ARTICULO

Frecuencia y susceptibilidad antibiótica de enterobacterias aisladas de urocultivos, en comunidades del estado Sucre, durante el lapso 2005-2006.

Juana Espinoza[1], Elvia Michelli [2,3], Marcos De Donato [3]

[1] Fundasalud Sucre,

[2] Departamento de Bioanálisis,

[3] Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas.

Núcleo de Sucre, Universidad de Oriente, Cumaná, estado Sucre.

Correspondencia: Elvia Michelli
Laboratorio de Microbiología
Departamento de Bioanálisis. Núcleo de Sucre.
UDO, Cumaná, estado Sucre.

E-mail: michelli@telcel.net.ve;

Tel.: +58-424-7507789.

Recibido: Marzo 2008 **Aprobado**: Enero 2009

RESUMEN

Frecuencia y susceptibilidad antibiótica de enterobacterias aisladas de urocultivos, en comunidades del estado Sucre, durante el lapso 2005-2006.

En el estudio se determinó la prevalencia y susceptibilidad antibiótica de enterobacterias aisladas de urocultivos, procesados a partir de 718 personas seleccionadas al azar, con y sin infecciones del tracto urinario (ITU), procedentes de Caituco y Cangua (áreas rurales; 222 y 259 individuos, respectivamente) y Brasil (área urbana; 237 individuos) estado Sucre, Venezuela. Se incluyeron personas de ambos sexos y todas las edades que desearon participar. Las muestras fueron procesadas por análisis físico, químico y microscópico del sedimento urinario; se utilizaron placas laminares URICULT® para urocultivos. Las pruebas de susceptibilidad antibiótica se realizaron según especificaciones del CLSI, usando los antibióticos amikacina, ampicilina, cefotaxima, cefepima, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol, nitrofurantoína y polimixina-B. Seis hombres (1,81%) y 66 mujeres (17,05%) presentaron ITU, el 50% de éstas fueron sintomáticas, siendo los síntomas más frecuentes disuria (33,33%) y ardor al orinar (24,24%). La prevalencia de ITU fue mayor en las mujeres y niñas de Caituco (24,79%) que en las de Cangua (12,59%) y Brasil (13,33%). La mayoría de las infecciones reportadas en Caituco fueron sintomáticas y en Brasil asintomáticas. Se encontraron diferencias significativas en las ITU por grupos de edad en Brasil, siendo la prevalencia mayor en individuos con 30 o más años. *Escherichia coli* fue la especie más reportada (36,37%) produciendo mayormente infecciones

asintomáticas (15/24). *Citrobacter* sp. fue 100% resistente a los antibióticos probados. Amikacina presentó alta eficacia (98,59%); ampicilina y tetraciclina mostraron la menor eficacia (40,85% y 56,34%, respectivamente). Las cepas bacterianas aisladas de Brasil fueron más sensibles a los antibióticos.

Palabras Clave. Infección, Orina, *Enterobacteriaceae*.**ABSTRACT**

ABSTRACT

Frequency and antibiotic susceptibility of enterobacteria isolated from urocultures in communities of Sucre State during 2005-2006

In this study we determined the prevalence and antibiotic susceptibility of enterobacteria isolated from urocultures, processed from 718 individuals randomly selected, with and without urinary tract infection (UTI), from the Caituco and Cangua (rural areas; 222 and 259 individuals, respectively) and Brasil (urban area; 237 individuals) from Sucre state, Venezuela. We included individuals from both sexes, and all ages. The samples were processed by physical, chemical and microscopic analysis of the sediment, and URICULT® media paddle was used for uroculture. The antibiotic susceptibility test was performed according to the CLSI specifications, using the antibiotics amikacin, ampicillin, cefotaxime, cefepime, nalidixic acid, ciprofloxacin, tetracycline, trimetropim-sulfametoxazol, nitrofurantoine, and polymixin B. Six males (1.81%) and 66 females (17.05%) presented UTI, out of which 50% were symptomatic, with dysuria (33.33%) and burning during urination(24.24%) being the most frequent symptoms. UTI prevalence in females from Caituco (24.79%) was much higher than in Cangua (12.59%) and Brasil (13.33%). Most of the UTIs were symptomatic in individuals from Caituco, while in most from Brasil were asymptomatic. There were differences of UTI only among age groups in individuals from Brasil, prevalence being higher in 30-year-old individuals. *Escherichia coli* was the most frequent species (36.37%) producing mostly asymptomatic infections (15/24). *Citrobacter* sp. was 100% resistant to all the antibiotics tested. Amikacin presented the highest efficacy (98.59%), while ampicillin and tetracycline showed the lowest (40.85% and 56.34%, respectively). The identified bacterial strains isolated from Brasil were the most sensitive to antibiotics.

Key words: Infection, urine, *Enterobacteriaceae*.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan una de las principales causas de morbilidad en la población general, siendo diagnosticadas a nivel mundial en alrededor de 150 millones de personas cada año (1,2,3). Las ITUs se presentan sintomática o asintomáticamente; los casos sintomáticos pueden involucrar sólo el tractor urinario bajo, causando cistitis y uretritis, o afectar además el tracto urinario alto, resultando en pielonefritis (2,4). Las ITUs se caracterizan por disuria, ardor y aumento de la frecuencia en la micción, dolor abdominal y cambios en el color y olor de la orina (5,6). En ITUs asintomáticas hay bacteiuria sin síntomas atribuibles al tracto urinario, éstas se consideran factor de riesgo para sufrir ITU sintomática durante el embarazo (7,8,9,10). En ITUs comunitarias las mujeres son las más afectadas, cerca del 20% de éstas sufre un episodio de ITU durante su vida y el 3% sufre más de uno por año (2,11,12). Otros grupos de riesgo para estas infecciones son los niños, ya que son adquiridas por 3 a 5% de las niñas y 1% de los varones (1,5); y los adultos varones mayores, en los cuales su incidencia aumenta y la recurrencia es común (13).

La mayoría de las ITUs clínicamente importantes son causadas por bacterias (5,7); las bacterias uropatógenas más reportadas en infecciones comunitarias

son bacilos Gram negativos de la familia *Enterobacteriaceae*, entre los cuales *Escherichia coli* (86 a 90%), *Klebsiella* sp., *Proteus vulgaris* y *P. mirabilis* (10 a 14% restante) son los de mayor frecuencia; los cocos Gram positivos *Enterococcus* sp., *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae* son menos reportados (1,11,14,15,16). En pacientes con ITU, el tratamiento con antibióticos tiene como objetivos erradicar la infección, prevenir daño renal y resolver los síntomas agudos; éste suele iniciarse empíricamente antes de los resultados del urocultivo, hecho que ha favorecido el incremento de la resistencia antibiótica en los uropatógenos (1,12,17,18,19), de tal forma que estudios de monitoreo de la resistencia bacteriana a nivel internacional, reportan un patrón de resistencia creciente a los antibióticos usados comúnmente para el tratamiento de ITUs (20,21). La distribución de mecanismos de resistencia entre especies bacterianas es un fenómeno de rápida diseminación, tanto en bacterias aisladas en hospitales como en la comunidad (14). Cada vez son más frecuentes los aislados comunitarios de miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, principalmente *E. coli* y *Klebsiella* sp. productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que les confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, siendo el tratamiento de elección en estos casos los carbapenemos, como ertapenem, el cual es activo frente a la mayoría de las enterobacterias incluyendo las productoras de BLEE (3,7,12,13).

De acuerdo con lo expuesto anteriormente se consideró necesaria la realización del presente estudio, ya que las ITUs son una de las enfermedades comunitarias más frecuentes, y su efectivo diagnóstico, así como la determinación de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas identificadas, fortalecen la información sobre su epidemiología en las áreas evaluadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio: el diseño del estudio fue de tipo corte transversal, realizado entre agosto de 2005 y agosto de 2006 en tres zonas del estado Sucre, dos rurales: Caituco y Cangua, municipios Benítez y Arismendi, respectivamente, y una urbana, Urbanización Brasil, municipio Sucre. El muestreo efectuado fue aleatorio simple; el cálculo de la muestra a incluir se realizó con un nivel de confianza del 95%, precisión absoluta mínima y máxima del 3% y proporción esperada del 5%, para cada una de las poblaciones, utilizando el programa estadístico EPIDAT 3.1. Se incluyó 718 personas (Caituco: 222, Cangua: 259 y Brasil: 237) con y sin síntomas de ITU, de ambos sexos (387 femeninos y 322 masculinos) y edades entre 0 y >60 años (promedio: 17,97; rango: 0-87; desviación estándar: 16,26).

Se excluyeron mujeres embarazadas y quienes expresaron sufrir enfermedades renales diagnosticadas. Se aplicó una encuesta clínica a los participantes para evaluar la presencia de sintomatología sugestiva de ITUs, ésta incluyó una autorización de los participantes que permitió el uso de la muestra y la información recabada (6). Se siguieron los principios bioéticos del código de bioética y bioseguridad del FONACIT (22).

Toma y procesamiento de las muestras: se recolectaron muestras provenientes de la primera orina de la mañana, por la técnica del chorro del

medio, procesadas dentro de las primeras 2 horas después de su recepción; se les realizó un análisis físico, químico, utilizando tiras comerciales según las instrucciones del fabricante (Teco Diagnostics) y examen microscópico del sedimento urinario; a los sedimentos de orina se les aplicó la coloración de Gram, para la identificación morfológica y tintorial de bacterias de interés diagnóstico (23).

Urocultivo: se utilizaron placas sumergibles Uricult® (Orion Diagnostics). La selección de muestras positivas se realizó según el número de unidades formadoras de colonias/mililitro orina (UFC/mL), tomando densidades $\geq 10^5$ UFC/mL como indicativo de bacteriuria (24). A las muestras con $\geq 10^5$ UFC/mL y crecimiento monomicrobiano en agar MacConkey se les continuó el análisis bacteriológico. Se tomaron aislados bacterianos del agar MacConkey para la identificación bioquímica, realizada según procedimientos estándar para identificar enterobacterias (23,24). Se tomó como ITUs asintomáticas el crecimiento cuantitativo $\geq 10^5$ UFC/ml, de una misma cepa, en personas asintomáticas (7).

Pruebas de susceptibilidad a antibióticos: se realizaron según el método de Bauer *et al.* (25) y las especificaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (26). Se probaron los antibióticos amikacina (AN 30 µg), ampicilina (AMP 10 µg), cefotaxima (CTX 30 µg), cefepima (FEP 30 µg), ácido nalidíxico (NA 30 µg), ciprofloxacina (CIP 5 µg), tetraciclina (TE 30 µg), trimetoprima-sulfametoxazol (SXT 2 5 µg), polimixina-B (PB 300U) y nitrofurantoína (FM 100 µg).

Control de calidad microbiológico: Para el control de calidad de pruebas bioquímicas y susceptibilidad antibiótica, se utilizaron cepas *E. coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, del Centro Venezolano de Colecciones Microbiológicas.

Análisis de los datos: los resultados se presentaron en tablas de frecuencia (27); además se aplicaron las pruebas Chi cuadrado (χ^2) y ANOVA múltiple, con un 95% de confiabilidad, para estas pruebas se utilizó el programa estadístico Statgraphics versión 5.1.

RESULTADOS

De los 331 varones estudiados 6 presentaron ITU, mientras que en las 387 mujeres se determinó una prevalencia de 17,05%, observándose asociación estadística entre ITU y el sexo (χ^2=43,96; GL=1; P<0,001). Debido a la diferencia de prevalencia entre mujeres y varones, al bajo número de casos en estos últimos y a las diferencias de factores de riesgo, los análisis posteriores se realizaron sólo a las participantes femeninas. De las 66 mujeres y niñas con ITU, el 50% presentó signos y/o síntomas, el resto cursaba ITU asintomática. Los síntomas más reportados fueron disuria (33,33%; 11/33) y ardor al orinar (24,24%; 8/33).

La frecuencia de ITUs según la procedencia de las participantes, reportó asociación significativa entre poblaciones (χ^2 =18,34; GL=2; P<0,05), con predominio de ITUs sintomáticas en Caituco y asintomáticas en Brasil (Figura

1). La prevalencia de ITUs en mujeres y niñas de Caituco fue mayor (24,79%) a las observadas en Cangua y Brasil (12,59% y 13,33%, respectivamente). La distribución de ITUs por rango de edades reportó asociación significativa sólo en Brasil (χ^2=9,52; GL=4; P<0,05), con mayor prevalencia en las participantes mayores de 30 años (Figura 2). No se encontró asociación significativa entre la sintomatología de las ITUs y su distribución en clases de edad (χ^2=1,52; GL=4; P>0,05).

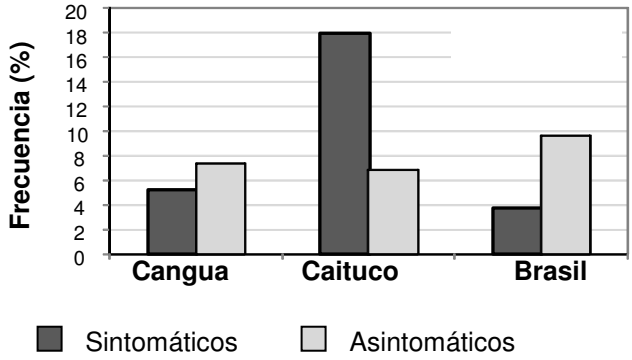


Fig. 1. Frecuencia de infecciones sintomáticas y asintomáticas en mujeres y niñas de tres poblaciones estudiadas en el estado Sucre, Venezuela.

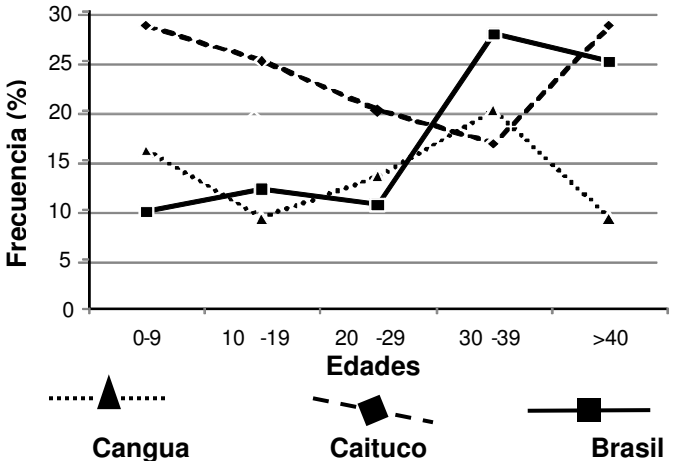


Fig. 2. Distribución de las ITU en mujeres y niñas, según los grupos de edades y las poblaciones estudiadas en el estado Sucre, Venezuela.

Se aislaron e identificaron, a partir de urocultivos positivos, 13 géneros y especies de enterobacterias (Figura 3); *E. coli* fue la más reportada (36,37%), seguida por *K. pneumoniae* (10,61%) y *P. mirabilis* (10,61%). Las ITUs asintomáticas fueron causadas principalmente por *E. coli* y *E. aerogenes* (15/24 y 4/5, respectivamente) y las sintomáticas en su mayoría por *P. mirabilis*, *E. cloacae* y *K. oxytoca* (5/7, 6/6 y 4/5, respectivamente).

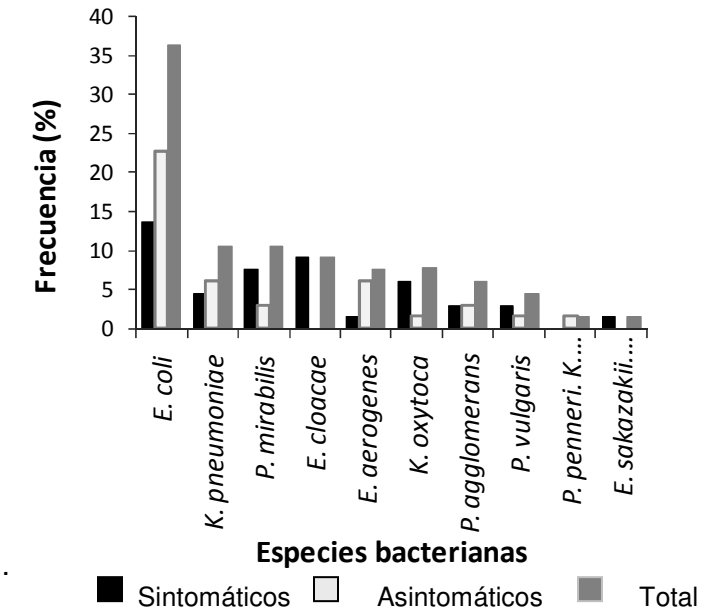
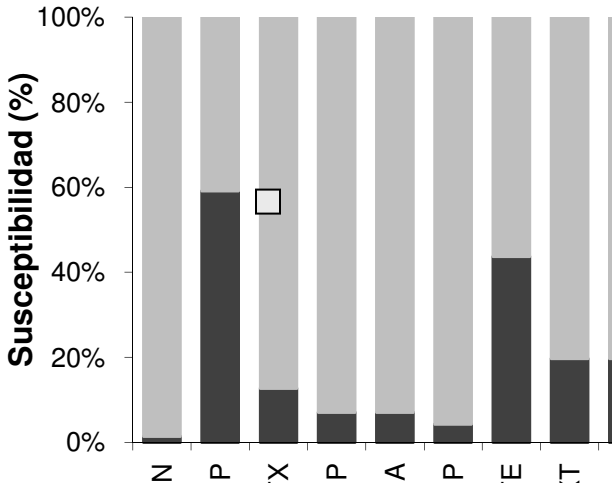


Fig. 3. Géneros y especies bacterianas identificadas a partir de urocultivos positivos de los individuos estudiados. De las especies *P. penneri. K. ozaenae.* y *C. freundii* se asiló sólo una cepa de cada uno en pacientes asintomáticos; de *E. sakazakii* y *Citrobacter* sp. se aisló una cepa en pacientes sintomáticos.

Amikacina (98,59%), ciprofloxacina (95,77%) y polimixina B (95,77%) fueron los antibióticos con mejor efecto antibacteriano; ampicilina (59,15%) y tetraciclina (43,66%) mostraron porcentajes importantes de resistencia (Figura 4).



AN: amikacina, AMP: ampicilina, CTX: cefotaxima, FEP: cefepima, NA: ácido nalidíxico, CIP: ciprofloxacina, TE: tetraciclina, SXT: trimetoprima.sulfametoxazol, FM: nitrofurantoína, PB: polimixina-B.

Fig. 4. Susceptibilidad promedio (Resistente ■ Sensible :□) por antibiótico de las especies bacterianas aisladas a partir de urocultivos positivos.

Las pruebas de susceptibilidad a antibióticos según la cepa bacteriana (Figura 5), mostraron porcentajes de sensibilidad elevados en éstas frente a la mayoría

de los mismos; *Citrobacter* sp. fue la única cepa resistente a todos los antibióticos probados

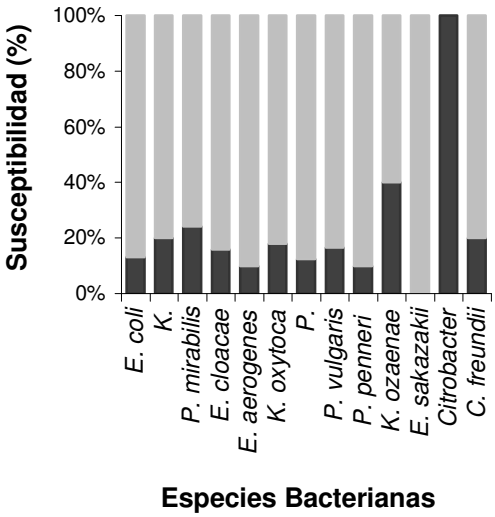


Fig. 5. Susceptibilidad promedio (Resistente: ■ Sensible: □) de las especies bacterianas aisladas a partir de urocultivos positivos de los antimicrobianos ensayados

Al aplicar un ANOVA múltiple, usando el diámetro de inhibición de los antibióticos como variable estudiada, se encontró diferencias significativas en cuanto a antibiótico, género, especie y población, con $p<0,0001$ en todos los casos. El análisis *a posteriori* del diámetro promedio de los halos de inhibición, obtenido para las cepas aisladas en las distintas poblaciones, evidenció que aquellas aisladas en la Urbanización Brasil (población urbana) resultaron ser más sensibles que las aisladas en poblaciones rurales.

DISCUSIÓN

En esta investigación se determinó que, en el estado Sucre, las ITUs son un problema en atención primaria comunitaria, con alta prevalencia en la población general, resultado apoyado por el hecho de que la frecuencia de ITUs está condicionada por diferentes factores, siendo uno de los principales las características ambientales (20). La mayoría de las ITUs bajas son no complicadas, pero su correcta identificación es importante, debido a que causan elevada morbilidad, especialmente cuando se tornan recurrentes; al respecto, se ha observado que el 20-25% de las personas con ITU no complicada, tienen al menos una recurrencia en los seis meses siguientes (2,7).

Las manifestaciones clínicas más reportadas en este estudio fueron disuria y ardor al orinar, las cuales por si solas no fueron predictivas de la presencia de

ITU; al respecto, Mehnert-Kay (10) sostiene que, sin pruebas de laboratorio correctas, estos síntomas no deben tomarse como son indicativos de infección urinaria. 50% de las participantes presentó ITU asintomática, valor superior al encontrado en otros trabajos, que reportan entre 6 y 20%, en individuos sanos y adultos mayores, respectivamente (8,28). Estudios realizados al respecto señalan que algunas ITUs asintomáticas podrían ser infecciones subclínicas precoces, las cuales incrementan el de riesgo de pielonefritis y falla renal en personas susceptibles; en personas sanas, estas infecciones no son consideradas precursoras de ITUs sintomáticas (5,8,14). En general, se reporta que el interés por el conocimiento de la ITU asintomática estriba en la posibilidad de prevenir el compromiso renal crónico con insuficiencia renal, lo cual no es habitual, ya que estos pacientes presentan un escaso riesgo de lesión renal (9).

La alta frecuencia de ITUs observada en mujeres coincide con numerosos reportes, en los cuales estas infecciones prevalecen en mujeres sexualmente activas, sin enfermedades de base ni anomalías del tracto urinario; son poco graves, pero repercuten en la actividad productiva de la afectada, ya que los síntomas duran de 5 a 6 días (13,14,19). Su presencia se debe a la cercanía anatómica del recto, siendo la flora bacteriana fecal la principal fuente de las cepas que colonizan el introito vaginal, la uretra y causan infección en la vejiga (11,12,29).

En este estudio hubo una distribución similar de ITU por edad, en las poblaciones rurales, mientras que en la urbana ésta fue mayor en mujeres con 30 años o más; los resultados obtenidos en las poblaciones rurales son consistentes con la epidemiología de dichas infecciones, según la cual la mayoría de las ITUs se presentan en mujeres adultas jóvenes y de mediana edad (2,6,28). Las diferencias encontradas en la población Brasil podrían deberse a que en ésta el número de participantes mayores de 30 años fue superior al incorporado en las poblaciones rurales; en este grupo, un factor de riesgo clave para la adquisición de ITUs es la transición femenina hacia edades maduras (>50 años), asociado más a una predisposición biológica natural, que al comportamiento observado en las participantes más jóvenes (17,28).

Los agentes etiológicos identificados en esta investigación coinciden con los reportados en otros trabajos realizados en personas no hospitalizadas, debido al origen endógeno de los microorganismos responsables de las ITUs (4,11,13,18,28). La especie bacteriana más aislada fue *E. coli*, resultado comparable con reportes previos, con porcentajes de aislamiento que varían de 70 a 95%, reafirmando la importancia de *E. coli* uropatógena en la etiología de ITUs (7,12,17,18,19,21). Su elevada prevalencia esta dada por la capacidad de adherencia a receptores específicos en células uroepiteliales, a través de fimbrias de superficie y a su movilidad, que facilita su ascenso por la uretra (11,15,19,28).

Las pruebas de susceptibilidad antibiótica mostraron porcentajes de sensibilidad importantes en las cepas aisladas frente a la mayoría de éstos; sin embargo, en los últimos años se ha observado fallas terapéuticas en el tratamiento de ITUs comunitarias, debidas a resistencia bacteriana frente a los antibióticos de rutina para el tratamiento de las mismas (3,18,19,29).

La terapia antibiótica en ITUs no complicadas, se basa en tratamientos cortos, con la misma eficacia de los de larga duración y menos efectos secundarios para el paciente; considerando los efectos adversos, costos y potencial de resistencia futura (19,29).

La mayoría de las cepas aisladas en el presente estudio fueron sensibles a amikacina y ciprofloxacina, con un bajo nivel de sensibilidad para ampicilina y tetraciclina; ampicilina y amoxicilina son antibióticos considerados de elección en la terapia estándar para tratar ITUs, pero la elevada resistencia obtenida en los últimos años ha conducido a limitar su administración, siendo hoy por hoy trimetoprin sulfametoxazol y nitrofurantoína dos de los antibióticos de primera línea para el tratamiento de estas infecciones; trimetoprim sulfametoxazol está indicado cuando se conoce el agente etiológico de la ITU, elimina las bacterias del sitio reservorio y disminuye el riesgo de recaídas (17,29). Es importante señalar que, en algunos casos, la administración de nitrofurantoína es limitada, a pesar de su elevada eficacia frente a *E. coli*, debido a su toxicidad y complejo esquema de tratamiento (13,20).

Las cepas aisladas en las poblaciones rurales presentaron patrones de susceptibilidad antibiótica similares, exhibiendo mayor resistencia que las aisladas en la población urbana. Estos hallazgos sugieren que los individuos de la población urbana no practican comúnmente la automedicación de antibióticos, a pesar de tener mayor acceso a ellos; caso contrario ocurre en las poblaciones rurales, donde sus habitantes podrían utilizar la autoprescripción de fármacos que estén a su alcance, contribuyendo a la resistencia bacteriana. Estos resultados apoyan lo expuesto por Foxman (14), quien sostiene que las ITUs no complicadas son una de las razones más frecuentes para prescribir antibióticos, favoreciendo la dispersión de terapias empíricas no controladas y la dispersión de resistencia bacteriana en la comunidad. La resistencia bacteriana a antibióticos en ITUs no complicadas tiene implicaciones clínicas relevantes, ya que las cepas resistentes seleccionadas son potenciales causantes de futuras infecciones. Es por ello que el conocimiento global del paciente como factor activo de la infección es clave para mejorar, mediante el diagnóstico correcto, la indicación y elección del tratamiento antibiótico (18). En conclusión, para seleccionar el tratamiento de las ITUs son necesarios no solo el conocimiento de la bacteria que está causando el cuadro clínico, y su susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*, sino que también es preciso considerar factores inherentes a la persona afectada, como edad, sexo, forma de presentación de la infección y enfermedades subyacentes.

AGRADECIMIENTOS *Los autores agradecen a la Lic. Isaurea Quijada su colaboración, y el apoyo financiero del Consejo de Investigación, Universidad de Oriente (Proyecto CI-5-1005-1157/03).*

BIBLIOGRAFIA

1. Cavagnaro, F. Infección urinaria en la infancia. Rev. Chil. Infect. 2005. 22(2): 161-168.
2. Kucheria, R.; Dasgupta, P.; Sacks, S.; Khan, M. y Sheerin, N. Urinary tract infections: new insights into a common problem. Postgrad. Med. J. 2005. 81: 83–86.

3. Randrianirina, F.; Soares, J.; Carod, J., Ratsima, E.; Thonnier, V.; Combe, P.; Grosjean, P.Talarmin, A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. J. Antimicrob. Chemother. 2007. 59: 309–312.

4. Ginestre, M.; Romero-Añez, S.; Martínez-García, A.; Rincón-Villalobos, G.; Harris-Socorro, B.; Castellano-González, M.; Avila-Roo, Y. y Perozo-Mena, A. *Gardnerella vaginalis* y uropatógenos convencionales en pacientes ambulatorios. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2001. 21(2): 6-9.

5. Zorc, J.; Kiddoo, D. y Shaw, K. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin. Microbiol. Rev. 2005. 18(2): 417–422.

6. Car, J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. BMJ. 2006. 332: 94-97.

7. Alós, J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2005. 23(4): 3-8.

8. Nicolle, L. Asymptomatic bacteriuria-important or not? N. Engl. J. Med. 2000. 343:1037-1039.

9. Pérez, H. y Ferrer, L. Bacteriuria asintomática en la mujer. Estudio epidemiológico, patológico y terapéutico. Arch. Españoles Urol. 2004. 57(8): 784-804.

10. Mehnert-Kay, S. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. Am. Fam. Physician. 2005. 72:451-456.

11. Galué, N.; Ginestre, M.; Martínez, A.; Romero, S.; Rincón, G. y Harris, B. Etiología de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: un estudio de 9 años. Kasmera. 2000. 28(3): 163-176.

12. Akram, M.; Shahid, M. y Khan, A. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2007. 6: 4.

13. Andreu, A.; Alós, J.; Gobernado, M.; Marco, F.; De la Rosa, M.; García-Rodríguez, J. y Grupo cooperativo español para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. Enfermd. Infecc. Microbiol. Clin. 2005. 23(01):4-9.

14. Foxman, B. 2002. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am. J. Med. 113(Suppl. 1A)**:** 5S–13S.

15. Mysorekar, I. y Hultgren, S. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary. PNAS. 2006. 103: 14170-14175.

16. Ma, J. y Shortliffe, L. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. Urol. Clin. North Am. 2004. 31: 517-526.

17. Andrade, S.; Sader, H.; Jones, R.; Pereira, A.; Pignatari, A. y Gales, A. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2006. 101(7): 741-748.

18. Gómez, J.; Muñoz, R.; Baños, V. y Gómez, G. Tratamiento de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: perspectivas actuales y enfoque clínico del paciente. Rev. Esp. Quimioterap. 2005. 18(4): 319-327.

19. Cegelski, L.; Marshall, G.; Eldridge, G. y Hultgren, S. The biology and future prospects of antivirulence therapies. Nat. Rev. Microbiol. 2008. 6(1): 17–27.

20. Gupta, V.; Yadav, A. y Joshi, R. Antibiotic resistance pattern in uropathogens. Indian J Med. Microbiol. 2002. (20): 2. 96-98.

21. Casellas, J.; Visser, M.; Coco, B.; Mac Dougall, N.; Cohen, H.; Soutric, J.; Arenoso, H. y Grupo Colaborativo Latinoamericano. Actividad *in vitro* de niveles séricos y urinarios de amoxicilina y amoxicilina-sulbactam sobre 820 cepas de *Escherichia coli* aisladas de infecciones urinarias bajas extrahospitalarias. Estudio sudamericano. Rev. Chil. Infect. 2003. 20(1): 11-18.

22. FONACIT. Código de bioética y bioseguridad. 2da edición. FONACIT, MppCT, Caracas, 2002. (disponible en http://www.fonacit.gov.ve/bioetica.asp).

23. Koneman, E.; Allen, S.; Janda, W.; Schreckenberger, P. y Washington, W. Diagnóstico Microbiológico. 5ta Ed. 1999. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1432pp.

24. Mac Faddin, J. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. 3ª Ed. 2003. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 850pp.

25. Bauer, A.; Kirby, W.; Sherris, J. y Turck, M. Antibiotic susceptibility testing by standarchized single disck method. Am. J. Clin. Pathol. 1966.45: 493 – 496.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS). 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15.

27. Montgomery, D. Diseño y análisis de experimentos. 1991. Grupo Editorial Iberoamericana. México. 589pp.

28. Roos, V. y Klemm, P. Global gene expression profiling of the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 in the human urinary tract. Infec. Immun. 2006. 3565–3575.

29. Hooton, T.; Besser, R.; Foxman, B.; Fritsche, T. y Nicolle, L. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. Clin. Infect. Dis. 2004. 39:75-80.