas para el control de esta resistencia.

La resistencia de la *Escherichia coli* para la ampicilina fue de 57,9% (IC 52,2 – 63,4), tmp/smx 39,9% (IC 34,5 – 45,5), cefradina 36,8% (IC 31,7 – 42,2) y norfloxacin 22% (IC 17,7 – 27,0) (Fig. 6, Tabla 4).

Fig. 6. Resistencia antibiótica en aislamientos de *E. coli*.

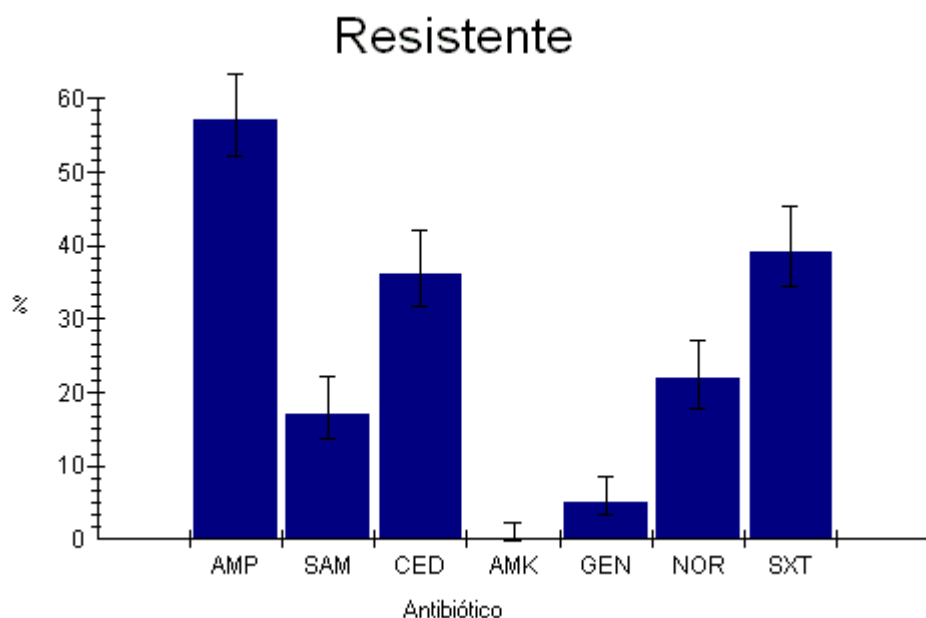


TABLA 4. Resistencia antibiótica en aislamientos de *E. coli*.

| Nombre del antibiótico | Puntos de corte | Número | %R | %S | %R 95%I.C. |
|-----------------------------|-----------------|--------|------|------|------------|
| Ampicilina | 14- 16 | 309 | 57,9 | 39,2 | 52.2-63.4 |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol | 11 - 15 | 316 | 39,9 | 58,9 | 34.5-45.5 |
| Cefradina | | 337 | 36,8 | 58,5 | 31.7-42.2 |
| Norfloxacin | 13- 16 | 323 | 22 | 77,1 | 17.7-27.0 |
| Ampicilina/Sulbactam | | 337 | 17,5 | 78 | 13.7-22.1 |
| Gentamicina | 13- 14 | 334 | 5,4 | 93,1 | 3.3-8.5 |
| Amicacina | 15- 16 | 335 | 0,6 | 99,1 | 0.1-2.4 |

Se evidencia una resistencia de ampicilina mayor que la presentada en el estudio de la fundación Santafé de Bogotá, pero la resistencia para ampicilina sulbactam es menor (25).

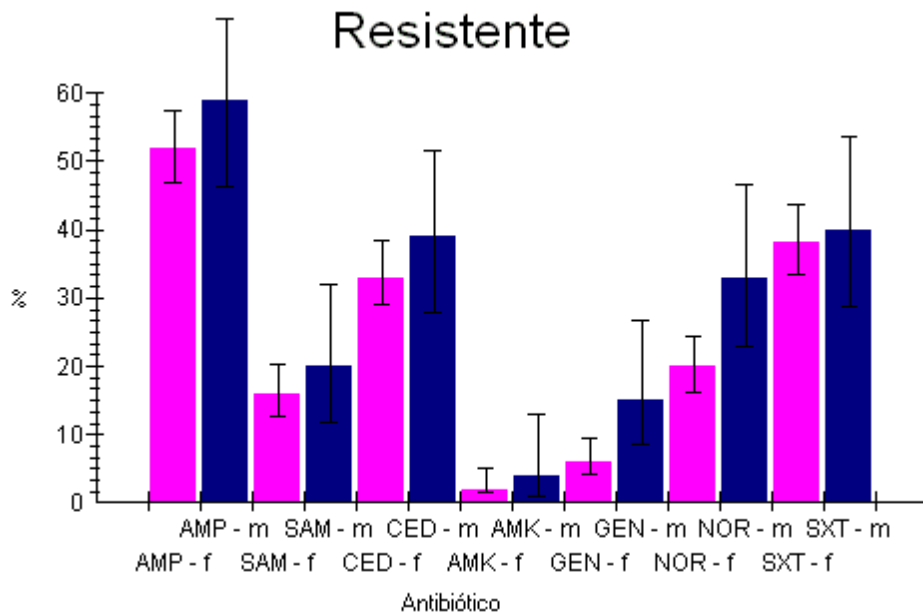
El comportamiento de la resistencia de *E. coli* confirma que entre regiones hay diferencias que se deben tener en cuenta para establecer guías locales.

Al encontrar porcentajes con unos valores tan elevados como en el caso de la ampicilina, debemos ser conscientes que la aplicación de este antimicrobiano acarrearía un riesgo potencial de complicaciones y generaría un mayor aumento de su resistencia.

Las observaciones generadas por cada programa de vigilancia local deben fomentar la creación y ajuste de las guías y su socialización para que produzca impacto.

Los porcentajes de resistencia en todos los antimicrobianos siempre fueron superiores para el género masculino como se muestra en la Fig. 7.

Fig. 7. Comparación de la resistencia antibiótica por género.



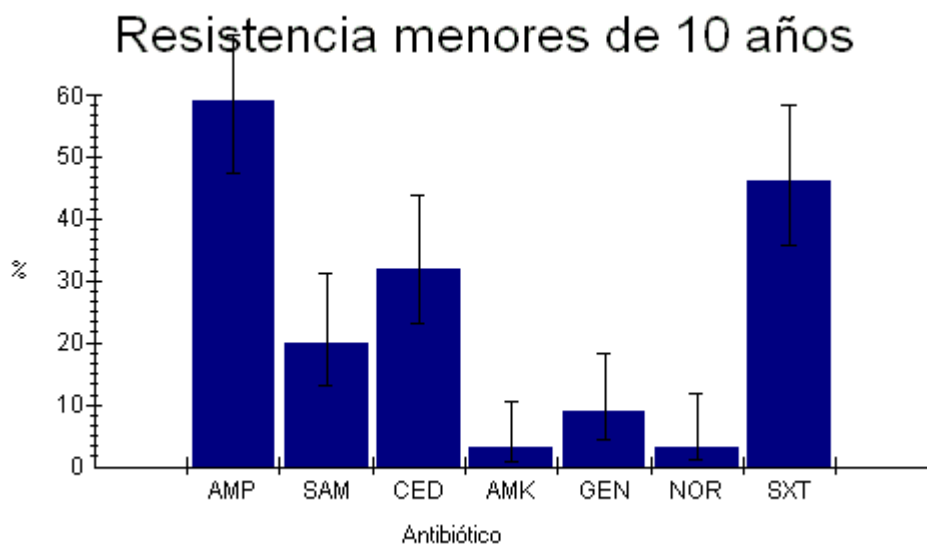
El hallazgo de la resistencia superior en el género masculino tiene sustento teórico en el hecho que generalmente las IVU en varones se presentan debido a una alteración anatómica, funcional o a instrumentación previa.

La resistencia en menores de 10 años para la ampicilina fue de 59% (IC 47,3 – 69,8), tmp/smx 46,9% (IC 35,8 – 58,3), cefradina 32,6% (IC 23,1 – 43,7) ampicilina sulbactam 20,9% (IC 13,2 - 31,3) y para norfloxacin 3,9% (IC 1,0 – 11,8) (Fig. 8, tabla 5).

Tabla 5. Resistencia antibiótica en aislamientos de pacientes menores de 10 años.

| Nombre del antibiótico | Puntos de corte | Número | %R | %S | %R 95%I.C. |
|-----------------------------|-----------------|--------|------|------|------------|
| Ampicilina | S >= 29 | 78 | 59 | 35,9 | 47.3-69.8 |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol | 11 - 15 | 81 | 46,9 | 51,9 | 35.8-58.3 |
| Cefradina | | 86 | 32,6 | 62,8 | 23.1-43.7 |
| Ampicilina/Sulbactam | | 86 | 20,9 | 77,9 | 13.2-31.3 |
| Gentamicina | 13 - 14 | 85 | 9,4 | 89,4 | 4.4-18.2 |
| Norfloxacin | 13 - 16 | 76 | 3,9 | 94,7 | 1.0-11.8 |
| Amicacina | 15 - 16 | 86 | 3,5 | 96,5 | 0.9-10.6 |

Fig. 8. Resistencia antibiótica en aislamientos de pacientes menores de 10 años.



Comparadas con el grupo en general las resistencias resultaron mayores en ampicilina, ampicilina sulbactam y TMP – SMX, y en el caso de la norfloxacin mucho menor; dado que las fluoroquinolonas no se utilizan en niños.

El criterio más común para definir bacteriuria significativa es la presencia de $\geq 10^5$ UFC (unidades formadoras de colonias) por mililitro de orina, para establecer este criterio se tomaron pacientes con diagnóstico de pielonefritis, factor que muy probablemente no aplique para muchos de los pacientes a los cuales se va a aplicar el urocultivo en la práctica general.

Otro aspecto para tener en cuenta es que del 30 al 50% de mujeres que cursan con síndrome miccional presentan conteos menores de 10^5 UFC por mililitro de orina en sus urocultivos (20).

Es por esto que debe evaluarse a partir de que valores se debe establecer un recuento significativo en el diagnóstico de IVU.

En la mayoría de las infecciones urinarias la elección del tratamiento inicial se realiza de forma empírica, por ello la recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de obtener información sobre las tasas locales de resistencia y no solo esto; sino además actualizar los datos para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos, y con esto evitar problemas como el aumento en la resistencia bacteriana, complicaciones, aumentar el riesgo a reacciones adversas, entre otros.

Como se ha demostrado en varios estudios la variabilidad en el comportamiento de los uropatógenos entre regiones resulta importante, debido a esto crece la importancia de establecer programas de vigilancia locales para tener bases sólidas en el momento de la elección del mejor tratamiento.

Los cambios a nivel global en las características de los uropatógenos también son reflejados en este estudio donde la frecuencia de causalidad de la *Escherichia coli* se ve disminuida y los porcentajes de resistencia a los distintos antimicrobianos van en aumento.

Se encontró de acuerdo a datos de diferentes ciudades y a datos de este estudio, que la magnitud de la resistencia es similar a la presentada en otros países, algo que induciría a la implementación de estrategias para el control de la resistencia como se está realizando en esos países.

Una de las recomendaciones encontradas en la literatura es la precaución y la búsqueda de terapias alternativas en antimicrobianos que presenten una tasa de resistencia mayor del 20%, factor que implicaría la revisión de nuestras guías.

Basado en la revisión del estado del arte para realizar este trabajo, surge la duda si en Colombia se deben establecer estrategias que vienen siendo aplicadas por otros países para el tratamiento de IVU; como es el caso de formulación de esquemas cortos en pacientes con IVU no complicada para disminuir el riesgo de aparición de efectos adversos y disminución de costos (8).

En algunos estudios la utilización del TMP solo, ha resultado igual de efectivo que la asociación con SMX, disminuyendo la probabilidad de presentarse una RAM por sulfamidas (1, 8, 22). Debería evaluarse la posibilidad de tener esta alternativa en nuestro medio.

En Europa las tasas de resistencia de *E. coli* a la nitrofurantoina han resultado bajas (22), esta podría ser una opción terapéutica si confirmásemos este hallazgo en nuestro medio. Con la limitación que se deben administrar 4 dosis al día durante 5 a 10 días.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de introducir nuevas terapias que inicialmente parecen ser una buena opción en el tratamiento de IVU, como es el caso de la fosfomicina trometamol (22).

En el caso de este estudio los urocultivos que se analizaron provenían del laboratorio, y fueron solicitados por los diferentes médicos de la institución; de acuerdo con esto, se debe tener en cuenta que los profesionales de la salud tienen criterios para solicitar urocultivo a un paciente. Dentro de los que se encuentran: IVU resistente, recurrente, con signos de complicación, comorbilidades, alteraciones anatómicas entre otras.

7.0 CONCLUSIONES

Las tasas de resistencia encontradas en este trabajo difieren de las reportadas en otras regiones, hecho que soportaría la recomendación de obtener datos locales para la creación de guías y estrategias institucionales.

La frecuencia en la causalidad de *E. coli* en esta investigación resulto disminuida con respecto a los datos epidemiológicos de la literatura. Hecho que ha sido reportado por otros estudios y que se encuentra relacionado con la ganancia de terreno por parte de otros uropatógenos.

En el caso de la ampicilina donde sus tasas de resistencia resultaron muy elevadas, la probabilidad que su utilización genere una complicación y/o se aumente la resistencia es alta.

8.0 RECOMENDACIONES

Los porcentajes de resistencia a los distintos antimicrobianos son elevados, factor que debe crear una alerta y generar la actualización de guías y la implementación de estrategias para el control de la resistencia.

Debe discutirse no solo la exclusión de algunos tratamientos, sino además los regímenes cortos de dosificación que han demostrado igual efectividad a pautas largas (8); para disminuir la probabilidad de aparición de reacciones adversas y costos.

En algunos estudios la utilización del TMP solo, ha resultado igual de efectivo que la asociación con SMX, disminuyendo la probabilidad de presentarse una RAM por sulfamidas (1, 8, 22). Debería evaluarse la posibilidad de tener esta alternativa en nuestro medio.

Se deben realizar estudios donde se tomen urocultivos a todos los pacientes con IVU y así lograr unas conclusiones más fieles.

Debe realizarse la evaluación de antimicrobianos como la nitrofurantoina para hallar sus perfiles de resistencia en nuestras instituciones y considerar su aplicabilidad.

8.0 BIBLIOGRAFIA

1. (SIGN) SIGN. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Edinburg2006.
2. Hooton Tm Fau - Scholes D, Scholes D Fau - Hughes JP, Hughes Jp Fau - Winter C, Winter C Fau - Roberts PL, Roberts PI Fau - Stapleton AE, Stapleton Ae Fau - Stergachis A, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. 19960815 DCOM- 19960815(0028-4793 (Print)).
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. 20020712 DCOM- 20020731(0002-9343 (Print)).
4. Foxman B Fau - Gillespie B, Gillespie B Fau - Koopman J, Koopman J Fau - Zhang L, Zhang L Fau - Palin K, Palin K Fau - Tallman P, Tallman P Fau - Marsh JV, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. 20000801 DCOM- 20000801(0002-9262 (Print)).
5. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 875-905.
6. Gupta K Fau - Sahm DF, Sahm Df Fau - Mayfield D, Mayfield D Fau - Stamm WE, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. 20010604 DCOM- 20010830(1058-4838 (Print)).
7. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. 20021220 DCOM- 20030723(0305-7453 (Print)).
8. Warren Jw Fau - Abrutyn E, Abrutyn E Fau - Hebel JR, Hebel Jr Fau - Johnson JR, Johnson Jr Fau - Schaeffer AJ, Schaeffer Aj Fau - Stamm WE, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). 19991216 DCOM- 19991216(1058-4838 (Print)).
9. Carmona de la Morena J AMF. Bacteriuria asintomática en la consulta de atención primaria. IT del Sistema Nacional de Salud [serial on the Internet]. 2008; 32(2-2008).

10. Hooton Tm Fau - Scholes D, Scholes D Fau - Gupta K, Gupta K Fau - Stapleton AE, Stapleton Ae Fau - Roberts PL, Roberts PI Fau - Stamm WE, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. 20050224 DCOM-20050301(1538-3598 (Electronic)).
11. Raz R Fau - Colodner R, Colodner R Fau - Kunin CM, Kunin CM. Who are you-*Staphylococcus saprophyticus*? 20050228 DCOM- 20060809(1537-6591 (Electronic)).
12. Scholes D Fau - Hooton TM, Hooton Tm Fau - Roberts PL, Roberts PI Fau - Gupta K, Gupta K Fau - Stapleton AE, Stapleton Ae Fau - Stamm WE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. 20050104 DCOM- 20050202(1539-3704 (Electronic)).
13. Pigrau C HJ, Cartón J, Pujol M. Infección urinaria. SEIMC [serial on the Internet]. 2004; IV.
14. Freedman Lr Fau - Phair JP, Phair Jp Fau - Seki M, Seki M Fau - Hamilton HB, Hamilton Hb Fau - Nefzger MD, Nefzger MD. The epidemiology of urinary tract infections in Hiroshima. 19650701 DCOM- 19961201(0044-0086 (Print)).
15. Nordenstam G Fau - Sundh V, Sundh V Fau - Lincoln K, Lincoln K Fau - Svanborg A, Svanborg A Fau - Eden CS, Eden CS. Bacteriuria in representative population samples of persons aged 72-79 years. 19900110 DCOM-19900110(0002-9262 (Print)).
16. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary Tract Infection in Male General Practice Patients: Uropathogens and Antibiotic Susceptibility. *Urology*. [Editorial Material]. 2010 Aug;76(2):336-40.
17. Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. 20030709 DCOM-20040310(0891-5520 (Print)).
18. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. 20021220 DCOM- 20030723(0305-7453 (Print)).
19. Bent S Fau - Nallamotheu BK, Nallamotheu Bk Fau - Simel DL, Simel DI Fau - Fihn SD, Fihn Sd Fau - Saint S, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? 20020521 DCOM- 20020604(0098-7484 (Print)).

20. Wilson MI Fau - Gaido L, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. 20040419 DCOM- 20040505(1537-6591 (Electronic)).
21. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. In: SALUD OMDL, editor. PERSPECTIVAS POLITICAS DE LA OMS SOBRE MEDICAMENTOS. GINEBRA: OMS; 2004.
22. Cistitis no complicada en la mujer guía de practica clinica [database on the Internet]2007. Available from: www.aeu.es
23. Infeccion urinaria en el adulto [database on the Internet]. boletin infac. 2004. Available from: www.euskadi.net/sanidad/cevime
24. Caicedo S, Meneses D, Joaqui G, Imbachí R, Mahe D, Ramirez E. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el hospital universitario san Jose de Popayán, Colombia entre enero y diciembre de 2008. Revista Colombiana De Urologia. 2009;XVIII(3):45 - 52.
25. Gómez C, Plata M, Sejnau J, Rico V, Clara L. Resistencia de la E.coli en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intra y extra-hospitalaria en la Fundación Santa Fe de Bogotá. Revista Colombiana De Urologia. 2009;XVIII(1):53 - 8.