



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS
POR *Escherichia coli* EN EL HOSPITAL ÁNGELES LOMAS.
COMPARACIÓN ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2012**

TESIS

Para obtener el grado de especialista en Medicina Interna

Presenta

Dr. Jaime Rodrigo Madinaveitia Turcott

Asesor de tesis:

Dr. Fernando Videgaray Ortega

México, D.F. Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



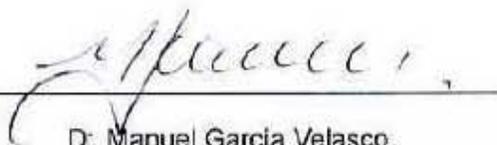
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

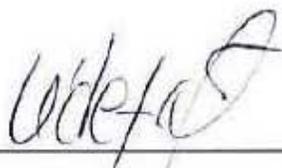
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE AUTORIZACIÓN



Dr. Manuel García Velasco

Jefe de la División de Educación Médica



Dr. Fernando Videgaray Ortega

Asesor de Tesis



Dr. Jaime Rodrigo Madinaveitia Turcott

Residente de la Especialidad en Medicina Interna

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Manuel García Velasco
Jefe de la División de Educación Médica

Dr. Fernando Videgaray Ortega
Asesor de Tesis

Dr. Jaime Rodrigo Madinaveitia Turcott
Residente de la Especialidad en Medicina Interna

ÍNDICE DE CONTENIDO

Justificación y Objetivos	3
Revisión y Antecedentes	4
Material y Métodos	16
Resultados	18
Discusión	20
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Tablas y Gráficas	26

Justificación y Objetivos

En los últimos años se ha presentado un incremento en la resistencia antimicrobiana a los antibióticos empíricos de primera elección para la infección de vías urinarias. Por esto, la recomendación de tratamiento para este tipo de infecciones se basa en la resistencia antimicrobiana de cada centro hospitalario. En nuestro hospital no existe una base estadística anual de la resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias secundaria a *Escherichia coli*. Se debe realizar el estudio comparativo de la resistencia antimicrobiana de dos años diferentes para observar el cambio epidemiológico y que en base a este cambio se decida el tratamiento empírico de la infección de vías urinarias.

Objetivo

Determinar la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* en infección de vías urinarias en el Hospital Ángeles Lomas en el año 2007 y en el año 2012 tanto para infecciones de vías urinarias complicadas y no complicadas y comparar las resistencias antimicrobianas entre estos dos años. En base a esta comparación determinar si es significativo el cambio en la resistencia antimicrobiana.

Revisión y Antecedentes

La infección de vías urinarias se define como la presencia de inflamación del tracto urinario, ya sea inferior o superior, asociado a bacteriuria significativa de por lo menos 100,000 UFC/mL. Cuando esta condición se asocia a síntomas como disuria, urgencia, frecuencia y/o dolor suprapúbico se considera como una infección de vía urinaria baja, en la que se incluyen a la uretritis y la cistitis. Es importante mencionar que la uretritis no necesariamente está asociada a infección de vías urinarias ya que microorganismos como *Neisseria gonorrea* y *Chlamydia* pueden ocasionar uretritis. Además la presencia de sintomatología de tracto urinario bajo no descarta la presencia de infección de tracto urinario alto (pielonefritis). La pielonefritis aguda es la condición ya descrita de inflamación más bacteriuria asociada al síndrome clínico caracterizado por dolor en el flanco, fiebre y síntomas de tracto urinario bajo. Sin embargo, estos síntomas se pueden presentar en patologías como infarto renal o litiasis renoureteral, por lo que es de suma importancia aislar el microorganismo responsable de la infección. El término bacteriuria asintomática se utiliza para definir al paciente asintomático pero con una cuenta significativa de UFC en orina.

La infección de vías urinarias no complicada se refiere a la infección en una vía urinaria anatómica y funcionalmente normal. La infección de vía urinaria complicada es aquella asociada a alteraciones funcionales y anatómicas de la vía urinaria, incluyendo sondas y catéteres vesicales. Algunos autores también incluyen dentro de las infecciones complicadas a las infecciones que se asocian con la presencia de cálculos renoureterales. En general, también se considera infección de vía urinaria complicada cuando se presenta en hombres, en pacientes hospitalizados o asociado a los cuidados de la salud. Algunos llegan a considerar la pielonefritis como una infección de vía urinaria complicada. La importancia de hacer la distinción entre una infección de vía urinaria complicada o no complicada es de suma importancia ya que las infecciones de vías urinarias complicadas están asociada con microorganismos infectantes con mayor resistencia a los agentes antimicrobianos utilizados de manera empírica. La recurrencia de

infección de vías urinarias puede presentarse en dos situaciones: como consecuencia de recaída o como consecuencia de reinfección. A la recaída se le define como la presencia del mismo microorganismo que se aisló en un principio. Esto indica la persistencia del microorganismo inicial por lo que se debe considerar resistencia antimicrobiana. La reinfección se define como la recurrencia de la bacteriuria pero con un microorganismo diferente.

El término urosepsis se utiliza para describir un cuadro de sepsis secundario a infección de vías urinarias. Para poder hablar de urosepsis se debe contar con evidencia clínica de infección de vías urinarias asociado a respuesta inflamatoria sistémica, que incluye por lo menos dos de los siguientes: 1) temperatura $>38\text{ C}$ o $<36\text{ C}$; 2) frecuencia cardíaca $> 90\text{ lat/min}$; 3) frecuencia respiratoria $> 20\text{ resp/min}$; 4) leucocitosis $> 12,000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de bandas.

En cuanto a la patogénesis de la infección de vías urinarias hay que considerar que ésta es el resultado de la interacción entre los mecanismos de virulencia de la bacteria y los factores biológicos del paciente, sin embargo las prácticas y consideraciones anatómicas normales juegan un papel fundamental. En general existen sólo dos vías de acceso para las bacterias en la infección de vías urinarias: la vía ascendente y la vía hematógena. En cuanto a la vía ascendente se sabe que la uretra se encuentra usualmente colonizada con bacterias. La manipulación de esa zona, por ejemplo, durante la práctica sexual, puede colaborar en el ascenso de las bacterias a la vejiga de la mujer. El hecho de que las infecciones de vías urinarias sean mucho más comunes en mujeres respalda la importancia de la vía ascendente de la infección. La uretra de la mujer es corta y está en contacto con áreas como el introito vaginal, vulva y periné, los cuales pueden encontrarse colonizados y facilitar la infección de vías urinarias. Una vez en la vejiga, las bacterias pueden continuar la vía ascendente hasta el parénquima renal. Otro factor predisponente para infección de vías urinarias recurrentes reconocido es la deficiencia de estrógenos. Se pierde la flora vaginal de lactobacilos y es reemplazada por bacterias coliformes y otros uropatógenos.¹ En cuanto a la vía hematógena se asocia a pacientes con bacteremia por

Staphylococcus aureus o endocarditis. No existe asociación entre infección de vías urinarias por enterobacterias y la vía hematológica.

Las bacterias responsables de infección de vías urinarias cuentan con factores de virulencia que les permiten infectar el epitelio urinario y ascender a través de él. Dentro de los factores reconocidos están la presencia de fimbrias y adhesinas que permiten lo ya descrito asociado a producción de enterotoxinas que son capaces de disminuir la peristalsis a nivel de la musculatura ureteral.²

Los mecanismos de defensa en la infección de vías urinarias juegan un papel importante en evitar y/o combatir la presencia de bacterias en el tracto urinario. Entre los mecanismos más destacados se encuentran las características de la orina (osmolaridad, pH y ácidos orgánicos), el flujo urinario, que permite el retiro de las bacterias por arrastre; la mucosa y epitelio del tracto urinario, que secreta citocinas con actividad bactericida, inhibidores de la adherencia bacteriana, así como la secreción de IgA; respuesta inflamatoria que incluye la respuesta por parte de polimorfonucleares, citocinas y activación del sistema humoral y celular.³

Las alteraciones estructurales de la vía urinaria son predisponentes para la adquisición de infección de vías urinarias. Dentro de estas alteraciones la más común e importante es la obstrucción anatómica de cualquier parte de la vía urinaria que no permite el flujo adecuado de la orina. Algunas causas de obstrucción son las siguientes: alteraciones congénitas estructurales de la uretra o uréteres como valvas, estenosis y bandas; los cálculos pueden llegar a causar obstrucción e hidronefrosis, sin embargo la presencia de cálculos no necesariamente se relaciona con obstrucción del flujo; compresión ureteral extrínseca por tumoraciones; e hipertrofia prostática benigna. Dentro de las causas que pueden ocasionar obstrucción intrarrenal se encuentran las siguientes: nefrocalcinosis, enfermedad poliquística renal, nefropatía por ácido úrico y nefropatía por AINEs.

El reflujo vesicoureteral, ya sea por anomalías congénitas o sobredistensión de la vejiga, también aumenta el riesgo de infección de vías urinarias. Los pacientes con incapacidad para vaciar completamente la vejiga y

que presentan un volumen residual postmiccional importante también tienen mayor riesgo de adquirir infecciones de vías urinarias. Algunas causas de alteración en el vaciamiento son las siguientes: obstrucción del cuello vesical, válvulas uretrales, constricción uretral, hipertrofia prostática y las relacionadas a disfunción neurogénica (neuropatía diabética y lesiones medulares). Un aspecto muy importante en este tipo de pacientes que les confiera mayor riesgo de infección es la instrumentación frecuente del tracto urinario con colocación de sondas y catéteres.

La infección de vías urinarias es considerada la infección bacteriana más común.⁴ Sin embargo, la incidencia exacta se desconoce ya que las infecciones de vías urinarias son enfermedades que no se reportan. Las infecciones de vías urinarias son mucho más común en mujeres que en hombres y dentro del grupo de las mujeres, las que se afectan mayormente son las que se encuentran sexualmente activas.⁵ Un estimado de 1 en cada 3 mujeres presentaran al menos una infección de vías urinarias al llegar a los 24 años⁶ y del 40-50% de las mujeres experimentará al menos una infección de vías urinarias en su vida.⁷ Más del 95% de las infecciones de vías urinarias son causados por un especie bacteriana única. *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente en la infección aguda.^{8,9} Hasta el 80% de las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad, no complicadas son originadas por *Escherichia coli* y del 10-15% por *Staphylococcus saprophyticus*.¹⁰ El resto son infrecuentes y se encuentran especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y Enterococos. En pacientes con infección de vías urinarias recurrentes y/o complicadas, donde hay alteraciones anatómicas o funcionales, la flora bacteriana varía en relación a la de una infección no complicada. Incrementa de manera notable la presencia de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterobacter spp*, así como enterococos y estafilococos. Este fenómeno también se observa en infecciones de vías urinarias en pacientes hospitalizados.¹¹

PRINCIPIOS DE RESISTENCIA DE E COLI

Para poder escoger la terapia antimicrobiana ideal en cualquier infección por *Escherichia coli* es esencial conocer los mecanismos de resistencia antimicrobiana con los que cuenta dicho microorganismo. Se conoce de antemano que *E. coli* puede tener resistencia a varios grupos de antibióticos; desde los que actúan a nivel de la pared bacteriana hasta los que actúan a nivel de la síntesis de proteínas. La resistencia de *E. coli* ha sido obtenida a través del tiempo y la exposición prolongada a los diferentes antibióticos a través de mecanismos moleculares y arreglos en su material genético. Dentro de los tipos de mecanismos moleculares de resistencia destacan por su relevancia los siguientes: inactivación enzimática, alteraciones en el sitio blanco y alteraciones de la permeabilidad.¹² A continuación analizaremos brevemente el mecanismo de resistencia de *E. coli* contra los grupos de antibióticos más frecuentemente usados para tratar una infección de vías urinarias por dicho microorganismo.

En el grupo de las penicilinas, por ejemplo ampicilina, uno de los principales mecanismos de resistencia es la hidrólisis enzimática, que es debida a la presencia de enzimas llamadas “beta-lactamasas” que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo beta-lactámico, inactivando de esta manera el antibiótico antes de que genere cualquier efecto. Existe una gran variedad de beta-lactamasas y las más comunes descritas en las enterobacterias son: blaTEM, blaSHV, blaOXA-1 y blaCARB.¹³ Un grupo de estas beta-lactamasas solamente tienen acción inhibitoria sobre el grupo de las aminopenicilinas, por lo tanto son inhibidas por el ácido clavulánico u otro inhibidor de penicilinas. Sin embargo existe otro grupo en el cual también tienen acción inhibitoria contra inhibidores de penicilinas e incluso beta-lactamasas de espectro extendido que le confieren resistencia contra cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Estas beta-lactamasas de espectro extendido se han descrito en enterobacterias de la familia CTX-M.¹⁴

Entre los mecanismos moleculares de resistencia a en el grupo de las quinolonas se encuentran las alteraciones en los blancos de quinolonas, las bombas de expulsión activa y la transferencia de genes de resistencia

plasmídicos.¹⁵ El mecanismo mayormente descrito es el primero, donde mediante una mutación puntual, se modifica la enzima blanco. De esta manera, el antibiótico es incapaz de ejercer su función.

El mecanismo de resistencia más común hacia las tetraciclinas y macrólidos es mediante sistemas o bombas de eflujo, en inglés llamadas “efflux pumps”. Estas bombas se caracterizan por expulsar el antibiótico del citoplasma de la célula, lo que ayuda a mantener los niveles intracelulares por debajo de una concentración letal.¹⁶

Los mecanismos de resistencia a sulfonamidas y a trimetoprim mayormente descritos son los relacionados con la adquisición de genes mutantes mediante elementos móviles. En el caso de las sulfonamidas se han descrito los genes *sul1*, *sul2* y *sul3* relacionados con integrones y que codifican formas mutantes de la enzima blanco, dihidropteroato sintasa, que no pueden ser inhibidas por el antibiótico.¹⁷ Lo mismo sucede en el caso del trimetoprim donde se han descritos múltiples genes *dfr* que generan resistencia antibiótica.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Según la OMS se define como resistencia antimicrobiana a la resistencia de un microorganismo a un fármaco antimicrobiano (antibiótico, antiviral, antiparasitario, etc.) al cual previamente mostraba ser sensible. Desde el punto de vista en el laboratorio de microbiología, se describe a la resistencia como la incapacidad del antibiótico de inhibir el crecimiento bacteriano. Ya hemos visto los distintos mecanismos de resistencia con los que cuenta *E. coli* y ahora veremos la resistencia de este microorganismo a los distintos antimicrobianos. Además veremos las variabilidades y tendencias de la resistencia en diferentes publicaciones. Hay que destacar que la resistencia antimicrobiana de *E. coli* se basa en los hallazgos epidemiológicos de cada centro hospitalario, cada zona geográfica y/o cada tipo de población. Es por este motivo que una guía de terapéutica antimicrobiana para infección de vías urinarias por *E. coli* es difícil de establecer ya que las tendencias de resistencia pueden variar entre países, regiones e inclusive entre centros hospitalarios de una misma región.

Los datos hasta ahora vertidos en la bibliografía sobre la resistencia de *E. coli* han demostrado que la resistencia de *E. coli* es mucho mayor en antibióticos que llevan más años usándose en la práctica médica.¹⁸ En los últimos veinte años hemos atestiguado un incremento importante en cepas de *E. coli* multirresistentes que inclusive se han vuelto resistentes incluso a antibióticos como quinolonas y cefalosporinas de segunda y tercera generación.¹⁸ Por ejemplo, un estudio donde se observó la susceptibilidad de cepas de *E. coli* en un periodo de 12 años (entre 1971-1982) no mostró mayores cambios en la resistencia antimicrobiana. En contraste, un análisis similar pero entre los años 1997 y 2007 mostró un aumento significativo de la resistencia hacia quinolonas, amoxicilina/ácido clavulánico y trimetoprim/sulfametoxazol.¹⁹ Un estudio comparativo de Gupta y colaboradores investigó la susceptibilidad antimicrobiana en un periodo con 5 años de diferencia (entre 1992 y 1996) en mujeres con cistitis no complicada. A pesar de que no hubo una diferencia significativa en la distribución de los patógenos, las resistencias antimicrobianas sí cambiaron. Para trimetoprim/sulfametoxazol la prevalencia de resistencia incrementó de 9% a 18%; en ampicilina incrementó de 26% a 34%; el ciprofloxacino y nitrofurantoína se mantuvieron con una resistencia de 1% aproximadamente durante los dos periodos, aunque 3 años posteriores esta resistencia incrementó al 3%.²⁰ La resistencia a amoxicilina y ampicilina se ha establecido desde hace muchos años y la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol ha surgido recientemente, incluso teniendo algunas áreas con resistencias mayores al 20%. Por ello, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) recomienda que en lugares donde la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol exceda el 10-20%, no se deba usar dicho tratamiento antibiótico.²⁰ Las quinolonas, otro grupo de medicamentos que se pueden usar de manera empírica inicial para infección de vías urinarias, en particular el ciprofloxacino, se han utilizado con mayor frecuencia. Esto ha permitido que la resistencia en estos antibióticos también vaya a la alza. El ciprofloxacino llega a tener en algunos estudios resistencias de aproximadamente 7%.²¹, por lo que se debe observar estrechamente la resistencia de las quinolonas en los múltiples centros hospitalarios de las distintas regiones ya que este antibiótico es el más

prescrito para infección de vías urinarias. Los datos descritos en este párrafo son verdaderos solamente para infección de vías urinarias no complicada por lo que esta información no se debe transpolar a infección vías urinarias complicada con situaciones clínicas más específicas. Teniendo en cuenta estos datos, el tratamiento empírico de una infección de vías urinarias está basado en la resistencia que encontremos en el área en el cual laboremos y aún podemos considerar de primera línea las quinolonas.

En cuanto a infección de vías urinarias complicada por *E. coli*, la resistencia antimicrobiana incrementa de manera considerable por lo que la recomendación es que este tipo de infecciones se trate de manera inicial con un carbapenémico. No sólo por el hecho de la multirresistencia de la *E. coli*, o la presencia de beta-lactamasas de amplio espectro, sino también por el hecho de que este tipo de infecciones puede tener como causa otras bacterias como *Pseudomona*. La multirresistencia de un microorganismo se define como la presencia de resistencia a 3 o más antimicrobianos de diferentes grupos de antibióticos por lo que un número importante de cepas de *E. coli* pueden ser considerados como multirresistentes. Además existe el término de resistencia antimicrobiana extendida en el cual no existe susceptibilidad antimicrobiana más que a un antibiótico en una o dos categorías de antibióticos. En términos más sencillos, este tipo de cepas de *E. coli* solo son sensibles a uno o dos antibióticos. Otro concepto importante es cómo definir mediante la observación de un antibiograma de *E. coli* la presencia o no de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se puede considerar una cepa como BLEE si encontramos resistencia a cefalosporinas como ceftriaxona, ceftazidima o cefotaxima. Entre los aislamientos de cepas de *E. coli* multirresistentes se han encontrado resistencias de hasta 97.8% para ampicilina, 92.8% para trimetoprim/sulfametoxazol y 86.6% para cefalosporinas de segunda generación. Para ciprofloxacino se encontró una resistencia hasta del 38.8% y 7.7% para nitrofurantoína.^{22,23} Un estudio en Brazil analizó las cepas resistentes de *E. coli* en infección de vías urinarias encontrando que el 7.1% de ellas eran multirresistentes (a 3 o 4 clases de antibióticos). Se encontró una multirresistencia del 76% en aislamientos provenientes de la unidad hospitalaria

de tercer nivel a diferencia de un 22% en una clínica de primer nivel. De estos aislamientos hospitalarios la resistencia para tetraciclina fue de 73%; para ampicilina 65%; para trimetoprim/sulfametoxazol 58%; y para norfloxacino 31%. En la clínica de primer nivel las resistencias fueron de 31%, 37%, 29% y 12% respectivamente para los mismos antibióticos. El fenotipo más común de resistencia es aquel que presenta resistencia a ampicilina, tetraciclina y trimetoprim/sulfametoxazol.²⁴ En estudios donde se ha tomado de referencia la resistencia en infección de vías urinarias complicadas se han encontrado un gran número de cepas multirresistentes. Por ejemplo en un estudio donde se tomaron urocultivos de pacientes en un hospital de tercer nivel en el servicio de urología se encontró multirresistencia en el total de los cultivos. Hubo resistencias para ampicilina del 94%; 85% para ciprofloxacino; 95% para tetraciclina; 85% para amoxicilina/ácido clavulánico; y un 54% de cepas reconocidas como productores de BLEE.²⁵ Como vemos, los patrones de resistencia en cepas de *E. coli* multirresistentes asociados a infecciones de vías urinarias complicadas son altos por lo que es imprescindible detectar a pacientes con estas características y escoger el antibiótico ideal como un carbapenémico para evitar complicaciones asociadas a la infección de vías urinarias.

En el año 2001 Gupta y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el cual con una amplia muestra de urocultivos en mujeres con infección de vías urinarias no complicada en distintas regiones de EUA, describieron la resistencia antimicrobiana de *E. coli*.²⁰ Dentro de los hallazgos significativos se encuentra, por una parte, la mayor tasa de resistencia de *E. coli* a trimetoprim/sulfametoxazol en comparación a quinolonas y por otra parte, la baja resistencia a nitrofurantoina. Otro hallazgo importante fue la tasa de resistencia de la ampicilina que iba de un 30 a 40%. Un hallazgo de suma relevancia es la distribución geográfica de las resistencias ya que en algunas regiones la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol llegaba a ser hasta del 22% y en otras menor al 10%. Con esta serie de hallazgos los autores concluyeron varios puntos importantes. Primero, que el trimetoprim/sulfametoxazol debía dejar de ser un antibiótico de

primera elección como lo recomendaba la IDSA ya que una resistencia >15% es inaceptable para un antibiótico de primera elección; segundo y aún más importante, que la recomendación de terapia antimicrobiana en infección de vías urinarias no complicada debe ser basada en las resistencias locales o regionales o inclusive de cada hospital. Otra conclusión relevante es considerar el uso de nitrofurantoína en infecciones de vías urinarias bajas y no complicada por su baja resistencia.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital de San José en Monterrey, Nuevo León, en el año 2008, dirigido por Guajardo-Lara y colaboradores también se determinó la resistencia de *E. coli* en infección de vías urinarias no complicada.²⁶ Aquí los hallazgos son más alarmantes que los reportados en la literatura internacional ya que se encontraron los siguiente patrones de resistencia: resistencia a ampicilina de 71%; resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico 17%; resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol de 53%; resistencia a ciprofloxacino de 22%; resistencia a cefuroxima (cefalosporina de segunda generación) de 10%; resistencia de ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación) de 3.7%; y resistencia a nitrofurantoína 7%. En base a estos hallazgos pareciera que la mejor opción de manera empírica fuera la nitrofurantoína sin embargo estos datos hay que tomarlos con cautela ya que los únicos parámetros que se tomaron para que la infección fuera no complicada fue que los cultivos no fueran de pacientes hombres, mayores de 15 años y no hospitalizados. Dejando así la posibilidad de que algunos urocultivos fueran de pacientes con infección de vías urinarias complicada por otras razones.

Chávez-Valencia en el año 2009 publica los hallazgos de resistencia antimicrobiana en infecciones de vías urinarias no complicadas en el Hospital Central Sur de Pemex logrando identificar resistencias de hasta 50% para ciprofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol.²⁷ En este estudio a diferencia de otros se realizó la sensibilidad para piperacilina/tazobactam, obteniendo una resistencia del 3%. Para cefalosporinas llama la atención la resistencia tan alta tratándose de infecciones no complicadas. Aquí se encontró una resistencia de 14% a cefalosporinas de segunda generación y del 10% a cefalosporinas de tercera

generación. A pesar de que la distinción entre infecciones no complicadas y complicadas se estableció correctamente no podemos generalizar estos hallazgos a la población general ya que estaríamos ante una situación crítica por las pocas opciones de tratamiento.

Gallardo Luna y colaboradores en el año de 2008 en una clínica de medicina familiar del IMSS, describen la resistencia antimicrobiana de urocultivos por *E. coli* en pacientes de manera indistinta, con o sin tratamiento previo, detectando que uno de los principales problemas en la resistencia antimicrobiana es el uso previo inadecuado de antibióticos para la misma infección urinaria. Aquí encontraron tasas de resistencia de hasta 82% para trimetoprim/sulfametoxazol y 56% para ciprofloxacino,²⁸ Se observó que los pacientes que habían recibido tratamiento previo de manera inadecuada tuvieron una resistencia secundaria de 78% a ciprofloxacino concluyendo que el riesgo de desarrollar resistencia en pacientes previamente tratados es de 6.75 veces mayor. Uno de los detalles más importantes aquí es que no se realizó la distinción entre infecciones complicadas y no complicadas por lo que estas tasas de resistencias no se pueden utilizar como un predictor fiable para tomar una decisión terapéutica.

Material Y Métodos

El tamaño de la muestra es de 1,206 urocultivos en total, de los cuales 870 urocultivos son de *Escherichia coli*, 277 en el año 2007 y 593 en el año 2012.

Los siguientes se consideraron criterios de inclusión:

- Urocultivos con más de 100,000 UFC de *Escherichia coli* del año 2007 y 2012.
- Se incluyeron los cultivos de pacientes de todas las edades y de ambos sexos

Los siguientes se consideraron criterios de exclusión:

- Se excluyeron urocultivos múltiples de un mismo paciente. En estos casos de infección de vías urinarias recurrentes solamente se tomó el primer aislamiento.
- Se excluyeron urocultivos de pacientes en los cuales no existiera información suficiente para determinar si se trataba de una infección de vías urinarias complicada

Se contó con el siguiente material:

- Urocultivos con aislamiento de *Escherichia coli* con más de 100,000 UFC en el laboratorio de microbiología del Hospital Ángeles Lomas en el periodo del 2007 y 2012
- Expedientes de los pacientes en los que se sospechó la presencia de infección de vías urinarias complicada

Métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo en el cual se estudiaron los urocultivos con aislamiento de *Escherichia coli* mayor a 100,000 UFC de todos los pacientes del Hospital Ángeles Lomas en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2007 y en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2012. Se incluyeron los urocultivos de pacientes de todas las edades y ambos sexos y se descartaron

urocultivos repetidos de un mismo paciente. En los casos de infecciones de vías urinarias recurrentes solamente se incluyó el primer aislamiento. Se recabó información demográfica como edad y sexo. La identificación bacteriana y la determinación de la susceptibilidad de *Escherichia coli* se llevó a cabo con el sistema Microscan y Vitek y se consideraron como resistentes a los antibióticos que tuvieran sensibilidad intermedia o resistencia según las mediciones de la concentración mínima inhibitoria (MIC). Se tomó en cuenta la resistencia antimicrobiana para los siguientes antibióticos: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, trimetoprim/sulfametoxazol, quinolonas, amikacina, tetraciclina, cefalosporinas de segunda generación, cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam y carbapenémicos. Se tomó en cuenta la resistencia antimicrobiana del total del universo de estudio y además se realizaron dos grupos alternos en los cuales también se realizó el análisis estadístico de la resistencia antimicrobiana. El primer grupo fue el de infecciones de vías urinarias no complicada; el segundo grupo fue el de infección de vías urinarias complicada. Se consideró como infección de vías urinarias no complicada a aquella infección del tracto urinario adquirida en la comunidad, sin alteraciones anatómicas o funcionales, en una mujer que no haya presentado una infección de vías urinarias en el último año. En este estudio se consideró a la infección del tracto urinario superior (ej. pielonefritis) como no complicada. Se consideró como infección de vías urinarias complicada a aquellas infecciones del tracto urinario con alteraciones anatómicas o funcionales, presentes en hombres, en pacientes hospitalizados, con sonda vesical, inmunocomprometidos e infecciones de vías urinarias recurrentes (dos o más episodios por año). En cuanto a las pielonefritis se consideraron complicadas solamente cuando se asociaba a absceso, pielonefritis enfisematosa e hidronefrosis. Una vez determinada la resistencia en los dos periodos y en los distintos grupos, se comparó la frecuencia de resistencia en ambos grupos. Para el análisis estadístico comparativo se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Durante el periodo de estudio se identificaron 1,206 urocultivos en total, de los cuales 870 urocultivos fueron de *Eshcerichia coli*. Del total de 870 urocultivos, 277 fueron correspondientes al año 2007 y 593 correspondientes al año del 2012. La distribución por sexo fue de 107 (12.3%) hombres y 763 (87.7%) mujeres; la mediana de edad fue de 43 años, con un rango de edad de los 0 a los 94 años; la media de edad fue de 41 años. Del total de 277 urocultivos en 2007, 196 (70.8%) correspondieron a infecciones de vías urinarias no complicada y 81(29.2%) a infecciones de vías urinarias complicadas. Del total de 593 urocultivos en 2012, 395 (66.7%) correspondieron a infecciones de vías urinarias no complicadas y 198 (33.3%) correspondieron a infecciones de vías urinarias complicadas. En la tabla 1 se encuentra el total de resistencia para los años 2007 y 2012. En las tablas 2 y 3 se encuentran los resultados tanto en totales como en porcentaje para resistencia antimicrobiana para infecciones de vías urinarias no complicada y complicada tanto para el 2007 como para el 2012. Se especifica en las figuras 1, 2, 3 y 4 el total y el porcentaje de resistencias antimicrobianas para cada uno de los antibióticos considerados en el estudio. También

En el periodo del 2007 existe un total de resistencia de *E. coli* a trimetoprim/sulfametoxazol de 60.2%. En infección de vías urinarias no complicada es de 54.6% y en infección de vías urinarias complicada es de 74.1%. En el periodo del 2007 existe un total de resistencia de *E. coli* a quinolonas de 33.2%. En infección de vías urinarias no complicada es de 16.8% y en infección de vías urinarias complicada es de 72.8%. En el periodo del 2007 existe un total de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación de 13.3%. En infección de vías urinarias no complicada es de 1% y en infección de vías urinarias complicada es de 43.2%. En el periodo del 2012 existe un total de resistencia de *E. coli* a trimetoprim/sulfametoxazol de 49.9%. En infección de vías urinarias no complicada es de 49.1% y en infección de vías urinarias complicada es de 51.5%. En el periodo del 2012 existe un total de resistencia de *E. coli* a quinolonas de 45.6%. En infección de vías urinarias no complicada es de 26.1% y en infección de

vías urinarias complicada es de 85.4%. En el periodo del 2012 existe un total de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación de 30.5%. En infección de vías urinarias no complicada es de 4.1% y en infección de vías urinarias complicada es de 83.3%.

El análisis comparativo se encuentra en las figuras 5 y 6, entre 2007 y 2012, correspondientes para infecciones de vías urinarias complicadas y no complicadas. Al comparar la resistencia total de *E. coli* entre el año 2007 y 2012 para trimetoprim/sulfametoxazol se encontró 10.3% menor resistencia en el 2012 con $p < 0.005$; para infección de vías urinarias no complicada se encontró 5.5% menor resistencia en el 2012 con $p < 0.23$; y para infección de vías urinarias complicadas se encontró 22.6% menor resistencia en 2012 a trimetoprim/sulfametoxazol con $p < 0.0006$. Al comparar la resistencia total de *E. coli* entre el año 2007 y 2012 para quinolonas se encontró 12.4% mayor resistencia en el 2012 con $p < 0.0006$; para infección de vías urinarias no complicada se encontró 9.3% mayor resistencia en el 2012 con $p < 0.013$; y para infección de vías urinarias complicadas se encontró 12.6% mayor resistencia en 2012 a quinolonas con $p < 0.018$. Al comparar la resistencia total de *E. coli* entre el año 2007 y 2012 para cefalosporinas de tercera generación se encontró 17.2% mayor resistencia en el 2012 con $p = 0.000000002$; para infección de vías urinarias no complicada se encontró 3.1% mayor resistencia en el 2012 con $p = 0.045$; y para infección de vías urinarias complicadas se encontró 40.1% mayor resistencia en 2012 a cefalosporinas de tercera generación con $p = 0.00000001$. Al comparar la resistencia total de *E. coli* entre el año 2007 y 2012 para amikacina se encontró 2.88% mayor resistencia en el 2012 con $p < 0.134$; para infección de vías urinarias no complicada se encontró 1% mayor resistencia en el 2012 con $p < 0.34$; y para infección de vías urinarias complicadas se encontró 3.6% mayor resistencia en 2012 a amikacina con $p < 0.66$. En ninguno de los urocultivos de ambos años se encontró resistencia a carbapenémicos.

Discusión

Con respecto a las infecciones de vías urinarias, tanto no complicadas como complicadas, en el Hospital Ángeles Lomas, se observa una tendencia de resistencia muy importante entre los antimicrobianos de primera elección para el tratamiento empírico de infecciones de vías urinarias. Esto es similar a lo reportado en la literatura nacional^{26, 27, 28} pero discordante con algunas de las publicaciones norteamericanas.^{20, 22} Es de llamar la atención la elevada resistencia de antibióticos como el trimetoprim/sulfametoxazol y las quinolonas en las infecciones de vías urinarias no complicadas y como esta resistencia aumenta conforme pasa el tiempo. Existe un sesgo muy importante del estudio que evidentemente puede cambiar los resultados en el total de resistencias. Se trata del hecho de que no todas las infecciones de vías urinarias que se ven en la consulta externa tienen urocultivo, lo cual no nos da una visión objetiva de las sensibilidades y resistencias. Esto hace que las resistencias observadas en las infecciones de vías urinarias no complicadas de este estudio se encuentren elevadas ya que muchos de los urocultivos son de pacientes que acuden a urgencias o que se hospitalizan posteriormente, dejando de lado a pacientes de la consulta externa. A pesar del sesgo mencionado no deja de llamar la atención el incremento de la resistencia, sobre todo hacia las quinolonas, las cuales son los antibióticos de primera elección en nuestro medio para infecciones de vías urinarias no complicadas.

Otro aspecto importante son las infecciones de vías urinarias complicadas y los resultados observados en nuestro estudio en relación al trimetoprim/sulfametoxazol, quinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Aunque sabemos que un paciente con infección de vías urinarias complicada amerita tratamiento antibiótico empírico con carbapenémicos por la alta resistencia a TMP/SMX, quinolonas y cefalosporinas y por el alto riesgo de complicaciones, podemos desescalar el antibiótico basado en las sensibilidades del urocultivo. Así se puede continuar tratamiento efectivo además de que evitamos el uso exagerado e innecesario de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos. En relación a esto encontramos que tanto las quinolonas, como

las cefalosporinas de tercera generación han aumentado significativamente su resistencia en IVUs complicadas, lo cual en ocasiones nos deja sin alternativas de tratamiento para los pacientes a excepción de los carbapenémicos. Es alarmante la cifra de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación; en este grupo de antibióticos la resistencia ha aumentado aproximadamente al doble en un periodo de 5 años. Si esta resistencia continúa incrementando, las cefalosporinas, una excelente opción disponible para infecciones de vías urinarias, podrían dejar de ser una alternativa terapéutica en este tipo de infecciones de vías urinarias.

Uno de los hallazgos más importantes del estudio es el comportamiento que tuvo el trimetoprim/sulfametoxazol en infecciones de vías urinarias complicadas. En este rubro se observó una disminución significativa de la resistencia de aproximadamente 23% (de 74.1% a 51.5% en 2007 y 2012 respectivamente). Al analizar estos datos podemos llegar a dos importantes conclusiones: primero, existe mayor sensibilidad de TMP/SMX en comparación a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en infecciones de vías urinarias complicadas. Esto hace al TMP/SMX una mejor alternativa para continuar la terapia en infecciones de vías urinarias complicadas en las que se inició empíricamente carbapenémico. Segundo, la resistencia a TMP/SMX es de 51.5%, esto entendido como la mitad de las infecciones sensibles y la mitad de infecciones resistentes. Por lo tanto, con esto podemos aseverar que la mitad de los pacientes con infección de vías urinarias complicadas pueden ser tratados con TMP/SMX una vez que se tenga el resultado del urocultivo y así evitar la terapia con carbapenémicos, que como es sabido, sólo existen en presentación parenteral. Esta medida evitaría el uso indiscriminado de carbapenémicos, por lo tanto evitaría la aparición de resistencia de *Escherichia coli* ante este grupo de antibióticos.

Conclusiones

Ante los resultados que se encontraron en el estudio podemos concluir que es una realidad que los antibióticos de primera elección para infección de vías urinarias no complicadas presentan más resistencia con el paso del tiempo y están dejando de ser una buena opción para el manejo de dicha patología. La resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol y ciprofloxacino es considerable y por esto existe la posibilidad de que en un futuro dejen de ser los antibióticos de primera línea para las infecciones de vías urinarias no complicadas. Es necesario realizar un estudio donde se describa y analice la resistencia antimicrobiana exclusivamente en población con infección de vías urinarias no complicada, que incluya a aquellos pacientes en los que no se realiza urocultivo y se inicia tratamiento empírico. Con esto se tendría una mayor certeza de resistencia en este tipo de infección.

En cuanto a las infecciones de vías urinarias complicadas debemos ser cautelosos al escoger la terapia antibiótica una vez que se obtiene el antibiograma del urocultivo. La mejor terapia antibiótica es la que sea sensible al microorganismo, que potencialmente ocasione menor resistencia y que ofrezca una vía de administración y posología más accesible al paciente. En el estudio observamos que el trimetoprim/sulfametoxazol disminuyó su resistencia en el lapso de 5 años lo cual lo convierte en una excelente opción para infecciones de vías urinarias complicadas por *Escherichia coli* una vez con el resultado del cultivo y el antibiograma. Llevar a cabo esta medida puede hacer que se disminuya el uso de cefalosporinas de tercera generación, por lo tanto que disminuya su resistencia, y que no aparezca resistencia a carbapenémicos para este tipo de infecciones. Además puede administrarse vía oral y evita la necesidad de completar el tratamiento vía parenteral como se hace con los carbapenémicos. Finalmente, debemos tener un cuidado muy especial con las cefalosporinas de tercera generación ya que su resistencia en este tipo de infecciones se ha elevado de manera muy importante por lo que debemos llevar a cabo medidas para que no siga en aumento la resistencia y en uno años se convierta en un antibiótico ineficaz en este tipo de patología.

Bibliografia

1. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000;30:152-156.
2. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, et al. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect Dis*. 2005;191:46-50.
3. Lane MC, Lockett V, Monterosso G, et al. Role of motility in the colonization of uropathogenic *Escherichia coli* in the urinary tract. *Infect Immun*. 2005 73:7644-7656.
4. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Infect Med*. 2001;18:153–162.
5. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:1194–1205.
6. Foxman B, Barlow R, d’Arcy H, et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10:509–515.
7. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis*. 1994;18:1–12.
8. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 2008;35:1-12.
9. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med*. 2002; 113(Suppl 1A):14S-19S.
10. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993; 329:1328–1334.
11. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:848-854.
12. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*. 2006;119: S3-10;.
13. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;54(3):969-76.

14. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, et al. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:2720-5.
15. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51:1109-17.
16. Karami N, Nowrouzian F, Adlerberth I, Wold AE. Tetracycline resistance in *Escherichia coli* and persistence in the infantile colonic microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50:156-61.
17. Ho PL, Wong RC, Chow KH, Que TL. Distribution of integron-associated trimethoprim-sulfamethoxazole resistance determinants among *Escherichia coli* from humans and food-producing animals. *Lett Appl Microbiol.* 2009;49: 627-34.
18. von Baum H, Marre R. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *Int J Med Microbiol.* 2005; 295:503–11.
19. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:83–90
20. Gupta, K., D. F. Sahm, D. Mayfield, and W. E. Stamm. 2001. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin. Infect. Dis.* 33:89–94.
21. Warren, J. W., E. Abrutyn, J. R. Hebel, J. R. Johnson, A. J. Schaeffer, and W. E. Stamm, et al. 1999. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin. Infect. Dis.* 29:745–758.
22. Daniel F. Sahm, Clyde Thornsberry, David C. Mayfield, Mark E. Jones, and James A. Karlowsky. Multidrug-Resistant Urinary Tract Isolates of *Escherichia coli*: Prevalence and Patient Demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* May 2001, Vol. 45, No. 5 p. 1402–1406
23. Winokur PL., Canton R, Casellas JM, et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-Lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 2:S94-S 103.

24. Edilene Santo, Miriam Mendonça Salvador and José Moacir Marin. Multidrug-Resistant Urinary Tract Isolates of *Escherichia coli* from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(6):575-578.
25. Shafaq Aiyaz Hassan, Syed Asfar Jamal and Mustafa Kamal. Occurrence Of Multidrug Resistant and ESBL Producing *E. Coli* Urinary Tract Infections *Journal of Basic and Applied Sciences* Vol. 7, No. 1, 39-43, 2011.
26. Guajardo-Lara Claudia, González-Martinez Pedro, Ayala-Gaytán Jacobo. Resistencia Antimicrobiana en la Infección Urinaria por *Escherichia coli* Adquirida en la Comunidad. ¿Cuál Antibiótico voy a Usar? *Salud Pública Mex* 2009; 51; 157-161.
27. Venice Chávez-Valencia, Selma Gallegos-Nava y Alejandro Arce-Salinas Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 4, 2010; 269-273.
28. Gallardo Luna MG, M. Magaña Aquino, H. J. Andrade Rodríguez, M. J. Jiménez de la Torre, K. Sánchez Álvarez, L.E. Fragoso Morales. Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una Unidad de Medicina Familiar del IMSS. *Enf Inf Microbiol* 2008 28 (1): 13-18

Tablas y Gráficas

	AMPICILINA	AUGMENTIN	TMP/SMX	QUINOLONAS	AMIKACINA
2007	204 (73.6%)	100 (36.1%)	167 (60.2%)	92 (33.2 %)	20 (7.2%)
2012	412 (69.4%)	230 (38.7%)	296 (49.9%)	272(45.6%)	60(10.1%)

	CEF 2ª GEN	CEF 3ª GEN	TETRACICLINAS	PIP/TAZO	CARBAPENEMICOS
2007	58 (20.9%)	37 (13.3%)	176 (63.5%)	ND	0 (0%)
2012	204(34.4%)	181(30.5%)	372(62.7%)	244(41.1%)	0 (0%)

Tabla 1. Resistencia antimicrobiana para cada uno de los antibióticos de un total de 277 IVUs en 2007 y 593 IVUs en 2012

	RESISTENCIAS EN IVU POR E COLI PERIODO 2007				TOTAL
	IVU NO COMPLICADA	%	IVU COMPLICADA	%	
AMP	132	67.3	72	88.9	204
AUG	45	23.0	55	67.9	100
TMP/SMX	107	54.6	60	74.1	167
QUIN	33	16.8	59	72.8	92
AMK	0	0.0	20	24.7	20
CEF 2A GEN	10	5.1	48	59.3	58
CEF 3A GEN	2	1.0	35	43.2	37
TETRAS	117	59.7	59	72.8	176
PIP/TAZO	ND	ND	ND	ND	ND
Carbapen	0	0	0	0	0

Tabla 2. Resistencia antimicrobiana para cada uno de los antibióticos en IVUs no complicadas e IVUs complicadas en el año 2007.

	RESISTENCIAS EN IVU POR E COLI PERIODO 2012				TOTAL
	IVU NO COMPLICADA	%	IVU COMPLICADA	%	
AMP	224	56.7	188	94.9	412
AUG	76	19.2	154	77.8	230
TMP/SMX	194	49.1	102	51.5	296
QUIN	103	26.1	169	85.4	272
AMK	4	1.0	56	28.3	60
CEF 2A GEN	33	8.4	171	86.4	204
CEF 3A GEN	16	4.1	165	83.3	181
TETRAS	204	51.6	148	74.7	372
PIP/TAZO	120	30.4	124	62.6	244
Carbapen	0	0	0	0	0

Tabla 3. Resistencia antimicrobiana para cada uno de los antibióticos en IVUs no complicada e IVUs complicadas en el año 2012

Fig 1. Resistencia antimicrobiana en IVUs no complicadas 2007.

Fig 2. Resistencia antimicrobiana en IVUs complicadas 2007.

Fig 3. Resistencia antimicrobiana en IVUS no complicadas 2012.

Fig 4. Resistencia antimicrobiana en IVUs complicadas 2012.

Fig 5. Comparación de Resistencia en IVUs no complicadas 2007-2012.

Fig 6. Comparación de Resistencias en IVUs complicadas 2007-2012.

