

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y DIRECTRICES

Resumen de las presentaciones seleccionadas de la cumbre OM Pharma/Vifor Pharma URO-VAXOM® celebrada en Buenos Aires (Argentina) los días 26 y 27 de abril de 2014

Florian M.E. Wagenlehner,¹ Matteo Bassetti,² José Tirán-Saucedo,³
Kurt G. Naber⁴

1. Departamento de Urología, Urología Pediátrica y Andrología de la Universidad de Justus-Liebig, Giessen (Alemania)

2. Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Santa Maria Misericordia, Udine (Italia)

3. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Christus Muguerza Hospital General Conchita, Instituto Mexicano de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología, Monterrey (México)

4. Universidad Técnica de Múnich, Múnich (Alemania)

Divulgación: Los autores son consultores generales de la empresa OM/Vifor Pharma, Meyrin (Suiza).

Reconocimientos: Se ha recibido la ayuda de Ewen Legg de ApotheCom ScopeMedical.

Apoyo: Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Urol. 2014;(Suppl 3):3-14.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada por una beca independiente de OM/Vifor Pharma, ha reunido a expertos en urología y ginecología procedentes de Europa y Latinoamérica con el fin de conocer y debatir sobre el tratamiento más avanzado de pacientes con infecciones urinarias recurrentes (IUR). El congreso ha incluido conferencias plenarias, talleres y sesiones interactivas que han permitido a los congresistas y presentadores debatir sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

La aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos (RAB) es un factor crítico en la salud general y el bienestar. Debido a su prevalencia y al tratamiento empírico con antibióticos, la infección urinaria (IU) representa uno de los puntos clave en el frente de batalla en la lucha contra los organismos resistentes a los medicamentos. La comprensión de la prevalencia de los uropatógenos, su RAB y unas directrices eficaces basadas en estos conocimientos serán clave para combatir esta amenaza para la salud general.

LA APARICIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA RAB

El descubrimiento casual de Alexander Fleming en el año 1928 de la acción antibiótica de la penicilina, su aislamiento y su uso terapéutico marcó el principio de todo un proceso. Sin embargo, este proceso no cerraría el libro de las enfermedades infecciosas, tal y como afirmó de manera desafortunada el doctor William H. Stewart, director general de Sanidad de los Estados Unidos en la última mitad de los 60. Más bien, se ha tratado de

un proceso cíclico a través del cual los antibióticos, que antaño fueron merecidamente aclamados como medicamentos milagrosos, presentan resistencia a los antimicrobianos (RAM) y están tirando por la borda su propio milagro.¹ El empeoramiento de la eficacia de los antibióticos amenaza con un retorno a la situación médica de hace 50 años, cuando existían pocos agentes antibióticos, si acaso ninguno.²

Aparición y mecanismos de resistencia

La RAB se da cuando se produce un cambio en las bacterias de forma que reduzca o elimine la eficacia

de los medicamentos, los productos químicos u otros agentes creados para curar o prevenir infecciones.³ El proceso de la resistencia producida por los antibióticos comienza cuando la exposición de una población microbiana sensible a un antibiótico conduce a la selección de clones resistentes. A esto le sigue la expansión de estos clones que puede, a la vez, provocar un brote, una epidemia o una pandemia. El uso imprudente ocasionado por las prácticas libres de prescripción y la venta de medicamentos sin receta⁴ hace que el desarrollo de cepas resistentes sea mucho más probable. Una vez establecida, es posible que esta resistencia sea irreversible, haciendo necesario el uso de nuevos agentes antibióticos o estrategias de control.⁵ Pese a ello, el índice de aprobación de nuevos agentes por parte de la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los EE. UU. (FDA) se redujo en cerca de un 90 % entre 1983 y 2011, y solo se aprobaron dos nuevos agentes entre 2008 y 2011.⁶

Todas las clases principales de antibióticos están afectadas hoy en día por al menos un mecanismo de resistencia (Tabla 1). Existen tres clases principales de mecanismos a través de los cuales las bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos: modificación estructural del lugar donde actúa el antibiótico, lo que provoca una reducción en la fijación del antibiótico o la formación de una vía metabólica nueva que evita el metabolismo del antibiótico; una absorción alterada de los antibióticos que ocasiona una permeabilidad menor de la pared celular o un aumento en la salida; y la desactivación de los antibióticos mediante la adquisición de

genes que codifican las enzimas que desactivan los antibióticos. Uno de los mecanismos de resistencia más importantes para los uropatógenos es la producción de enzimas de betalactamasa. El proceso evolutivo que sucede en la producción y la modificación de betalactamasa también muestra la adaptación de los mecanismos de resistencia causada por la presión selectiva de generaciones sucesivas de antibióticos en la reproducción bacteriana.

Los antibióticos betalactámicos funcionan por la inhibición de la formación de la pared bacteriana y en 2003 comprendían el 65 % del mercado mundial de antibióticos.⁸ La introducción del primer antibiótico betalactámico, la penicilina (que actuaba en bacterias naturales), dio lugar a la expresión de la primera enzima betalactámica de tipo TEM de *Escherichia coli*, después de solo un año. La primera generación de betalactamasas producidas por *E. coli* (tipos TEM-1 y TEM-2) o *Klebsiella pneumoniae* (tipo SHV-1) fue contrarrestada por la administración de inhibidores de betalactamasa junto con antibióticos (p. ej., amoxicilina/ácido clavulánico) y por el uso de cefalosporinas, que son menos fáciles de hidrolizar por las betalactamasas. Una nueva presión selectiva llevó a la modificación de estas primeras betalactamasas, que dio como resultado betalactamasas de espectro extendido resistentes a los inhibidores de betalactamasa y a las cefalosporinas. Una selección impulsada por antibióticos posterior a la introducción de los carbapenemas seleccionó bacterias capaces de producir carbapenemasas (KPC) *Klebsiella pneumoniae* y metallo-betalactamasa (MBL).⁹

Tabla 1: Mecanismos de resistencia gramnegativos y sus consecuencias antibióticas.⁷

Macanismo	Antibióticos afectados
Pérdida de porinas	Carbapenemas (p. ej., imipenem)
Betalactamasas	Betalactámicos (incluidas carbapenemas para algunas betalactamasas)
Expresión aumentada de bombas de salida	Betalactámicos (p.ej. meropenem), fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas (p. ej., tigeciclina), cloranfenicol
Enzimas que modifican antibióticos	Aminoglucósidos y ciprofloxacina
Enzimas que modifican la zona a la que van dirigidos	Fluoroquinolonas
Mutación de las ribosomas	Tetraciclinas y aminoglucósidos
Derivación metabólica (uso de enzimas alternativas y desinhibidas)	Trimetoprima y sulfonamidas
Mutaciones de lipopolisacáridos	Polimixinas

Las tres clases principales de antibióticos usados para combatir las bacterias gramnegativas (cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenemas) seleccionan cepas muy resistentes de bacterias. La RAB supone en grave problema en los hospitales, donde estos patógenos son comunes. Algunas de las cepas más resistentes, como el resistente a múltiples fármacos (RMF) *Acinetobacter*, son seleccionadas por las tres clases, dejando pocas opciones a los médicos. Un estudio realizado en 2009 con medicamentos en fase de desarrollo demostró que ningún medicamento nuevo con un espectro gramnegativo puro alcanzó la fase II clínica y que no estaba en desarrollo ningún medicamento que tuviera como objetivo los organismos productores de carbapenemasas.¹⁰

La globalización de la RAB

Puede que la verdadera historia de la globalización a finales del siglo XX y principios del XXI no trate sobre las empresas multinacionales sino más bien sobre los patógenos RMF. La resistencia pasa entre las bacterias mediante transferencia de plásmidos, al igual que se transportan nuevas cepas por países y continentes, mediante viajeros que lo hacen de forma inconsciente. Dejando aparte la introducción con los viajes internacionales, el uso global de antibióticos también selecciona cepas resistentes de forma local. Las enterobacterias, una familia de bacterias gramnegativas importantes en las IU, se representan con la letra final "E" del acrónimo ESCAPE (especies de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*) de la American Society of Infectious Disease (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas), formadas por un grupo de patógenos resistentes a los antibióticos que causan la mayoría de infecciones nosocomiales.¹¹ Los datos procedentes de TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial: Evaluación de la Tigeciclina y Ensayo de la Vigilancia),¹³ un estudio multicéntrico de vigilancia global, demuestra la presencia de bacteria ESCAPE en todos los continentes.

Resistencia en Latinoamérica

Los datos latinoamericanos sobre uropatógenos comunes indican que más de un tercio (36,2%) de las muestras de *K. pneumoniae* expresan BLEA y cerca del 15% de las bacterias son resistentes incluso a las carbapenemas, haciendo que las polimixinas —un tipo de antibiótico que se ha contraindicado debido a que era tóxico para el hígado— sean el

único tratamiento viable.¹³ Los datos de 2005-2007 demostraron que más de un quinto de *E. coli* de Latinoamérica era productor de BLEA.¹⁴ Según un estudio brasileño del año 2006, el 57,1% de las bacterias positivas en BLEA también eran resistentes a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina) de segunda generación.¹⁵ Los datos sugieren que la tendencia de la resistencia de BLEA crece año tras año en la bacteria *E. coli* se refleja en otros patógenos que provocan IU como *Klebsiella* spp.¹⁶ Los datos referentes a Latinoamérica en conjunto demostraron que el 24,6% de *E. coli* productor de BLEA y de este, el 88,3% era resistente a las fluoroquinolonas.¹³ Dado el nivel de resistencia en Latinoamérica, el tratamiento empírico de las IU supone un desafío y las opciones de tratamientos orales (únicamente fluoroquinolonas) son muy limitadas.

Bacterias resistentes a las carbapenemas

Debido a la prevalencia de BLEA, los médicos se ven obligados a usar carbapenemas, que seleccionan, una vez más, cepas resistentes y conducen a la transmisión cruzada y la difusión de la resistencia. En Sudamérica, casi todas las cepas aisladas de *Acinetobacter* encontradas en hospitales son resistentes a las carbapenemas. Existen varias formas emergentes de carbapenemas: KPC en *Klebsiella* spp y otros entéricos; MBL (IMP y VIM) en *P. aeruginosa*; MBL (VIM y NDM) en entéricos; OXA-23/24/58 en *Acinetobacter* sp; y OXA-48 en *K. pneumoniae* y *E. coli*. Un estudio sobre bacteriemia KPC le atribuyó una mortalidad de entre el 13,3% (con politerapia) y el 57,8% (con monoterapia).¹⁷ Otros estudios han dado como resultado una tasa de mortalidad de alrededor de uno sobre tres.¹⁷⁻¹⁹ Puesto que probablemente la tasa de mortalidad bruta sea incluso mayor que los niveles que indican estos estudios, es evidente la amenaza que presentan los organismos resistentes a las carbapenemas. Las enterobacterias productoras de NDM-1, que aparecieron por primera vez en la India, se han propagado rápidamente al resto de continentes.²⁰ Un estudio del año 2010 descubrió que solo el 3% de las 37 cepas de *E. coli* sometidas a prueba en el Reino Unido y en dos sitios en la India, fueron susceptibles al meropenem.²¹ Posiblemente sea más preocupante la expresión de OXA-48 en *K. pneumoniae*, que aporta resistencia a la colistina, un antibiótico de polimixina, lo cual indica que esta cepa es resistente a todos los antibióticos que existen, no dejando más opción que utilizar una mezcla de varios antibióticos con una tasa de mortalidad entre el 60 y el 70%.

PREVALENCIA DE RAB EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS UROLÓGICAS

A la hora de examinar la resistencia de los uropatógenos, las cohortes de los pacientes se pueden dividir en IU contraídas en la comunidad/de pacientes ambulatorios y en asociadas a la atención sanitaria/contraídas en el hospital (por sus siglas en inglés, HAUTI). Sin embargo, es fundamental percibir las interferencias entre estas dos cohortes de pacientes, con 70-80% de IU RMF que llegan a la atención sanitaria desde la comunidad.

RAB en infecciones urinarias contraídas en la comunidad

Dado que las IU se tratan de forma empírica en la mayoría de los casos, no se puede exagerar la importancia de la comprensión de las variaciones regionales en los niveles de resistencia ni la prevalencia de la infección. Tres estudios relevantes sobre IU contraídas en la comunidad/cistitis no complicadas aportan información sobre este tema: el estudio ECO.SENS, sobre Europa y Canadá; el estudio NAUTIC, sobre EE. UU. y Canadá; y el estudio ARESC, sobre Europa y Brasil. Tal y como era de esperar, los datos obtenidos de los tres estudios demuestran que la bacteria *E. coli* provoca la mayoría de los casos de cistitis no complicada (77%, 58%, y 76% en los estudios ECO.SENS, NAUTICA y ARESC, respectivamente).²²⁻²⁶

En el estudio ARESC, en más del 4% de los casos no se vio implicado otro organismo de forma significativa.²⁶

La **Tabla 2** muestra datos del estudio ARESC sobre la prevalencia de la resistencia de *E. coli* a los antibióticos recetados normalmente en diez países. El consenso habitual es que no se puede recomendar como tratamiento empírico un antibiótico con más del 20 % de resistencia y existe otro consenso —aunque no esté realmente basado en pruebas— acerca de que no se deberían utilizar para tratamientos empíricos antibióticos con más del 10% de resistencia, los cuales se utilizan normalmente para tratar infecciones más graves como la pielonefritis. Centrándonos en Brasil, como nuestra única fuente de información de Latinoamérica en este ámbito, vemos que solo la fosfomicina, la meticilina y la nitrofurantoina se podrían utilizar de forma empírica tanto para cistitis no complicadas como para pielonefritis, aunque la fosfomicina, y la nitrofurantoina no son adecuadas para la pielonefritis. El trimetoprima/sulfametoxazole (TMP-SMX), que históricamente ha sido el tratamiento de referencia para la cistitis no complicada, presenta una incidencia mucho mayor de resistencia que el umbral empírico en Brasil, así como en la mayoría del resto de países investigados.²⁶ Por esta razón, el TMP-SMX ya no se incluye en las directrices internacionales para tratamiento de primera línea de cistitis no complicada.²⁷

Tabla 2: Modelos de sensibilidad de Escherichia coli (expresado en porcentaje) en diez países.²⁶

Antibiotic	E (515)	F (409)	D (243)	RUS (301)	I (239)	Br (374)	PL (90)	A (62)	NL (29)	H (52)
1. Fosfomicina	97.2	99.0	97.9	99.3	97.9	97.0	98.8	100	100	100
2. Meticilina	94.1	97.0	97.5	97.3	94.1	94.6	97.7	100	96.5	96.1
3. Nitrofurantoina	94.1	97.3	92.5	94.7	97.4	94.3	92.2	100	100	98.0
4. Ciprofloxacina	88.1	98.2	95.4	87.4	87.0	89.2	92.2	98.3	96.5	92.3
5. Ácido nalidíxico	73.5	93.6	90.5	82.7	73.6	75.4	84.4	91.9	93.1	67.3
6. Amoxiclav	77.3	90.9	88.8	83.0	71.9	79.8	85.5	93.5	82.8	51.9
7. Cefuroxima	75.3	89.2	91.3	83.4	78.2	74.5	77.7	77.4	89.6	75.0
8. TMP-SMX	66.2	87.7	74.0	69.4	71.1	54.4	80.0	70.9	79.3	59.6
9. Ampicilina	35.3	60.8	59.2	42.0	43.0	37.7	40.0	43.5	65.5	32.6

■ resistencia <10% ■ resistencia 10-20% ■ resistencia >20%

Amoxiclav: amoxicilina/ácido clavulánico; TMP-SMX: trimetoprima/sulfametoxazole.

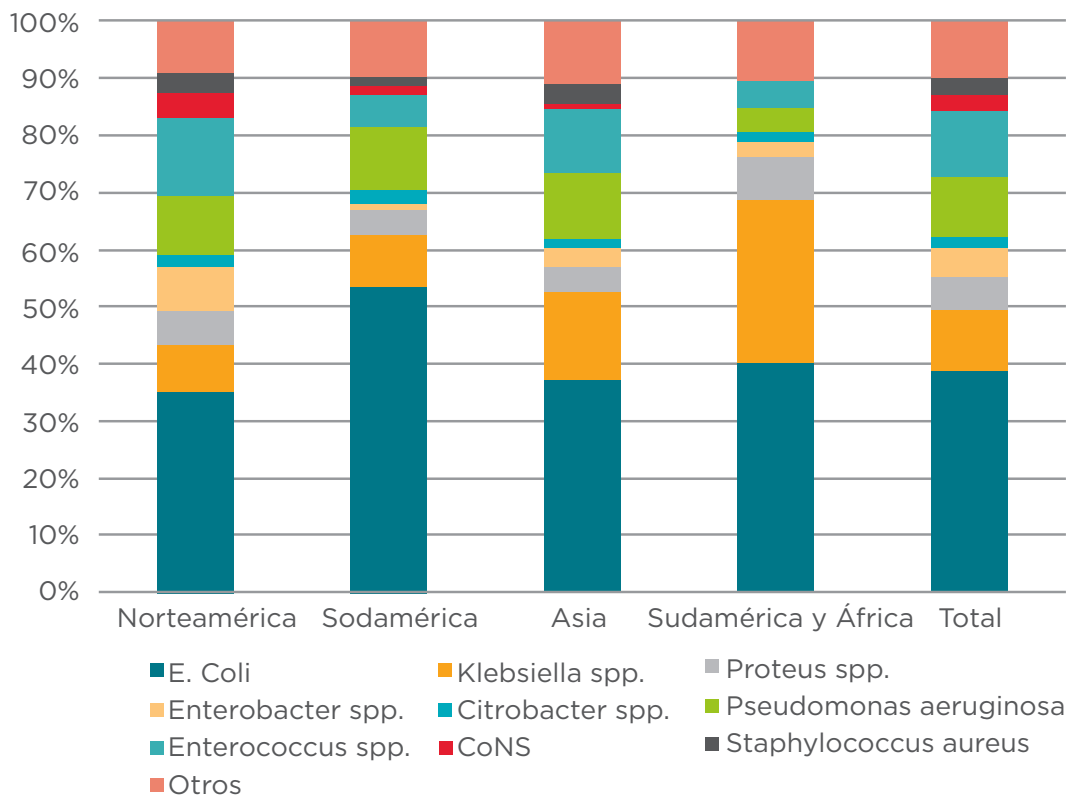


Figura 1: Espectro de uropatógenos en pacientes hospitalizados por cuestiones urológicas en porcentaje del total en las diferentes regiones geográficas.³⁰

CoNS: estafilococo coagulasa negativo.

Por lo que se refiere al espectro total de la RAM, los tres estudios normalmente son similares, teniendo los medicamentos clave para el tratamiento de cistitis no complicada como ampicilina y cotrimoxazol, índices de resistencia normalmente por encima del umbral del 20% para tratamientos empíricos.^{22,24,27} Por lo tanto, estos medicamentos importantes ya no se recomiendan para los tratamientos de primera línea de cistitis no complicadas. Los niveles de resistencia obtenidos, <20% en todos los estudios, sugieren que las fluoroquinolonas todavía representan el tratamiento viable de primera línea. Sin embargo, los altos índices de efectos secundarios han descartado incluso estos tratamientos relativamente eficaces de las directrices internacionales.²⁷ Tal y como se ha mencionado, la nitrofurantoina, la meticilina y la fosfomicina todavía presentan niveles de resistencia aceptables, a pesar de haberse utilizado mucho desde la década de los 70. Puede deberse a que se hayan utilizado exclusivamente para la cistitis no complicada,^{22,24,26} pero el modo de acción de la nitrofurantoina y el uso geográfico limitado de la meticilina también puede ser representativo.

RAB en las HAUTI

Se dispone de escasos datos sobre la cohorte de pacientes nosocomiales, únicamente se cuenta con un estudio, el Estudio de Prevalencia Global de Infecciones en Urología (por sus siglas en inglés, GPIU) basado en Internet, que se centra en las HAUTI. Sin embargo, el GPIU es una rica fuente de información. El estudio abarca una amplia zona geográfica, en la que se incluyen 56 países que han aportado datos entre 2003 y 2013. Aunque existen lagunas importantes como en los EE. UU., la aportación de datos ha sido particularmente relevante en Europa y Asia, así como en Sudamérica. La aportación de información comenzó en 2003 y el estudio se amplió con el fin de incluir estudios complementarios sobre profilaxis antibiótica, resección transuretral de la próstata, biopsia de la próstata e infecciones contraídas en quirófanos. De manera importante, existe un grupo de control desde 2008 para evaluar los factores de riesgo.^{28,29} La siguiente etapa importante de desarrollo será ampliar este estudio dentro del ámbito de la comunidad, para hacer posible una comprensión mejor de los índices de resistencia y

las interferencias mencionadas anteriormente entre cohortes nosocomiales y de la comunidad.

Dicho enfoque aportará más información útil sobre el tratamiento de IU y las recidivas de cistitis no complicada en la comunidad. Los datos para el GPIU se recogen cada año en un solo día en noviembre y los participantes son todos los pacientes que se encuentren en la planta a las 8:00 h. Se toman los datos de todos los participantes de manera retrospectiva hasta el ingreso y de manera prospectiva hasta el alta, de modo que se obtienen un rico conjunto de datos longitudinal. Entre 2003 y 2010, se realizaron pruebas a 19 756 pacientes, lo que concluyó en la consideración de 1866 pacientes con HAUTI (9,4%). Tal y como era de esperar de un entorno urológico nosocomial, la mayoría de la cohorte estaba representada por hombres (70,4%); siendo la media de edad del paciente $59,9 \pm 18,2$.³⁰

Prevalencia de las HAUTI

El estudio GPIU ha presentado algunas variaciones anuales en el índice general de las HAUTI (media aproximada del 11%, rango entre 8 y 14%), pero es aún más significativa la variación entre hospitales, con índices que varían entre el 7 y el 21%.³⁰ Los hospitales universitarios son los que tuvieron el índice más alto de HAUTI, cercano al 50%, a los que les seguían los hospitales clínicos y los de distritos respectivamente. Los valores tan altos encontrados en los hospitales universitarios se deben probablemente al aumento de la gravedad de la enfermedad tratada en este entorno. En comparación con los datos de la comunidad, otros patógenos además de *E. coli* (35%) influyen de manera representativa en las HAUTI. La prevalencia de HAUTI por *Pseudomonas* fue del 13 %, que probablemente se debía a la alta incidencia de infecciones, provocadas por estas especies, relacionadas con las sondas. El alto índice de infecciones por *Klebsiella* (10%) tiene una importancia particular dada la resistencia potencial, indicada anteriormente, de este organismo.¹⁶ Los enterococos grampositivos también constituían una proporción importante de las infecciones (9%).

Al observar los datos desde un punto de vista geográfico se aprecia la importancia de la información específica de las regiones. Las HAUTI variaron tanto por lo que respecta a la gravedad de la infección como por lo que respecta a la distribución de patógenos descubierta (Figura 1). Los casos de urosepsis fueron raros en Rusia y Hungría, mientras que hubo índices altos en Alemania y Turquía. Quizás,

esta variación se deba, al menos en parte, a las diferencias en las estructuras de atención sanitaria en el mundo. *E. coli* fue el patógeno dominante en las HAUTI contraídas en la mayoría de los países (Alemania, Hungría, Turquía, Italia, Grecia y Corea del Sur); mientras que en Rusia la *Klebsiella* fue la bacteria predominante.³⁰ Los índices globales de resistencia, es decir, el porcentaje de la resistencia de todas las cepas bacterianas uropatógenas aisladas de un sitio específico, dejan ver un escenario extremadamente preocupante —si no totalmente inesperado—, puesto que presentan resistencia a todos los antibióticos usados normalmente, excepto a las carbapenemas (entre el 30 y el 50%). La resistencia de *E. coli* a todos los antibióticos usados normalmente es alta, lo cual hace que solo las carbapenemas tengan una utilidad baja en el tratamiento empírico de infecciones graves. Es necesario destacar que hay niveles de resistencia al TMP-SMX superiores a la media en Sudamérica (Sudamérica, 80%; globalmente, 50%) y a la piperacilina/tazobactam (Sudamérica, 70%; globalmente, 22%).³⁰

Los índices de resistencia por entorno hospitalario reflejaron el escenario de la prevalencia, siendo los índices superiores en hospitales universitarios e inferiores en hospitales clínicos y de distritos, lo cual está relacionado una vez más con la gravedad de los casos tratados. Los índices del uso de antibióticos sugieren un retraso en los modelos de tratamiento según las pruebas. Se utilizaron fluoroquinolonas para tratar el 27% de las HAUTI, a pesar de los altos índices de resistencia (42 y 44% en hospitales universitarios y clínicos respectivamente) y del problema que presentan los efectos secundarios. Ya se están recetando carbapenemas en el 9 % de los casos, probablemente en casos de infecciones graves. Sin embargo, esta cifra es preocupante, ya que este tipo de antibióticos representa la única opción empírica para tratar HAUTI graves. Dado que el índice de urosepsis ha aumentado del 10% en 2003 al 25% en 2011, es bastante probable que aumente la necesidad de depender de las carbapenemas.³⁰

El espectro de las bacterias que provocan los 350 casos de urosepsis es parecido al encontrado generalmente en las HAUTI, siendo *E. coli* el causante del mayor número de infecciones resistentes (aproximadamente el 30%), seguido de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp. y *Proteus* spp. La resistencia a la ceftazidima, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacina fue $\geq 20\%$

en los cinco agentes infecciosos más comunes causantes de urosepsis (excepto la resistencia a piperacilina/tazobactam en el caso de las *Proteus* spp., >15%). RMF (no sensibilidad a al menos un agente en ≥ 3 categorías antibióticas) y resistencia extensa a fármacos (XDR) (no sensibilidad a >1 agente en todas las categorías antibióticas excepto en dos como máximo).³¹ Los índices fueron extremadamente elevados en este conjunto de datos. La RMF en las enterobacterias en su conjunto tenía una prevalencia del 51% y la XDR del 32%.³⁰ Los conocimientos sobre los factores de riesgo de la RMF y la XDR serán importantes para las próximas directrices. Una IU durante los 12 meses anteriores, una hospitalización durante los 6 meses anteriores, un tratamiento con antibióticos durante los 3 meses anteriores y una carga mayor de enfermedades según el Índice de Comorbilidad de Charlson, eran factores de predicción significativos de infección RMF. El único factor de predicción positivo de la XDR fue la nefrostomía.³⁰

Los datos anteriores dejan patente el desafío al que se enfrentan los urólogos, quienes, hasta ahora, han dependido de tratamientos empíricos con antibióticos para tratar a la mayoría de sus pacientes. Es importante que las directrices de tratamiento se adapten y sigan el ritmo del panorama cambiante de las enfermedades infecciosas. Una clara administración de antibióticos—enfoque multifactorial que tiene por objetivo optimizar el tratamiento con antibióticos y la curación— reduciendo los efectos secundarios de modo que se pueda prescindir de antibióticos, debe estar en el centro de estos desarrollos.

DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS: NECESIDAD INTERNACIONAL Y LOCAL

La relación entre la práctica actual de los médicos y las directrices puede ser compleja. Habrá quien las considere documentos invasivos que afectan las prácticas establecidas hace tiempo. Sin embargo, las limitaciones de tiempo de los médicos clínicos actuales, junto con las publicaciones que cambian constantemente, hacen que el documento de las directrices sea un recurso esencial para mantener las mejores prácticas clínicas. El tratamiento basado en hechos comprobados es la piedra angular de los cuidados efectivos en la medicina moderna y las directrices ofrecen la forma más eficiente de difundir los últimos conocimientos actualizados a los médicos clínicos de primera línea. No obstante,

existen numerosos retos en la creación y la puesta en práctica de las directrices a nivel local e internacional, aparte de estar al corriente de la información actualizada.

Desafíos de las directrices internacionales: definición y tratamientos de las infecciones urinarias

Dentro de la comunidad de médicos clínicos se tiende a considerar ciertas afecciones urológicas comunes, como la cistitis no complicada, fáciles de detectar y tratar. Hoy en día, se está reconociendo la necesidad de contar con diagnósticos a medida y tratamientos para grupos concretos de pacientes con cistitis no complicada.^{27,32} Las directrices alemanas diferencian entre seis categorías de pacientes sanos con cistitis no complicada: mujeres no embarazadas premenopáusicas (grupo estándar); mujeres embarazadas; mujeres posmenopáusicas; hombres jóvenes y pacientes con diabetes mellitus y un metabolismo glucémico estable.³² Las directrices internacionales de la Asociación Europea de Urología (AEU) están próximas, con cinco categorías reconocidas de cistitis no complicada.²⁷ Del mismo modo, el hecho de tratar a una población muy heterogénea de pacientes con IU más complejas con un solo enfoque no dará como resultado unos cuidados apropiados ni abordados correctamente. Es fundamental contar con una clasificación rápida del riesgo para facilitar la elección de un régimen de tratamiento adecuado. La puntuación con el baremo ORENUC de evaluación de los factores de riesgo del huésped puede permitir a los médicos evaluar rápidamente el riesgo potencial de pacientes con cistitis no complicada a padecer infecciones graves y a adaptar el nivel de agresión necesaria en el tratamiento: O: factor de riesgo desconocido; R: riesgo a padecer IUR pero sin riesgo a padecer resultados más graves; E: factores de riesgo extraurogenitales; N: enfermedades nefropáticas de relevancia; U: factores de riesgo con solución (transitorios); C: sonda urinaria externa permanente y factores de riesgo urológico no solucionados.³³

Factores del huésped y control de los síntomas

En el caso de las cistitis no complicadas en las que el paso hacia una IU grave es improbable, el objetivo primero del tratamiento debería ser abordar los síntomas del huésped en vez de erradicar el agente infeccioso. Recientemente, se ha elaborado un cuestionario sobre síntomas que cumplimentará el paciente para mejorar la evaluación de los síntomas de cistitis no complicada. El propósito de este

cuestionario no es solo evaluar los síntomas y su resolución mediante un tratamiento, sino también actuar como guía para el tratamiento empírico mediante la ayuda del diagnóstico diferencial. Las preguntas abordan la evaluación de los síntomas/el diagnóstico diferencial (es decir, para detectar una infección vaginal que esté causando la urodinia); la calidad de vida y una sección final de preguntas para abordar otras afecciones que podrían influir en la elección del tratamiento.³⁴ El reconocimiento de la prioridad de controlar los síntomas en la cistitis no complicada probablemente sea un factor clave en las próximas directrices.

Directrices de tratamiento

Cistitis no complicada

Según las directrices actuales de la AEU, todavía se recomienda el uso de antibióticos para tratar la cistitis no complicada en mujeres sanas. El objetivo del tratamiento con antibióticos es la reducción rápida de los síntomas clínicos y de la morbilidad. Las pruebas demuestran que los tratamientos a corto plazo son igual de eficaces que los tratamientos a largo plazo. Los tratamientos con fosfomicina-trometamol (1 día), pivmecilina (3-5-7 días) y nitrofurantoina (5-7 días) son los más recomendados debido a su uso exclusivo en casos de IU no complicadas y la consiguiente reducción de los efectos secundarios dando lugar a la resistencia. Los tratamientos de primera línea recomendados anteriormente, como TMP-SMX (3 días), trimetoprima (5-7 días) y fluoroquinolona (3 días) ya no son tratamientos empíricos de primera línea recomendados debido a los niveles de resistencia y a los efectos secundarios.²⁷

Según los datos los tratamientos a corto plazo son igual de eficaces en las mujeres posmenopáusicas. Por otro lado, no se encontraron resultados en pacientes con cistitis no complicada que seguían tratamientos de ciprofloxacina de 3 o 7 días.³⁵ Se debe tener cuidado con la toma de antibióticos durante el embarazo. El uso de TMP-SMX está contraindicado en el primer trimestre del embarazo debido a los efectos del antifolato (trimetoprima) y tras 32 semanas debido al riesgo de contraer hiperbilirrubinemia causada por el desplazamiento de la bilirrubina desde la albúmina (sulfamonometoxina). La nitrofurantoina debe utilizarse con cuidado en el último trimestre (recomendación de la FDA).³⁶ En un estudio piloto del tratamiento con ibuprofeno en comparación con la ciprofloxacina, se confirmó que el ibuprofeno era

no inferior para el tratamiento de IU sintomáticas no complicadas. La resolución de los síntomas del día 7 fue del 75% con ibuprofeno y del 60,6% con ciprofloxacina ($p=0,306$).³⁷ Se necesitan más datos y se están llevando a cabo varios ensayos (ClinicalTrials.gov). Probablemente se incluya el uso de antiinflamatorios para tratar cistitis no complicadas en las directrices en los próximos años.

Bacteriuria asintomática (BAS)

La BAS es una afección diferente de la cistitis y no debe tratarse en mujeres sanas no embarazadas. Se ha detectado que el tratamiento de mujeres jóvenes sanas aumenta las probabilidades de darse una recidiva.³⁸ Entre las excepciones se encuentran los embarazos, cuando se garantiza el tratamiento con antibióticos debido al alto riesgo de convertirse en una IU grave. También se indica el tratamiento a pacientes que van a someterse a una cirugía urológica, debido al riesgo existente de que la intervención deje que los uropatógenos pasen a la circulación.²⁷ Sin embargo, en los casos en que los pacientes presentan afecciones complicadas como lesión en la médula espinal, diabetes mellitus y sondaje, no se han encontrado beneficios al tratar la BAS.^{39,40}

IUR

En el caso de la IUR (definida en las directrices de la AEU como al menos dos casos comprobados en 6 meses o tres en un año), las directrices de la AEU recomiendan profilaxis (Figura 2), cambio en la conducta, seguidos de una profilaxis alternativa no antibiótica y, prevención con antibióticos como último recurso, cuando el resto de medidas alternativas no hayan surtido efecto.²⁷ En el caso de muchas mujeres, el cambio en la conducta será insostenible o ineficaz. Además de reducir la carga de la enfermedad, los efectos de poder prescindir de antibióticos de la profilaxis no antibiótica reducen la probabilidad de desarrollar resistencia, evita los efectos secundarios de los antibióticos, protege la microbiota del huésped y reduce el riesgo de padecer otras infecciones rompiendo el círculo vicioso de los antibióticos.

La mayoría de las medidas preventivas no antibióticas evaluadas en las directrices actuales de la AEU presentan un nivel bajo de hechos indicativos y, por lo tanto, el grado de recomendación C: estrógenos tópicos (mujeres posmenopáusicas); lactobacilos orales e intravaginales (excepto los *Lactobacillus crispatus* [grado B]); arándanos (varias

formulaciones) e inmunoprofilaxis en inyección. La excepción es el inmunoestimulante oral OM-89 con un grado de recomendación B y pruebas de ensayos controlados aleatorios y metaanálisis (nivel de pruebas 1a). También recomiendan esta profilaxis inmunoactiva otras directrices actuales como las de Rusia, México y Brasil.^{27,41}

Directrices de Latinoamérica

La ausencia de una recogida regular de datos sistemáticos supone un reto para las directrices locales debido a que se desconocen los niveles locales de la RAB, necesarios para aconsejar sobre un tratamiento empírico adecuado. Este problema se hace patente en Latinoamérica, donde las directrices carecen de unos fundamentos sólidos de medicina basada en pruebas, debido a la escasa recogida de datos dentro de la región. En la actualidad, solo tres países de la región han publicado directrices clínicas que versen sobre las IU: Brasil, Colombia y México.

Infecciones urinarias en México: epidemiología y directrices

El Instituto Mexicano de la Seguridad Social informó de que las IU se encuentran entre las diez causas principales de consulta de medicina familiar entre 2003 y 2008. Dentro del grupo de edad entre 25 y 44 años, la incidencia fue de aproximadamente el 6% en el año 2008, y se piensa que un alto índice se asocia a las prácticas sexuales o, quizás, al uso de jabones vaginales que afectan la flora. De los datos anteriores se desprende que la IUR es un problema de salud pública significativo en México.⁴²⁻⁴⁴ Las directrices mexicanas recomiendan el tratamiento

con antibióticos de mujeres que presenten indicios y síntomas de IU inferior no complicada sin probabilidad de presentar bacteriuria de otra fuente. Los tratamientos de corta duración son una recomendación fundamental. Las directrices no recomiendan el uso de ácido ascórbico u otros agentes acidificantes de la orina como un complemento al tratamiento de la IU inferior no complicada, debido a los escasos indicios de eficacia. No se requiere la observación de pacientes que respondan correctamente al tratamiento. Se recomienda un tratamiento complementario de alivio del dolor con fenazopiridina durante las primeras 48 horas (100 mg cada 8 horas) para los pacientes con urodinia considerable.⁴⁵

En México la *E. coli* presenta altos índices de resistencia al TMP- SMX y, como alternativa, se recomienda una sola dosis de fosfomicina. Al igual que en las directrices internacionales, las fluoroquinolonas ya no se aconsejan como tratamiento de primera línea para IU no complicadas, debido a los numerosos efectos secundarios. Además, por norma general, no se recomiendan las fluoroquinolonas a pacientes menores de 21 años para evitar efectos negativos en los cartílagos durante el crecimiento. Se desaconseja la realización de pruebas para descartar anomalías estructurales en los casos de recidiva, pero se debe tener cuidado para identificar y reducir los factores de riesgo del paciente. En algunos casos, se aconseja realizar cultivos de orina para saber si se está ante un caso de recidiva o de reinfección. Cuando se trata de una reinfección, se debe administrar profilaxis además del tratamiento ya iniciado por el paciente.

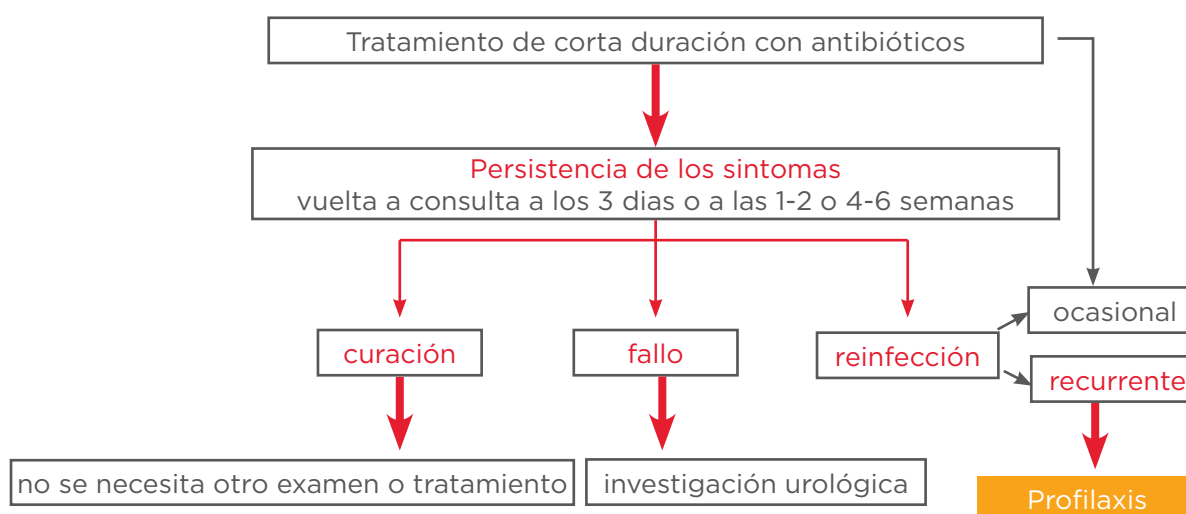


Figura 2: Algoritmo de tratamiento de infección urinaria recurrente.²⁷

El diagnóstico por imagen solo se recomienda a pacientes que: 1) no respondan correctamente al tratamiento; 2) presenten factores de riesgo de anomalías estructurales del tracto urinario o 3) otros indicios que apunten a afecciones subyacentes como litiasis urinaria o hematuria.

Recientemente, la Asociación Mexicana de Especialistas en Obstetricia y Ginecología ha llevado a cabo una revisión bibliográfica que incluía numerosos estudios sobre IU padecidas por mujeres mexicanas desde 2005 a 2010. Las pruebas recopiladas fueron evaluadas para elaborar recomendaciones para el tratamiento y la prevención de la IUR. Se recomienda nitrofurantoina y fosfomicina para tratar infecciones graves. No obstante, se debe elegir un antibiótico u otro según los modelos de resistencia locales o regionales. Las directrices aconsejan realizar cultivos de orina para determinar la sensibilidad bacteriana de pacientes con recidiva o reinfección antes de comenzar el tratamiento. También se recomienda el uso de profilaxis en este grupo de pacientes. El uso de OM-89 supone la única medida preventiva no antibiótica recomendada para reducir la incidencia de IUR (grado de recomendación B).⁴⁶

Las publicaciones y los resúmenes recientes que evalúan la resistencia bacteriana en la Ciudad de México en 2006 y en Monterrey entre 2002 y 2005 demuestran que la resistencia a las fluoroquinolonas y al TMP-SMX ya está superando el 46%. Estos datos recientes desaconsejan su uso en línea con los datos internacionales mencionados anteriormente, pero se recomienda su evaluación individual o caso por caso.⁴⁷⁻⁴⁹ Según una revisión reciente de los casos de 2007 a 2012 de la zona de Monterrey, había una resistencia persistente del 47% a las fluoroquinolonas y una resistencia del 60% al TMP-SMX, hecho que fortalece más la interrupción de su administración a pacientes regulares.⁵⁰

Directrices brasileñas

Estas directrices recomiendan antibióticos de baja dosis para como medida preventiva de la IUR: nitrofurantoina (50-100 mg); TMP-SMX (400 mg); norfloxacin (200-400 mg); ciprofloxacina (250 mg); o ácido pipemídico (400 mg). No obstante, también admiten el problema de la resistencia y los efectos negativos para la flora bacteriana normal. Las pruebas *in vitro* de proantocianidinas de tipo A en arándanos dejan evidencia de la reducción de la adherencia bacteriana (80%) según unos estudios

realizados en la década de los 80. Sin embargo, se insinúa que la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento a largo plazo son un obstáculo para la viabilidad de la profilaxis de arándanos. Las directrices brasileñas también aconsejan el uso del inmunostimulante OM-89 debido a las pruebas preclínicas de reducción de los edemas, la infiltración de leucocitos y la hemorragia del uroepitelio en la cistitis provocada por lipopolisacáridos en modelos animales. La dosis recomendada es una cápsula al día durante tres meses. Según los estudios realizados, esta dosis reduce la recidiva, la bacteriuria urodinia y la piuria. El OM-89 se vende en Brasil en cápsula de 6,0 mg de lizado bacteriano liofilizado.

Directrices colombianas

En Colombia, las directrices se centran en la IU asociada al sondaje y al control de las infecciones nosocomiales. Aconsejan que, a menos que haya indicaciones clínicas, no se indica el uso rutinario de antibióticos sistemáticos a pacientes que necesiten una sonda durante un periodo corto o largo. No se menciona en ninguna sección el tratamiento de profilaxis de antibióticos.

CONCLUSIÓN

La resistencia a los antibióticos sigue creciendo en todo el mundo y el desarrollo de antibióticos no sigue el ritmo de la aparición de las cepas de RMF y XDR. Los índices de resistencia de los organismos uropatógenos son tan altos que llegan a preocupar y las opciones de tratamientos empíricos de infecciones graves son demasiado limitadas en la actualidad. La asunción de este problema queda patente en las directrices internacionales, sin embargo, las directrices locales, y, de forma crucial, las prácticas de prescripción de primera línea parece que no están cambiando con la suficiente urgencia. El conocimiento local de los índices de resistencia es clave y el estudio GPIU apunta hacia un posible paso más que permita a los médicos y epidemiólogos acceder a datos actualizados sobre índices de resistencia en hospitales y, probablemente en un futuro cercano, en la comunidad. Se ha reconocido la importancia de la profilaxis en las IUR con alternativas a los antibióticos y debería incluirse en las directrices. Aunque se ha recalcado la importancia de las directrices en este artículo, deben considerarse únicamente una guía y no deben eclipsar el juicio de los médicos ni a las personas que necesiten tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy SB (ed.), *The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle* (1992), New York: Plenum Press.
2. MacKenzie FM et al. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(11):938-54.
3. Sharfstein JM. Preservation of Antibiotics For Medical Treatment Act of 2009. FDA. 13 July, 2009. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm171715.htm>. Accessed: May 2014.
4. Plachouras D et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro Surveill.* 2010;15(7). pii: 19488.
5. Hamilton-Miller JM. Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(3):209-12.
6. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 5:S397-428.
7. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1804-13.
8. Elander RP. Industrial production of beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2003;61(5-6):385-92.
9. Burgess DS, Rapp RP. Bugs versus drugs: addressing the pharmacist's challenge. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(9 Suppl 2):S4-15.
10. Boucher HW et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12.
11. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-81.
12. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):992-3.
13. T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial). Available from: <http://www.testsurveillance.com/>. Accessed: May 2014.
14. Hawser SP et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(6):585-8.
15. Rossi F et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):205-10.
16. Moet GJ et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(1):7-13.
17. Qureshi ZA et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2108-13.
18. Bergamasco MD et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):198-205.
19. Marchaim D et al. Outcomes and genetic relatedness of carbapenem-resistant enterobacteriaceae at Detroit medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(9):861-71.
20. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(4):291-5.
21. Kumarasamy KK et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):597-602.
22. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.
23. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO•SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):45-51.
24. Zhanel GG et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(6):468-75.
25. Zhanel GG et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1430-7.
26. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1164-75.
27. Grabe M et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2014. www.uroweb.org.
28. Bjerklund Johansen TE et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol.* 2007;51(4):1100-11.
29. Johansen TE et al. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:S91-107.
30. Tandogdu Z et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol.* 2014;32(3):791-801.
31. Magiorakos AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
32. Wagenlehner FM et al. Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults. *Chemother J.* 2011;20:158-68.
33. Bjerklund Johansen TE et al, "16.1. Critical Review Of Current Definitions Of Urinary Tract Infections And Proposal Of An EAU/ESIU Classification System," Naber KG et al. (eds.), *Urogenital infections (2010) 1st edition*, European Association of Urology/International Consultation on Urological Disease: Arnhem, the Netherlands.
34. Alidjanov JF et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92(2):230-6.
35. Vogel T et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ.* 2004;170(4):469-73.
36. Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ.* 2011;183(16):1851-8.
37. Bleidorn J et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* 2010;8:30.

38. Cai T et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-7.
39. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(1):49-53.
40. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1:S42-8.
41. Perepanova TS et al. [Choice of antibacterial drugs in urinary infection]. *Urologija*. 2012;(2):4-8.
42. Ministry of Health. [National Epidemiological Surveillance System. Epidemiological overview of urinary tract infections in Mexico 2003-2008]. *Epidemiológica*. 2009;26(51):1-27.
43. Ministry of Health. Epidemiology. Available from: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2009/sem52/pdf/edit5209.pdf>. Accessed: May 2014.
44. Fontes LRD. Ministry of Health. Vice Ministry of Innovation and Quality. National Center for Health Technology Excellence. 2013. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>. Accessed: May 2014.
45. Clinical Practice Guideline: Prevention, diagnosis and treatment of urinary infection associated with indwelling catheter in women. Mexico: Ministry of Health. 2010:1-55. Master Books Clinical Practice Guidelines: IMSS-472-11. Diagnosis and treatment of acute infection, uncomplicated urinary tract women. Mexico: Ministry of Health. 2009.
46. Del Pilar Velázquez M; Mexican College of Obstetrics and Gynecology Specialists. [Clinical practice guidelines. Recurrent infection of the urinary tract in women. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia]. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(5):S437-59.
47. Arredondo G et al. Etiology and treatment of urinary tract infections in children. *Rev Enf Inf Ped*. 2006;19(78):1-8.
48. Arredondo-García JL et al. Resistance of uropathogenic bacteria to first-line antibiotics in Mexico city: a multicenter susceptibility analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2007;68(2):120-6.
49. Tirán J, Gutiérrez G. Increased UTI in a 4 year period in Monterrey, México. Review of 3698 cases. Oral Presentation and Poster. IIDSOG Annual Meeting, Alexandria, Virginia, USA. 2006.
50. Alfonso Godínez J, Tiran J. Prevalent bacterial resistance in urinary tract infections in the Monterrey city area. 2012. (In press).