

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS POR MICROORGANISMOS MULTIDROGORRESISTENTES EN HOMBRES OPERADOS POR ESTENOSIS DE URETRA, REPERCUSIONES CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN UROLOGÍA PRESENTA: DR. JAVIER UGALDE ZINK

ASESOR DE TESIS:

DR. RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA MÉDICOS ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL INCMNSZ



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2012





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<u>Infecciones de las vías urinarias por microorganismos multidrogorresistentes en hombres operados por estenosis de uretra, repercusiones clínicas y factores asociados</u>

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez Director de Enseñanza

Dr. Guillermo Feria Bernal Jefe del Departamento de Urología

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina Médico Adscrito al Servicio de Urología del INCMNSZ Asesor de Tesis

México D.F. Agosto 2012.

A MIS PROFESORES Y COMPAÑEROS DE UROLOGIA. LOS PRIMEROS POR SUS ENSEÑANZAS Y PACIENCIA DURANTE TODA MI PREPARACIÓN, A LOS SEGUNDOS POR TODAS LAS INOLVIDABLES EXPERIENCIAS COMPARTIDAS EN EL CAMINO

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	8
PACIENTES Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la estenosis de uretra en el hombre es difícil de estimar pero estudios recientes indican que continua siendo una patología frecuente con una incidencia cercana al 1% a los 65 años y que aumenta con la edad^{1,3}. En la actualidad existen varias formas de reparación que dependen principalmente de la longitud y localización de las estenosis, asociadas a adecuadas tasas de éxito y baja morbilidad¹. La uretrotomía interna (UTI) y la dilatación uretral se han asociado a baja tasa de éxito a largo plazo y con frecuencia de complicaciones significativas (hasta del 27% en algunas series²). La cirugía reconstructiva de uretra ha demostrado ser la mejor opción de tratamiento en la mayoría de los pacientes con resultados satisfactorios a largo plazo³ y mejor que las otras alternativas de tratamiento⁴. Las infecciones de las vías urinarias (IVUs) se asocian frecuentemente a las estenosis de uretra en el hombre^{5,6} con un impacto económico importante⁷ y agregando mayor morbilidad a la enfermedad⁸. En los últimos años han aparecido microorganismos con mayor resistencia a los antibióticos habitualmente utilizados⁹ en las IVUs^{10,11,12}, incluyendo las cepas con espectro extendido para Beta lactamasas¹³. En pacientes con estenosis uretral las infecciones con agentes multidrogorresistentes han aumentado y han obligado a un manejo con antibióticos de amplio espectro aumentando los costos en su manejo y requiriendo de tratamiento intrahospitalario en muchas ocasiones.

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de las vías urinarias por agentes multidrogorresistentes en los pacientes con estenosis uretral son una complicación cada vez más frecuente y agregan mayor morbilidad a la enfermedad con un impacto económico importante.

OBJETIVOS

Primarios

Analizar la prevalencia de infecciones de las vías urinarias en un grupo de pacientes sometidos a uretroplastías por estenosis uretral en nuestro hospital.

Determinar la sensibilidad a los antibióticos y la presencia de bacterias multidrogorresistentes (MDR), así como de *Escherichia coli* con Beta lactamasas con espectro extendido (BLEE).

Secundarios

Analizar los posibles factores de riesgo para la aparición de IVUs MDR en el postoperatorio.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo longitudinal en un hospital de referencia en México.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes a los que se realizó uretroplastía por estenosis de uretra de enero de 1999 a junio del 2011 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de estenosis de uretra documentada por cistouretrografía (CUG) y que fueron refractarios a tratamiento conservador (uretrotomía interna y dilataciones uretrales). Se excluyeron a todos los pacientes que no contaron con expedientes completos y pérdida en el seguimiento del paciente. Se determinó la presencia de infecciones de las vías urinarias cuando el paciente tenía dos de las siguientes manifestaciones clínicas: fiebre (≥ 38.0°C), disuria, urgencia, hematuria y dolor en flanco con un urocultivo positivo (> 10⁵ UFC/mL). En caso de existir un catéter urinario se tomó la muestra del puerto. La sensibilidad a los antibióticos fue determinada por medios selectivos utilizando el sistema Vitek2 (bioMeriux), la producción de BLEE fue determinada por la prueba de difusión de doble disco usando ceftazidima/cefotaximaclavulanato. Se consideró a una infección multidrogorresistente (MDR) cuando se encontraba resistencia a por lo menos 3 de los siguientes antibióticos: nitrofurantoína, trimetroprim sulfametoxazol (TMP/SMX), amoxicilina-clavulanato (A/C), ciprofloxacino o cefalozina. A todos los pacientes se les realizó un urocultivo (UC) preoperatorio y se determinaron sensibilidades a antibióticos, en cuatro pacientes no se contaba con estudio de sensibilidades y no fueron incluídos para su análisis. Los factores de riesgo analizados para la presencia de IVUs MDR posteriores a la cirugía fueron: presencia de infecciones urinarias en el preoperatorio, urocultivo previo a la cirugía con crecimiento, presencia de cistostomía, uretrotomías previas (UTIs) a la reparación, tipo de cirugía, longitud de estenosis, presencia de reestenosis y diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Se incluyeron 43 pacientes con un número total de 49 cirugías. El tipo de reparación utilizada fue por decisión del cirujano responsable y de acuerdo a las características de la estenosis de la siguiente manera: anastomosis terminoterminal 20, uretroplastía con colgajo de prepucio 11, uso de mucosa oral 9, urostomía perineal 4, reparación combinada 2, fallida 2 y liberación de adherencia únicamente en un caso. Se llevo a cabo CUG o cistoscopia ante la sospecha de reestenosis (presencia de síntomas urinarios de vaciamiento). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (Versión 13.0). Se utilizaron medidas de dispersión descriptiva y se realizó un análisis univariado con regresión lineal y multivariado.

RESULTADOS

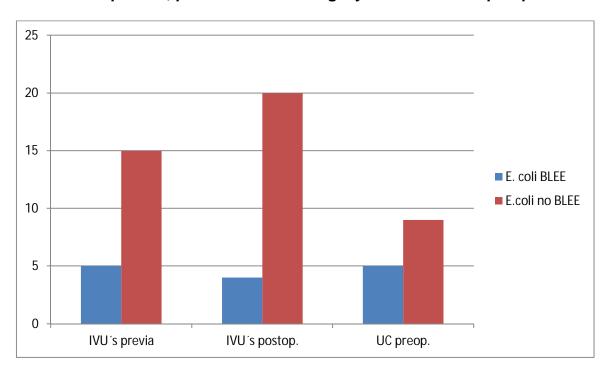
La edad promedio de los pacientes fue de 62 años (24 - 86 años). En 41 pacientes la causa de la estenosis fue traumática (95%), las localizaciones más frecuentes fueron la uretra bulbar 16 (32.6%), peniana 15 (30.3%) y bulbarpeniana 11 (22.4%). La longitud promedio de las estenosis fue de 2.6 cm y en 15 pacientes hubo reestenosis en un seguimiento promedio de 26 meses (1 - 135 meses), en 5 de éstos pacientes se llevo a cabo una nueva reconstrucción. En más de la mitad de los pacientes había una cistostomía al momento de la cirugía (51.1%), 10 pacientes (23.2%) tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus y en 32 (74.4%) había antecedente de UTIs previas. Las IVUs previas a la cirugía de uretra se presentaron en 27 pacientes (62.8%), en 4 de éstos pacientes no se encontró el UC con las sensibilidades a los antibióticos. Un total de 20 pacientes (46.5%) tuvieron IVU's posteriores a la cirugía y en el 48.8% hubo crecimiento en el UC previo a la cirugía que fue manejado con antibiótico dependiendo de su sensibilidad. En la tabla 1 se muestran los gérmenes identificados por UC y su prevalencia.

Tabla 1. Microorganismos aislados en las infecciones preoperatorias y posteriores a la cirugía, así como en el urocultivo previo a la cirugía

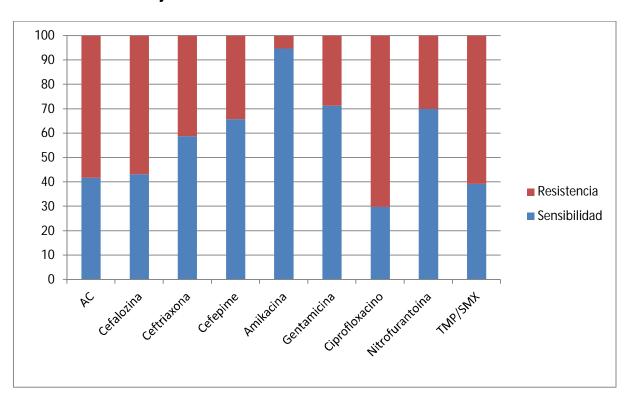
Tipo	IVU Pre	IVU Post	UC Pre	Total		%
E. Coli	20	24	14		58	51.20%
Enterococcus faecali	6	5	2		13	11.60%
Pseudomonas aeruginosa	0	2	4		6	5.40%
Klebsiella pneumoniae	2	2	1		5	4.50%
Klebsiella oxytoca	1	0	0		1	
Klebsiella ozaenae	0	1	0		1	
Staphylococcus aureus	2	1	1		4	3.60%
Proteus mirabilis	0	3	0		3	2.70%
Proteus vulgaris	1	0	0		1	
Enterococcus faecium	1	1	1		3	2.70%
Morganella morganii	0	3	0		3	2.70%
Serratia marcescens	1	0	2		3	2.70%
Citrobacter freundii Staphylococcus	1	1	0		2	
epidermidis	0	2	0		2	
Burkholderia cepacia	0	1	0		1	
Micobacterium tuberculosis	1	1	0		2	
Streptococo agalactiae	0	0	1		1	
Acineter Iwoffi	1	0	0		1	
Enterobacter cloacae	1	0	0		1	
Corynebacterium	0	1	0		1	
Total	38	48	26		112	

El microorganismo más frecuentemente aislado fue E. coli (51.2%) seguido por *Enterococcus faecalis* (11.6%), y en 8 pacientes (18.6%) se aisló E. coli BLEE. En la gráfica 1, se muestra la distribución de los cultivos con crecimiento para *E. coli* BLEE. Hubo 2 casos de tuberculosis documentada por cultivo para micobacterias. En 15 urocultivos hubo aislamientos de más de una bacteria.

Gráfica 1. Pacientes con crecimiento de *Escherichia coli BLEE* y no BLEE en los las IVUs previas, posteriores a la cirugía y los urocultivos preoperatorios



Las sensibilidades a los antibióticos se presentan en la gráfica 2. La sensibilidad a TMP/SMX fue de 39.3%, nitrofurantoína 70%, ciprofloxacino 29.8%, cefalozina 43.2%, ceftriaxona 58.8%, cefepime 65.8%, A/C 41.7%, gentamicina 71.2%, y amikacina 94.7% de las bacterias aisladas. Excepto en un caso (*Pseudomonas aeruginosa* sensible a gentamicina), todos los gérmenes fueron sensibles a ertapenem y todas las infecciones por enterococos/estafilococos fueron sensibles a vancomicina. En la mitad de los pacientes se documentó un microorganismo MDR y del total de infecciones 41.7% fueron MDR; 36.8% de las IVUs preoperatorias, 43.6% de las IVUs posteriores a la cirugía y en 46.2% de los UC preoperatorios se identificó una bacteria MDR.



Gráfica 2. Porcentaje de sensibilidad a distintos antibióticos

El resultado del análisis estadístico en donde se establece la asociación de factores de riesgo para la aparición de infecciones MDR se muestra en la tabla 2. La presencia de IVU previas y la reestenosis se asoció a la aparición de infecciones por microorganismos MDR de manera significativa (p=0.014, y < 0.001. respectivamente), así como el crecimiento de gérmenes multidrogorresistentes en el preoperatorio con infecciones por ese mismo tipo de agentes (p= 0.009). La infección por E. Coli BLEE en el preoperatorio y el crecimiento de bacterias MDR en el UC preoperatorio se asoció a la aparición de IVUs por ese mismo microorganismo posteriores a la cirugía (p=0.015 y p=0.012), datos no mostrados en la tabla. En el análisis multivariado no hubo correlación significativa.

Tabla 2. Análisis univariado para la presencia de IVU´s MDR en el postoperatorio

	p	OR
UC preop.	.053	0.313
Tipo de Qx	.132	0.233
Longitud de estenosis	.464	0.121
IVU previa	.014	0.372
UTI previa	.48	0.111
Reestenosis	.0001	0.524
Cistostomía	.053	0.297
DM	.079	0.271
UC preop. MDR	.009	0.394

DISCUSIÓN

La asociación de IVUs con la estenosis de uretra es frecuente⁴ y su presentación como manifestación inicial puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes^{1,8} y como complicación posterior a la cirugía en un aproximado de 5% en varias series^{2,14,15}. Los elevados costos asociados a la morbilidad de la estenosis uretral. incluídas las IVUs e incontinencia urinaria, se han reportado hasta en \$200 millones en EUA³. La aparición de IVUs resistentes a antibióticos como quinolonas o TMP/SMX^{9,10} e incluso con bacterias con espectro extendido a Beta lactamasas¹¹ han complicado su manejo. En el presente trabajo se reporta la presencia de 62.8% de IVUs previas a la reconstrucción y 46.5% posteriores a la cirugía. La frecuencia de infecciones posteriores a las uretroplastías es mayor que en otras series. La estasis urinaria con reflujo retrógrado de orina con la micción puede ser la fisiopatología detrás de las infecciones. Ésto se puede deber a la presencia de un mayor número de reestenosis (15 pacientes, 34.8%) en comparación con otros estudios ^{2,5,13} en pacientes con una longitud de estenosis mayor a 2 cm antes de la reconstrucción en promedio. En el análisis estadístico el tipo de cirugía y la longitud de la estenosis no fueron factores predictores de infecciones MDR, aún más la presencia de un catéter urinario (cistostomía) o manipulaciones previas (UTI) tampoco se asociaron a dicho desenlace como lo reportado en la literatura¹⁶. Sin embargo la presencia de reestenosis se asoció significativamente a la presencia de IVUs MDR.

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. Coli* (51.2%) seguido por *Enterococcus faecalis* (11.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.4%) y *Klebsiella*

pneumoniae (4.5%), lo que coincide con la mayoría de la literatura^{7,17}. De las infecciones 41.7% fueron MDR y resulta alarmante que antibióticos frecuentemente utilizados para IVUs como TMP/SMX, amoxicilina-clavulanato (A/C) y ciprofloxacino tengan < 50% de sensibilidad. Aún más, agentes como la cefalosporinas (cefalozina/ceftriaxona/cefepime) nitrofurantoína sensibilidades ≤ 70% y sólo la amikacina y el ertapenem tienen una sensibilidad > 94%. Dichos hallazgos y la asociación estadísticamente significativa entre IVUs previas (más de la mitad en nuestra serie) con infecciones MDR obligarían a tratar una infección con agentes de amplio espectro (p.ej. carbapenémico) de manera empírica en este grupo de pacientes y en aquellos con sospecha de reestenosis. La resistencia a quinolonas por parte de bacterias asociadas a IVUs varía entre 2.3 y 53.1%% en la literatura ^{9,15,18,19} mientras que para el TMP/SMX se ubican entre el 24 y el 66.5% 9,10. En el estudio SMART de Hoban et al evaluaron las sensibilidades en IVUs nosocomiales en más de 80 hospitales en 30 países y se demostró un resurgimiento de cepas resistentes, aunque las tasas de resistencias en ese estudio fueron menores a lo reportado en esta serie. En México, algunos estudios reportaron tasas de resistencia a quinolonas y TMP/SMX en IVUs ^{20,21,22} mayores al 50%, en comparación con un estudio colombiano donde se demostró una resistencia a cefalotina y norfloxacino mayor al 20%23. La asociación que existe entre los gérmenes resistentes a quinolonas con la presencia de MDR e infecciones por E. coli con espectro extendido a BLEE es clara 9,16 y probablemente involucre mecanismos mediados por plásmidos y por mutaciones cromosomales²⁴. En el estudio de Karlowsky et al.⁹ de infecciones por E. coli,

61.9% de los pacientes con resistencia a quinolonas tenían resistencia a dos o más antibióticos, lo que coincide con lo reportado aquí.

En lo que respecta a la presencia de *E. coli* BLEE, representó el 18.6% dentro la población operada por estenosis de uretra. En diversos estudios se ha alertado de la aparición de éste tipo de germen en IVUs apareciendo entre el 1.7% y 17.9% 16,25,26 en la comunidad y hasta en el 23% de las infecciones nosocomiales 27. Destaca que un factor asociado a las mismas es el uso de quinolonas o cefalosporinas previamente y la manipulación de la vía urinaria 25,28. Sólo la presencia de un urocultivo preoperatorio con aislamiento de bacterias MDR y el antecedente de infecciones previas por *E. coli BLEE* se asociaron a infecciones por este tipo de microorganismos. Esto parece enfatizar la importancia de la relación entre los agentes MDR y los gérmenes con BLEE y del valor de conocer el aislamiento previo de los pacientes en el urocultivo. Posiblemente sea razonable dar un antibiótico de amplio espectro como un carbapenémico a estos pacientes y después verificar las sensibilidades.

Otro punto a destacar es la sensibilidad de los urocultivos tomados en el preoperatorio de la reconstrucción. En casi la mitad de los pacientes (48.8%) hubo crecimiento y de éstos 46.2% fueron MDR. Ello obligó a dar un tratamiento previo a la cirugía que involucró agentes de amplio espectro que, como en el caso de los carbapenémicos, obligó a la aplicación intravenosa en muchos pacientes. Además, la presencia de un UC MDR previo a la cirugía se asoció a la presencia de IVUs por bacterias con BLEE. Esto podría significar que a pesar de la cirugía de reconstrucción otros factores como la disfunción en el vaciamiento vesical en

casos de no existir reestenosis podrían perpetuar la colonización por bacterias MDR y asociarse a IVUs.

Finalmente, si tomamos en cuenta que la estenosis de uretra no es una enfermedad poco frecuente, es muy importante estudiar los mecanismos involucrados entre la estenosis de uretra y las IVUs MDR, así como los factores de riesgo asociados. Desafortunadamente no existen reportes recientes en la literatura y lo reportado por Romero P. y Llinares M. sobre los aspectos clínicos y bacteriológicos en esta enfermedad⁷, probablemente no reflejan la realidad actual con la aparición de gérmenes MDR. Parece que la aparición de bacterias MDR y con espectro extendido de Beta lactamasas más que un problema local es una realidad global que requerirá de más estudios en busca de una solución.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. El número de pacientes y el carácter retrospectivo del mismo impiden arrojar conclusiones definitivas y tal vez a ello se deba la falla para encontrar una asociación en cuanto a los factores predictores de infección MDR reportados en otros estudios. El grupo de pacientes que ingresa a nuestro instituto corresponde a una población muy selecta que difícilmente refleja a la general (es por ello que hay varios pacientes con varias manipulaciones urinarias previas y también es posible que mayor cantidad de bacterias MDR). Es probable que existieran un mayor número de IVUs que no fueran documentadas previas a la cirugía de uretra o que fueran tratadas en otro lugar y desafortunadamente el tipo de tratamiento utilizado no se pudo documentar.

19

CONCLUSIONES

Las infecciones en las vías urinarias se presentaron en el 62.8% de los pacientes posterior a la reparación quirúrgica, en la mitad de estas infecciones un microorganismo multidrogorresistente fue aislado. La aparición de *E. Coli* BLEE se presentó en 8 pacientes y la mayoría de los gérmenes aislados son resistentes a los fármacos habitualmente utilizados para una IVU (trimetroprim/sulfametoxazol, ciprofloxacino, amoxicilina/clavulanato). Los factores asociados a infecciones MDR en el postoperatorio fueron la presencia de reestenosis e infecciones previas al diagnóstico en este estudio en el análisis univariado. Dichos hallazgos han obligado al manejo con antibióticos de amplio espectro de manera inicial en nuestros pacientes con aumento en los costos para el paciente y en muchas ocasiones de hospitalización para la resolución de las infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Mundy, A.R. Results and complications of urethroplasty and its future. Br J Urol. 71: 322, 1993

² Smith P. et al. Long-term results of optical urethrotomy. Br J Urol. 55: 698, 198,1983

- ³ Barbagli G, *et al.* Long-term results of anterior and posterior urethroplasty with actuarial evaluation of the success rates. J Urol. 86: 571–580, 1997
- ⁴ Rourke KF, Jordan KH. Primary urethral reconstruction: the cost minimized approach to the bulbous urethral stricture. J Urol. 173: 1206-1210, 2005

⁵ Mundy, R.A. and Andrich D.E. Urethral strictures. BJUI, 107:6-26, 2010

- ⁶ Navai N., *et al.* Complications Following Urethral Reconstructive Surgery: A Six Year Experience. Int Braz J Urol. 34: 594-601, 2008
- ⁷ Santucci R., et al. Male urethral stricture disease. J Urol. 177: 1667-1674, 2007
- ⁸ Anger, *et al.* The morbidity of urethral stricture disease among male Medicare beneficiaries. BMC Urology 10: 1-4, 2010
- ⁹ Romero P., Llinares M. Clinical and bacteriological aspects of urinary infections associated with male urethral stenosis. Rev Clin Esp. 188: 281-287, 1991
- ¹⁰ Romero P., Llinares M. Urinary infection and urethral stenosis in males. Actas Urol Esp. 14: 401 406, 1990
- ¹¹ Karlowsky J.A., *et al.* Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of *Escherichia coli* from Outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North America Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. Antimicrob Agents Chemother. 50: 2251 2254, 2006
- ¹² Talan D.A., et al. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole- and Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Infection among Emergency Department Patients with Pyelonephritis. Clin Infect Dis. 47: 1150 1158, 2008
 ¹³ Lee, et al. Prevalence and Risk factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. K J Urology 51: 492 497, 2010
- Andrich D.E., *et al.* The long-term results of urethroplasty. J of Urol. 170: 90 92, 2003
 Eltahawy E.A., *et al.* Long-Term Follow-up for Excision and Primary Anastomosis for Anterior Urethral Strictures. J of Urol. 177: 1803-1806, 2007
- ¹⁶ Jacobsen SM, *et al.* Complicated catheter-associated urinary tract infections due *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Clin Microbiol Rev 21:26-29, 2008
- ¹⁷ Alós J. I. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin; 23: 3-8,2005
- ¹⁸ Tolun V., *et al.* Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum B-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. Clin Microb Infect. 10: 72-75, 2004
- ¹⁹ Van der Starre, *et al.* Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 66:650 656, 2011
- ²⁰Chávez-Valencia V., *et al.* Bacterial drug resistance and etiology of non-complicated urinary tract infections. Gac Med Mex. 146: 269-73, 2010
- Hernández-Porras M., et al. Microbial Resistance to Antibiotics Used to Treat Urinary Tract Infections in Mexican Children. Proc West Pharmacol Soc. 47: 120-21, 2004
 G.L., et al. Antimicrobial resistance in urinary tracts infections in primary care patients from a Familiar Medicine Unit from the IMSS. Enf Inf Microbiol 28: 13-8, 2008

Hoban D. J., et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. Diagn Microbiol Infect Dis. 70: 507-511, 2011
 Calbo E. et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to

²⁶ Calbo E. *et al.* Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harboring extended-spectrum B-lactamases. J Antimicrob Chemother. 57: 780-783, 2006

²⁷ Lee, et al. Prevalence and Risk factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. K J Urology 51: 492-497, 2010

²⁸ Yilmaz E., *et al.* Risk Factors in Community-Acquired/Onset Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Chemother. 20: 581-585, 2008

Murillo-Rojas O., et al. Using antibiotics in urinary tract infection in a first level of attention health care unit in Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública 8: 170-181, 2006
 Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis. 7: 337-341, 2001