

Prevalencia y resistencia microbiana en las infecciones urinarias de la mujer en el climaterio

Valentina Acevedo¹; Edgardo Castillo Pino²

Resumen

Objetivo. Evaluar la prevalencia y la resistencia microbiana de los gérmenes más frecuentemente involucrados en las infecciones del tracto urinario (ITUs) en mujeres mayores de 50 años de edad.

Material y método. Estudio retrospectivo, transversal y observacional. Se analizaron los urocultivos con más de 100.000 UFC, monomicrobiana y sus respectivos antibiogramas en mujeres mayores a 50 años.

Resultados. De 350 urocultivos analizados se observó 51% de *E. coli*, 15% de *Enterococcus fae-*

calis, 14% de *Klebsiella pneumoniae*, 7% *Proteus mirabilis* y 5% *Staphylococcus saprophyticus*. El 93% de las mujeres fueron postmenopáusicas. Se constató resistencia microbiana de *E. coli* de 44% a la ampicilina, 27% a la amoxicilina-clavulánico, 19% al cefuroxime, 14% a la ciprofloxacina, 4% a la ceftriaxona, 3% a la nitrofurantoina y 2% al trimetoprim-sulfametoxazol. *Enterococcus faecalis* mostró mayor resistencia para la ciprofloxacina (14%); mientras *Klebsiella pneumoniae* se muestra mayormente resistente a ampicilina (47%).

Discusión. Las mujeres cursando la postmenopausia son frecuentemente afectadas por las ITUs. El principal agente etiológico es *Escherichia coli* seguido por *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*.

El colibacilo presenta altas tasas de resistencia a los agentes antimicrobianos comúnmente utilizados en la atención primaria. El conocimiento de este perfil epidemiológico es la base para

-
- 1 Ginecólogo Titular del Hospital de Las Piedras. Unidad de Uroginecología y Piso Pélvico. (Las Piedras, Canelones) Uruguay
 - 2 Profesor Agregado de Clínica Ginecotológica "B". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Ginecólogo Titular del Hospital de Las Piedras (Las Piedras, Canelones). Unidad de Uroginecología y Piso Pélvico. Coordinador de la UDAs de Ginecología del Hospital de Las Piedras, Canelones. Uruguay

Contacto: castillopino@gmail.com

Recibido: 27/6/19. Aceptado: 6/9/19

el tratamiento adecuado y oportuno de nuestras pacientes.

Conclusión. La técnica utilizada descrita ofrece ventajas sobre todas las técnicas quirúrgicas existentes en cuanto a costo y recuperación.

Palabras clave: *Escherichia coli*, sensibilidad *Escherichia coli*, resistencia antibiótica, infecciones del tracto urinario.

Abstract

Objective. To assess the prevalence and microbial resistance of the germs most frequently involved in urinary tract infections (UTIs) in women over 50 years of age.

Material and methods. Retrospective, cross-sectional and observational study. Urine cultures with more than 100,000 CFU, monomicrobial and their respective antibiograms in women over 50 years old were analyzed.

Results. Of 350 urine cultures analyzed, 51% of *E. coli*, 15% of *Enterococcus faecalis*, 14% of *Klebsiella pneumoniae*, 7% *Proteus mirabilis* and 5% *Staphylococcus saprophyticus*. 93% of the women were postmenopausal. *E. coli* microbial resistance of 44% to ampicillin, 27% to amoxicillin-clavulanic acid, 19% to cefuroxime, 14% to ciprofloxacin, 4% to ceftriaxone, 3% to nitrofurantoin and 2% to trimethoprim-sulfamethoxazole was found. *Enterococcus faecalis* showed greater resistance to ciprofloxacin (14%); while *Klebsiella pneumoniae* is mostly resistant to ampicillin (47%).

Discussion. Women in postmenopause are frequently affected by UTIs. The main etiologic agent is *Escherichia coli* followed by *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae*. Colibacil has high resistance rates to the antimicrobial agents commonly used in primary care.

Conclusion. The knowledge of this epidemiological profile is the basis for the appropriate and timely treatment of our patients.

Key words: *Escherichia coli*, sensitivity *Escherichia coli*, antibiotic resistance, urinary tract infections.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son uno de los tipos más comunes de infección bacteriana que se encuentran tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

El climaterio es una etapa en la vida de la mujer donde se favorece la posibilidad de desarrollar infecciones del tracto urinario. Esta etapa biológica de la mujer caracterizada por el declinar de la función ovárica provoca, entre sus consecuencias, una alteración del trofismo genital y urinario.

Esta atrofia vulvo-vaginal constituye un factor de riesgo debido a la relación entre la producción de estrógeno, glucógeno y la colonización por lactobacilos, todos los cuales se reducen después de la menopausia.¹

La colonización de lactobacilos disminuye la colonización de patógenos a través de la producción de ácido láctico debido al metabolismo de la glucosa, lo cual disminuye el pH vaginal.

Por otro lado, las pacientes posmenopáusicas comparten con las premenopáusicas, el riesgo de desarrollar infecciones urinarias recurrentes vinculados a las relaciones sexuales y al grupo sanguíneo.^{2,3}

Como es de esperar, una historia de infecciones urinarias durante la premenopausia aumenta el riesgo de recurrencia en la posmenopausia.

Además existen otros factores de riesgo durante esta etapa vital, como son la incontinencia urinaria, el prolapso de la pared vaginal anterior, el aumento del volumen residual de orina y la cateterización urinaria in-

termitente o permanente, todo lo cual predispone a ITU complicadas.

Se ha observado que aproximadamente 4 de cada 10 mujeres con prolapso de órganos pélvicos (POP) tienen dificultad en la evacuación urinaria, lo que resulta en un mayor riesgo de ITU.

El prolapso del compartimento anterior (cistocele) es la forma de prolapso más relacionada con las ITU en forma significativa. Sin embargo, el prolapso del compartimento posterior (rectocele) puede causar un aumento de presión significativa en la uretra, lo que resulta en dificultad en la evacuación y también un mayor riesgo de ITU. El conocimiento a través del examen clínico del estado del piso pélvico y su compartimento afectado es importante para definir un adecuado plan terapéutico para estas infecciones.

Se observó que el tratamiento para las ITU en mujeres con POP que tienen una buena micción no tiene ningún efecto, y por tanto no está indicado.⁴ Después de una intervención quirúrgica, el reingreso al hospital y el tiempo de estadía hospitalaria se asocian significativamente con las ITUs.⁵

Algunos estudios han demostrado que la cantidad de orina residual refleja un alto riesgo de ITUs en mujeres con incontinencia urinaria.^{6,7,8} Sin embargo, hay datos que indican que los volúmenes de orina residual tan bajos como 30 ml también pueden aumentar el riesgo de ITUs.⁵

La incontinencia urinaria es principalmente un trastorno de almacenamiento que por sí solo no causa infecciones; sin embargo, una ITU puede deberse a una micción incompleta secundaria al tratamiento quirúrgico anti-incontinencia realizado.⁹

La cateterización vesical es un factor de riesgo para las ITU. El uso de catéteres urinarios es la fuente más común de infecciones y bac-

terias Gram negativas en el entorno hospitalario. La incidencia de la bacteriuria y las ITU dependen del tiempo de duración del cateterismo.

La cateterización innecesaria o prolongada es un factor de riesgo adicional, y la asepsia deficiente del orificio uretral es un factor predisponente. La formación de bio-películas en los catéteres después de la cateterización es inevitable. La colonización bacteriana es más rápida dentro de la luz del catéter (48 horas) que en la pared externa del catéter (72-168 horas).¹⁰

En relación a la prevalencia microbiológica, existen múltiples trabajos que ubican a *Escherichia coli* como la especie uropatógena más común y responsable del 85% de las ITU.^{11,12,13}

Los microorganismos que con mayor frecuencia son aislados en este tipo de infecciones son *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Proteus spp* y *Staphylococcus saprophyticus*.^{12,14,15}

La resistencia a los antimicrobianos es una de las amenazas más importantes para la salud. La infección urinaria en la comunidad constituyen una entidad nosológica muy común, que también se observa a nivel nosocomial por su alta asociación con el uso de catéter urinario. En general, las instituciones públicas tienden a tener mayores tasas de resistencia.¹⁶

Los antibióticos son clásicamente el método de elección para el tratamiento de las infecciones urinarias y otras infecciones bacterianas.

El uso de antibióticos y su descubrimiento en el siglo XX representan una de las grandes historias de éxito de la medicina.

Tras el descubrimiento de la penicilina y las sulfonamidas, se identificaron 14 clases

diferentes de antibióticos entre 1940 y 1970, y se descubrieron nuevas moléculas dentro de cada grupo.¹⁷ Sin embargo, desde la década de 1980 en adelante, la tasa de descubrimiento de nuevos antibióticos ha declinado de manera constante.

Entre 2003 y 2007, solo cinco agentes antibióticos fueron aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos, constituyendo el número más bajo en 10 años.¹⁸

Para agravar aún más este problema, en los últimos años, se ha observado un incremento de la resistencia a los antibióticos.

Son varios los factores que contribuyen a la amenaza global de resistencia a los antibióticos. Entre ellos se incluyen, la aparición de microorganismos resistentes a múltiples fármacos, el uso excesivo y prolongado de antibióticos, la cultura de la influencia de "la receta" de antibióticos y el declive en el descubrimiento de nuevos agentes antibióticos.

Los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) de Estados Unidos informaron que más de 23.000 muertes fueron causadas por la resistencia a los antibióticos en el año 2013.¹⁹

Por otro lado se observó que la resistencia a los antibióticos ha aumentado las tasas de mortalidad en un 30 a 44%, ha aumentado la duración de la estancia hospitalaria y ha aumentado los gastos hospitalarios.^{20,21,22}

Los pacientes que residen en cuidados crónicos tienen el doble de probabilidades de contraer una bacteria resistente en comparación con los pacientes en centros agudos de los Estados Unidos (14% frente al 6%).²³

Una investigación realizada en Latinoamérica¹² ha constado una resistencia bacteriana a la ciprofloxacina en más del 20% de las muestras de orina mientras que la resis-

tencia a la ampicilina y al trimetoprim/sulfametoxazol fue superior al 50%.

También se encontró bacterias resistentes a las quinolonas en el 50% de los pacientes hospitalizados por ITU en Asia y el porcentaje de especies resistentes a trimetoprim/sulfametoxazol fue de hasta el 70% en África y América del Sur.²⁴

Los carbapenems representan la última línea de defensa en muchos casos de infección resistente, pero las tendencias generales sugieren que la resistencia contra estos agentes está aumentando. En 2013, los CDC informaron que el 11% de las enterobacterias encontradas en el tracto urinario son resistentes al carbapenem.¹⁹

Por tanto, las opciones de tratamiento antibiótico para las infecciones resistentes a múltiples fármacos son cada vez más limitadas y se necesitan de manera urgente nuevas soluciones y las investigaciones demuestran que es esencial observar la epidemiología local tanto a nivel regional como institucional y determinar los planes de tratamiento en consecuencia.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la prevalencia microbiana y la resistencia antimicrobiana de los gérmenes más frecuentemente involucrados en las infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres mayores de 50 años postmenopáusicas asistidas en un centro público de atención primaria en Las Piedras (Canelones), Uruguay.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional realizada entre el 5 de enero de 2015 al 29 de noviembre de 2017.

En el estudio sólo se incluyeron pacientes ambulatorios de sexo femenino y mayores

de 50 años que presentaban síntomas urinarios sospechosos de una ITU que se asistían en el Hospital de Las Piedras (Canelones, Uruguay).

Se analizaron los resultados de aquellos cultivos de orina con más de 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) mono-microbianas y sus respectivos antibiogramas.

Los resultados de estos urocultivos fueron obtenidos de la base de datos del Departamento de Laboratorio Clínico a través de gestión con la Dirección del Hospital.

La muestra de orina para cultivo se realizó, por técnica de "chorro medio", según protocolo de la institución.

La presencia de 100.000 UFC por mililitro en el cultivo de una muestra de orina recolectada apropiada permitió registrar el diagnóstico bacteriológico positivo de ITU.

Los urocultivos positivos fueron incluidos en el estudio con los datos clínicos que incluyeron la edad, el sexo femenino, la edad de la menopausia y el lugar de residencia de cada paciente.

Se consideró variables como frecuencia absoluta y relativa de los gérmenes uropatógenos hallados en los cultivos de orina y se analizaron los respectivos antibiogramas con la idea de conocer el porcentaje de resistencia según cada uno de los gérmenes diag-

nosticados.

Se excluyó del estudio a cualquier paciente con enfermedad terminal, aquella que no proporcione muestras de orina, con antecedentes de administración de antibióticos en las últimas dos semanas y cualquier mujer que se encontraba en su período de menstruación.

Se usaron estadísticas descriptivas para obtener la prevalencia de ITU, la frecuencia de los uropatógenos y la edad media de las pacientes.

RESULTADOS

Se obtuvieron 1050 resultados de cultivo de orina de mujeres mayores de 50 años que se asisten en el Hospital de Las Piedras, en el período de 2015-2017. Se incluyeron para este estudio aquellos que tenían más de 100.000 UFC/ml por lo que el n fue de 350. La edad promedio de las mujeres fue de 64 años con un rango entre 50 a 105 años. 93% de las pacientes fueron postmenopáusicas. La prevalencia de IU bacteriana fue más alta en el grupo de edad 50-59 con una frecuencia de 42,53% en comparación con grupos de 60-69 y mayores de 70 años con frecuencias de 30% y 26,5% respectivamente (Figura 1).

Figura 1.

Distribución por grupos etarios de la población femenina con infección del tracto urinario

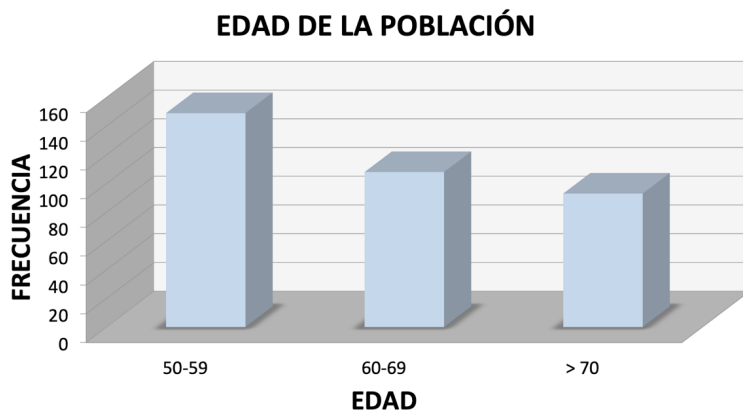
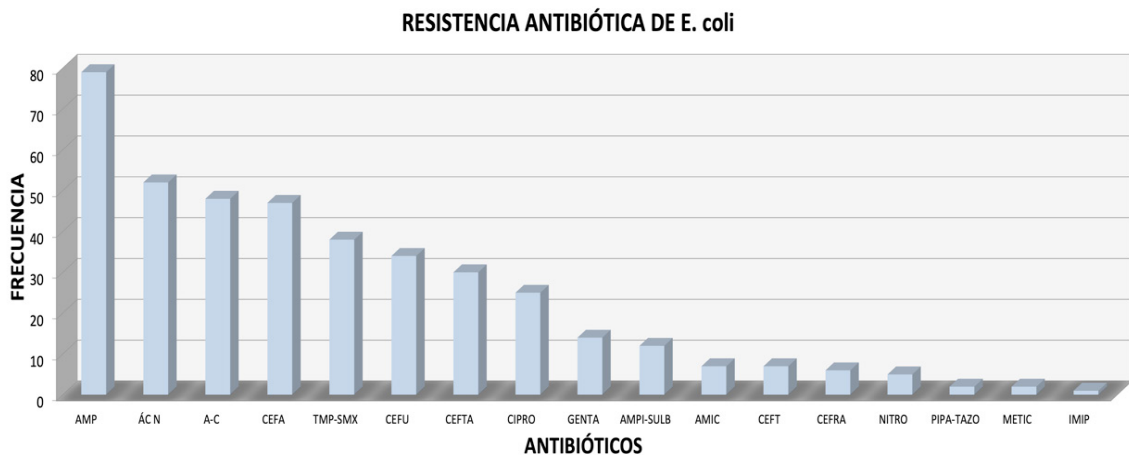


Tabla 1. Frecuencia relativa de los microorganismos hallados en las 350 muestras de urocultivos positivos

Microorganismo	Frecuencia
<i>E.coli</i>	179 (51%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	54 (15%)
<i>Klesbiella pneumoniae</i>	49 (14%)
<i>Proteus mirabilis</i>	23 (7%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	16 (5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (3%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7 (3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1,1%)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (0,6%)
<i>Morganella morganii</i>	2 (0,6%)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (0,3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0,3%)

Figura 2.

Frecuencia relativa de la resistencia de *Escherichia Coli* a los antibióticos más utilizados



De estos 350 urocultivos se observó que *Escherichia coli* fue el uropatógeno bacteriano más prevalente 179/350 (51%) seguido de *Enterococcus faecalis* 54/350 (15%), *Klebsiella pneumoniae* 49/350 (14%), *Proteus mirabilis* 23/350 (7%) y *Staphylococcus saprophyticus* 16/350 (5%) (Tabla 1).

De los 350 antibiogramas analizados se observó una resistencia microbiana de *E. coli* del 44% a la ampicilina, el 27% a la amoxicilina-clavulánico, el 19% al cefuroxime, el 14% a la ciprofloxacina, el 4% a la ceftriaxona, el 3%

a la nitrofurantoína y el 2% al trimetoprim/sulfametoxazol, entre los antibióticos más utilizados en nuestro medio (Figura 2).

Enterococcus faecalis mostró mayor resistencia para la ciprofloxacina (14%); mientras *Klebsiella pneumoniae* se muestra mayormente resistente a la ampicilina (47%) (Figura 3 y 4).

DISCUSIÓN

La resistencia a los antibióticos es un proble-

Figura 3.

Frecuencia relativa de la resistencia de *Enterococcus faecalis* a los antibióticos más utilizados

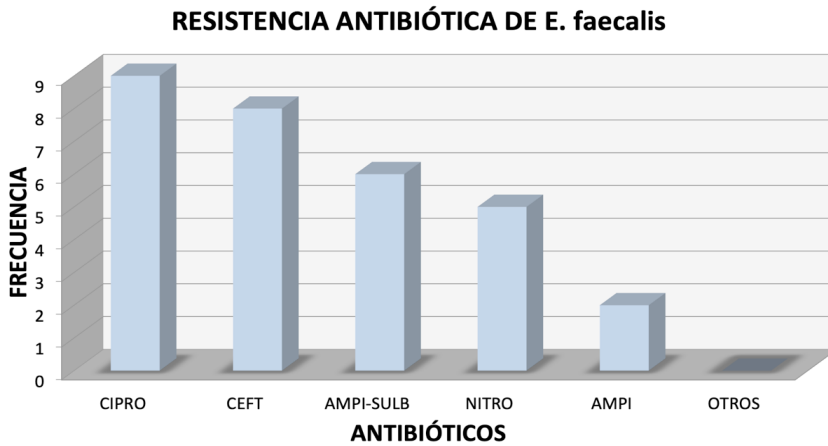
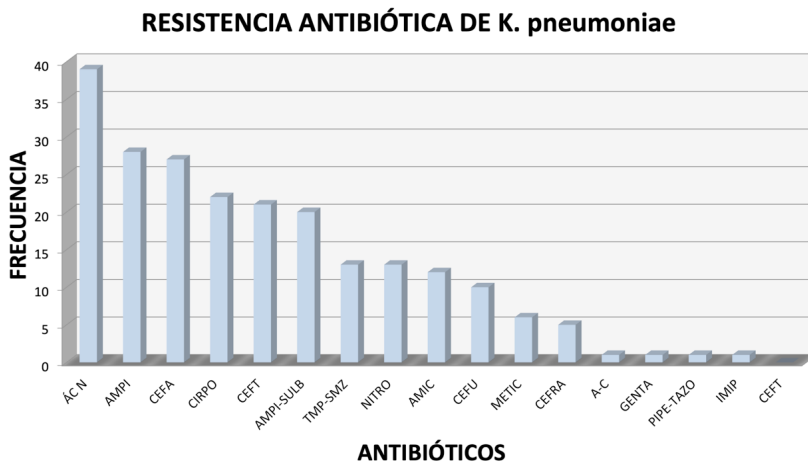


Figura 4.

Frecuencia relativa de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antibióticos más utilizados



ma de salud global grave debido al impacto en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes, así como en los costos en la atención médica, de ahí la importancia de conocer los gérmenes más frecuentemente involucrados y sus respectivos antibiogramas.

La literatura mundial ubica a los microorganismos uropatógenos más frecuentemen-

te involucrados en las ITUs a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Proteus spp* y *Staphylococcus saprophyticus*.

Debido al aumento de la resistencia microbiana y la disminución del número de antibióticos recién descubiertos, las opciones de tratamiento son cada vez más limitadas.

En 2002 un estudio denominado SENTRY¹² realizado por un grupo de participantes de Latinoamérica demostró que los uropatógenos aislados en los centros médicos de América Latina muestran una alta resistencia a varias clases de agentes antimicrobianos (*E. coli* y *Klebsiella spp* son resistentes a la ciprofloxacina y *P. aeruginosa* es resistente al carbapenem). Además, los resultados de esta encuesta avalan la importancia de las enterobacterias como causa de la ITU en América Latina.

Una revisión de la Cochrane de 2010²⁵ incluyó 21 estudios de buena calidad, con 6016 participantes, que utilizaron diferentes clases de antimicrobianos para tratar la cistitis aguda en mujeres durante 3 a 10 días. No se observó diferencias entre las clases de antimicrobianos incluidos en esta revisión para la cura sintomática de la ITU no complicada aguda. Las fluoroquinolonas demostraron ser más efectivas que los betalactámicos para el resultado bacteriológico a corto plazo.

Investigaciones realizadas en la región de Las Américas observó que la *E. Coli* presenta una resistencia del 50% para trimetoprim-sulfametoxazol y para la ampicilina. Se observó que la nitrofurantoína es uno de los antimicrobianos que se pueden utilizar en la terapia empírica en ITU donde se sospecha infección por *E. coli*, debido a que es sensible en el 87,7% de los casos.^{26,27} Además, se reconoció a *Escherichia coli* como el microorganismo aislado que se encuentra con más frecuencia en muestras recogidas de pacientes con una ITU diagnosticada en aproximadamente el 75-80% de las infecciones urinarias comunitarias.^{16,26,27} Especies menos frecuentes de Enterobacteriaceae, tal como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, y cocos grampositivos como *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae* son

responsables de la gran mayoría de los episodios restantes.²⁶

Este estudio determinó la prevalencia, la etiología y la resistencia bacteriana entre las pacientes que asisten al Hospital de Las Piedras en un período establecido. Mostró que la prevalencia de IU bacteriana en el HLP entre los pacientes que acudían al hospital era de 350/1050 (33,33%)

En esta muestra *Escherichia coli* es el uropatógeno bacteriano más prevalente con 179/350 (51%) acorde con la literatura mundial.

Enterococcus faecalis fue el segundo uropatógeno bacteriano más aislado aquí, con una frecuencia de 15% (54/350) seguido de *Klebsiella pneumoniae* con un 14% (49/350). *Staphylococcus aureus* se observó en el 0,3%. Este valor puede explicarse por tratarse de pacientes postmenopausicas y de manejo ambulatorio ya que la frecuencia de este germen aumenta en la premenopausia y en pacientes con cateterismo uretral.

De los antibiogramas analizados, en nuestro estudio, se constató una elevada resistencia microbiana de la *E. coli* (44%), de la *Klebsiella pneumoniae* (47%) y del *Enterococcus faecalis* (47%) a la ampicilina.

También se observó una baja resistencia microbiana del colibacilo a la nitrofurantoína (3%) y al trimetoprim/sulfametoxazol (2%).

De los cultivos de orina positivos se constató que el 42.5% de las mismas correspondían a mujeres entre 50 y 59 años, el 30% entre 60 y 69 años, y el 26.5% en mayores de 69 años, siendo la edad y la menopausia factores asociados a las ITUs.

CONCLUSIONES

Las mujeres que cursan la postmenopausia temprana son las más frecuentemente afectadas.

tadas por las ITUs donde el principal agente etiológico es *Escherichia Coli* que presenta altas tasas de resistencia a los agentes antimicrobianos comúnmente utilizados en la atención primaria.

Este colibacilo demostró un alto porcentaje de resistencia a ampicilina y amoxicilina-clavulánico, lo que puede comprometer su uso empírico; mientras mantiene una baja resistencia a los aminoglucósidos, a las cefalosporinas de tercera generación, a la nitrofurantoina y al trimetoprim-sulfametoxazol.

Sin embargo, en esta población, se ha visto un incremento en la frecuencia de ITU producida por gérmenes distintos, fundamentalmente *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* que presentan una alta resistencia a la ciprofloxacina y a la ampicilina, respectivamente.

El creciente consumo de antibióticos ha fomentado la aparición de organismos resistentes a múltiples fármacos y los hallazgos de microorganismos resistentes son cada vez más frecuentes.

El conocimiento de este perfil epidemiológico es la base para el tratamiento adecuado y oportuno de nuestras pacientes.

Bibliografía

1. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl. 1):S74-S76.
2. Stapleton A. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Lancet* 1999;353:7-8.
3. Hopkins WJ, Heisey DM, Lorentzen DF, Uehling DT. A comparative study of major histocompatibility complex and red blood cell antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women. *J Infect Dis* 1998;177:1296-1301.
4. Hamid R, Losco G. Pelvic organ prolapse- associated cystitis. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2014;9:175-180.
5. Weintraub AY, Reuven Y, Paz-Levy D, Yohay Z, Idan I, Elharar D, et al. Prevalence and risk factors for urinary tract infection up to one year following midurethral sling incontinence surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;222:146-150.
6. Nygaard I, Brubaker L, Chai TC, Markland AD, Menefee SA, Sirls L, et al. Risk factors for urinary tract infection following incontinence surgery. *Int Urogynecol J* 2011;22:1255-1265.
7. Tseng LH, Liang CC, Chang YL, Lee SJ, Lloyd LK, Chen Ck. Postvoid residual urine in women with stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 2008;27:48-51.
8. Park J, Lavelle JP, Palmer MH. Voiding dysfunction in older women with overactive bladder symptoms: a comparison of urodynamic parameters between women with normal and elevated post-void residual urine. *Neurourol Urodyn* 2016;35:95-99.
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178.
10. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:26-59.
11. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002;4:257-271.
12. Gales AC, Sader HS and Jones RN. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:289-299.
13. Gikas A, Samonis G, Christidou A, et al. Gram- negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3-year review. *Infection* 1998;26:155-159.
14. Manges AR, Natarajan P, Solberg OD, Dietrich PS, Riley LW. The changing prevalence of drug-resistant Enterobacteriaceae groups in a community: evidence for community outbreaks of urinary tract infections. *Epidemiol Infect.* 2006;134(2):425-431.
15. Akram M, Shahid M, Khan A. Etiology and antibiotic resistance pattern of community acquired urinary tract infection in JNMC Hospital India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6(4):1-7.
16. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años. *Salud Públ México.* 2016;58:446-452.
17. Colson A. The antibiotic pipeline: extending the cure, 2008.

- Disponble en: http://www.extendingthecure.org/sites/default/files/Policy_Brief6_May08_newdrugs.pdf (Acceso: 10/11/18).
18. <https://www.fda.gov/consumers/.../combating-antibiotic-resistance>
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013. Disponible en; <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html> (Acceso: 10/11/18).
 20. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159–177.
 21. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51–e77.
 22. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, et al. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005;25:1353–1364.
 23. Woodworth KR WM, Weiner LM, et al. Vital signs: containment of novel multidrug-resistant organisms and resistance mechanisms — United States, 2006–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67.
 24. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol* 2014;32 791–801.
 25. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10.
 26. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi, A Papaptzikos J, Rivero N, Oranges C, Villarroel H, Limas Y. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacteria gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009- 2012. *Rev Chilena Infectol* 2015;32(6):639-648.
 27. Ajú G. Estimación de la resistencia y sensibilidad antimicrobiana en las infecciones del tracto urinario en el primer nivel de atención del área de salud de Montes de Oca, núcleo Vargas Araya, en el periodo enero 2009- diciembre 2010. *Rev Med UCR.* 2012;6(1):1-6. .

Primette

Ulipristal acetato 5 mg

La opción efectiva
para el tratamiento
a largo plazo de
miomas uterinos

vía oral



Indicado para el tratamiento
preoperatorio y tratamiento
intermitente repetido de los síntomas
moderados y graves de los miomas uterinos



El secreto de continuar
tan femenina y natural....

ColpoEstriol[®] *estriol*

Dos efectivas alternativas
para un tratamiento completo



La alternativa
estrogénica natural



TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica



Gador
Al Cuidado de la Vida