

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Resistencia antimicrobiana en infección del tracto urinario con bacteriuria en el servicio de urgencia de un hospital comunitario de la región de Ñuble, Chile

Antimicrobial resistance in urinary tract infection with bacteriuria in the emergency service of a community hospital in the Ñuble region, Chile

^aMiguel Meriño Morales¹ , ^bIsmael Morales Ojeda¹ , ^cJosé Badilla Badilla² ,
^cCecilia Vallejos Medina² 

¹ Universidad Adventista de Chile, Facultad de Ciencias de la Salud. Chillán, Chile.

² Universidad la Republica, Escuela de Enfermería. Chillán, Chile.

RESUMEN

Introducción: la infección del tracto urinario es entre las enfermedades infecciosas una de gran incidencia en el adulto y la segunda con mayor incidencia en niños. Su tratamiento es inicialmente empírico y se sustenta fundamentalmente en la epidemiología y susceptibilidad local.

Objetivos: identificar los microorganismos causales, la resistencia a antimicrobianos y el tratamiento prescrito empíricamente a pacientes consultantes por infecciones del tracto urinario con bacteriuria asociada en la unidad de emergencia del Hospital Comunitario de Bulnes, Chile, entre enero y junio del 2019.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Los datos fueron obtenidos desde los registros del Hospital comunitario de Bulnes, Chile, utilizando el código CIE-10: N39.0, de donde se obtuvo el resultado de los exámenes, datos clínicos, y el perfil biodemográfico de la muestra utilizando un instrumento construido por los autores.

Resultados: el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, en esta bacteria el mayor porcentaje de resistencia se asocia a ampicilina y ciprofloxacino. Los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico de estas infecciones fueron principalmente cefadroxilo y ciprofloxacino. El inicio del tratamiento en su mayoría fue sin resultado de urocultivo y sin cambios posteriores al resultado.

Conclusiones: en el hospital comunitario de la región de Ñuble, la infección urinaria presentó una alta incidencia en mujeres, con un cuadro clínico caracterizado por disuria, no siendo excluyente para otra sintomatología. La bacteria preponderante fue *E. coli*, que mostró un alto porcentaje de resistencia a 1 o más antimicrobianos, siendo la ampicilina y el ciprofloxacino

^a Magister Ciencias Biomédicas, Universidad del BioBio, Chile.

^b PhD Ciencias Biomédicas, Instituto Italiano de Rosario, Argentina.

^c Licenciado en Enfermería, Universidad la Republica, Chillán, Chile.

Autor correspondiente:

Mag. Miguel Meriño Morales

Correo electrónico: miguelmerino@unach.cl

Artículo recibido: 21 diciembre 2020 **Artículo aceptado:** 1 febrero 2021



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

los antibióticos con mayor frecuencia en este sentido. No se logró evidenciar errores en la continuidad en el manejo clínico.

Palabras claves: farmacorresistencia microbiana, antibacterianos, infecciones urinarias, *Escherichia coli*

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infection is one of the infectious diseases with a high incidence in adults and the second with the highest incidence in children. Its treatment is initially empirical and is fundamentally based on epidemiology and local susceptibility.

Objectives: To identify the causative microorganisms, antimicrobial resistance and the empirically prescribed treatment to patients consulting for urinary tract infections with associated bacteriuria in the emergency unit of the Community Hospital of Bulnes, Chile, between January and June 2019.

Methodology: A retrospective descriptive study was carried out. The data were obtained from the records of the Community Hospital of Bulnes, Chile, using the ICD-10 code: N39.0, from which the results of the examinations, clinical data, and the biodemographic profile of the sample were obtained using an instrument constructed by the authors.

Results: The most frequently isolated microorganism was *Escherichia coli*, in this bacterium the highest percentage of resistance is associated with ampicillin and ciprofloxacin. The antibiotics used for the empirical treatment of these infections were mainly cefadroxil and ciprofloxacin. The start of treatment was mostly without urine culture results and without changes after the result.

Conclusions: In the Community Hospital of the Ñuble region, urinary infection had a high incidence in women, with a clinical picture characterized by dysuria, not excluding other symptoms. The preponderant bacterium was *E. coli*, which showed a high percentage of resistance to one or more antimicrobials, and ampicillin and ciprofloxacin were the most frequent antibiotics in this regard. It was not possible to show errors in continuity in the clinical management.

Keywords: microbial drug resistance, antibacterial agents, urinary tract infections, *Escherichia coli*

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más comunes y afecta anualmente a cerca 150 millones en todo el mundo. Se estima que en Estados Unidos, anualmente 10,5 millones de personas consultan por sintomatología de ITU, sumado a 2 a 3 millones de consultas al servicio de urgencia por la misma sintomatología⁽¹⁾.

Se plantea que cerca de 40% de las mujeres en algún momento de su vida desarrollan una ITU. Los datos muestran que mujeres en edad adulta son 30 veces más propensas que los hombres a desarrollar una ITU. Otros adultos susceptibles incluyen a los ancianos y pacientes que requieren sondaje uretral^(1,2).

El agente microbiano causante de ITU se asocia primordialmente al bacilo gram negativo y anaerobio facultativo *Escherichia coli* con una prevalencia de 60 a 70% en esta patología⁽³⁾. Esta bacteria coloniza el intestino pocas horas después del nacimiento y se le considera un microorganismo de flora comensal. El diagnóstico de ITU es la integración del cuadro clínico con exámenes de laboratorio. Entre estos últimos destaca el cultivo de orina. Este se basa en la presencia de un número significativo de bacterias, generalmente > 100.000 ufc/mL⁽⁴⁾.

Respecto al tratamiento de la ITU, varía según las características clínicas de ésta sumado a los factores de riesgo asociados^(4,5). En este contexto destaca que en la práctica diaria de hospitales comunitarios de Chile habitualmente se opta por el uso de antibióticos previo al resultado de un urocultivo y antibiograma⁽⁶⁾. Habitualmente se opta por antibióticos con alta eficacia sobre agentes microbiológicos con alta incidencia, muy buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja⁽⁷⁾.

Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos. Por ende, clínicamente es considerable la relevancia del antibiograma, que se define como un perfil general de los resultados de la susceptibilidad antimicrobiana de una especie microbiana frente a una batería de agentes antimicrobianos de distintas familias⁽⁸⁾. Es de considerar que actualmente muchos microorganismos muestran una pérdida de susceptibilidad frente a grupos de antibióticos⁽⁹⁾. El concepto de resistencia antimicrobiana se define como el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos⁽¹⁰⁾.

En Chile existe evidencia de resistencia asociada a antibióticos usados como primera línea para el manejo de la ITU, entre estos destacan las quinolonas y cefalosporinas⁽¹¹⁾. Sin embargo, a nivel local no existen estudios realizados que aporten datos relevantes respecto a la resistencia de la flora bacteriana, su resistencia antimicrobiana asociada y la efectividad del tratamiento empírico administrado localmente.

Es por esto que nuestra investigación tiene como objetivo identificar los microorganismos causales de ITU, describir la resistencia a antimicrobianos y el tratamiento prescrito empíricamente a pacientes consultantes por infecciones urinarias con bacteriuria asociada en la unidad de emergencia del hospital comunitario de Bulnes, Chile, entre enero y junio del 2019.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de pacientes que consultaron en la unidad emergencias del Hospital comunitario de Bulnes, Chile, entre enero y junio del 2019.

Se consideró como ITU la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de sintomatología^(1,2). Se definió bacteriuria como la presencia de bacterias en orina⁽¹²⁾. Esta se clasificó en bacteriuria asintomática: infección de la vía urinaria baja con urocultivo positivo asociado a ufc >100.000/mL⁽¹²⁾. Por el contrario, bacteriuria sintomática se definió como la presencia de uno o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre ≥ 38 °C, tenesmo, dolor suprapúbico, polaquiuria o disuria con un urocultivo positivo asociado a ufc >100.000/mL⁽¹³⁾. Esta infección se clasificó en ITU alta y baja⁽¹⁴⁾. La infección alta de la vía urinaria se caracteriza por presencia de bacterias en parénquima renal, pelvis renal con o sin presencia de abscesos de uno o ambos riñones, sumados a sintomatología asociada⁽¹⁵⁾. La infección de la vía urinaria baja por el contrario se limita a la uretra y vejiga con sintomatología asociada⁽¹⁶⁾.

En el tamizaje inicial se consideraron el total de los casos registrados en la unidad de emergencia en el periodo de estudio. Los datos fueron obtenidos desde la base de datos informática del hospital utilizando el código CIE-10: N39.0 asociado al diagnóstico ITU. De esta forma del registro médico de urgencia se obtuvieron datos clínicos (fiebre >37,5 °C, disuria, tenesmo, polaquiuria, evolución médica, resultado de los exámenes (PCR, hemograma, orina completa, urocultivo) utilizando un instrumento construido por los autores.

Como criterios de inclusión se consideró aquellos pacientes sintomáticos que presentaban alguno de los siguientes signos: fiebre >37,5 °C, disuria, tenesmo, polaquiuria, dolor suprapúbico, con urocultivo positivo, la orina se obtuvo mediante sonda Foley o segunda micción, y la cuantificación bacteriana fue >105 ufc/mL. Además, aquellos tomados con cateterismo vesical donde la cuantificación bacteriana fue >104 ufc/mL. Para las mujeres con sintomatología un menor número de ufc se asocia a bacteriuria, por lo que se consideraron

al menos 10^2 ufc/mL^(13,17). Como criterio de exclusión se consideraron recuentos de ufc/mL menores a lo requerido según cada método de recolección, urocultivo negativo (cuando no hubo desarrollo de bacterias) y muestras pediátricas: definidas en nuestro estudio para menores de 18 años.

Las características basales de los pacientes, organizadas en variables categóricas fueron resumidas usando porcentajes. A su vez, las variables continuas fueron expresadas en medias. El software utilizado fue Microsoft Excel Professional 2019 Plus[®]. No se calculó tamaño de muestra pues se incluyeron por conveniencia todos los pacientes que reunían los criterios de inclusión.

El estudio fue aprobado por Comité Ético Científico del mismo Centro. La información extraída se manejó de forma confidencial, reemplazando el nombre por un código identificador para mantener el anonimato de los pacientes, fue almacenada y eliminada posterior a su análisis. Dado que es un estudio retrospectivo donde los datos fueron obtenidos de una base de dato no se firmó consentimiento informado.

RESULTADOS

De los pacientes considerados para el estudio, 386 obedecían al diagnóstico de ITU, de los cuales 115 cumplieron los criterios de inclusión.

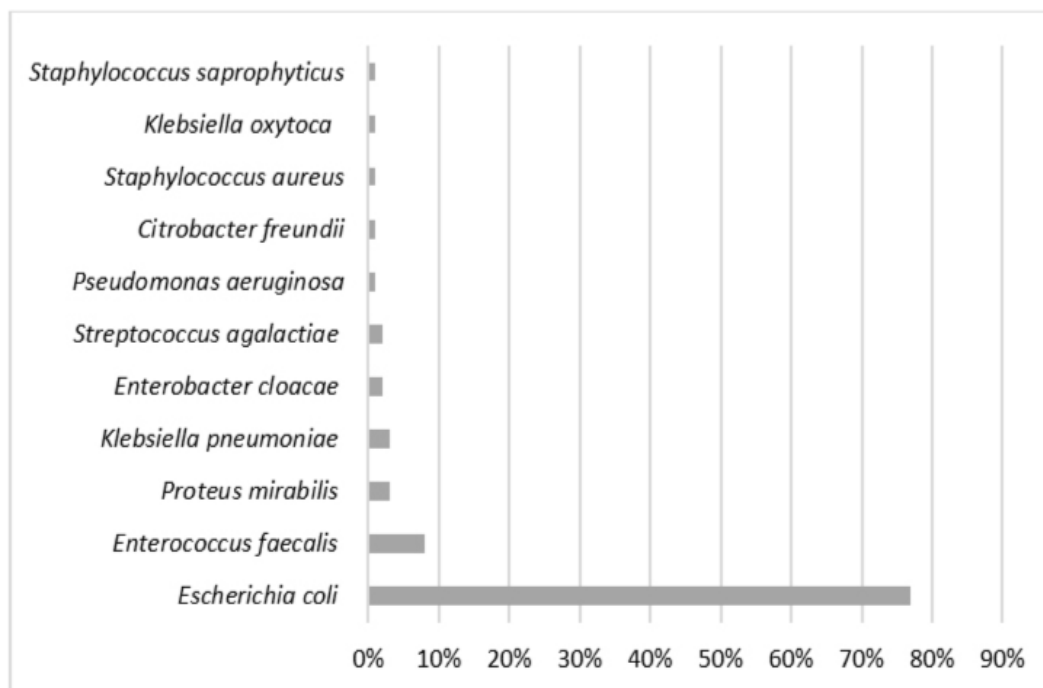
En la muestra final, 84% correspondía al sexo femenino, los síntomas más frecuentes correspondieron a disuria (70%) y dolor suprapúbico (30%), y solo 7% requirió hospitalización. En relación a la edad, el rango etario con mayor presencia de ITU fue de más de 70 años (23,5%) (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas asociadas a la muestra al momento de consulta (n 115)

Variable	Categoría	N	%
Género	Masculino	18	16
	Femenino	97	84
Clínica	Fiebre (>37,5 °C)	18	16
	Disuria	80	70
	Tenesmo	12	10
	Dolor suprapúbico	35	30
	Polaquiuria	4	3
	Otros	10	12
	Rango etario	18-30 años	21
31-40 años		14	12,2
41-50 años		11	9,6
51-60 años		26	22,6
61-70 años		16	13,9
>70 años		27	23,5

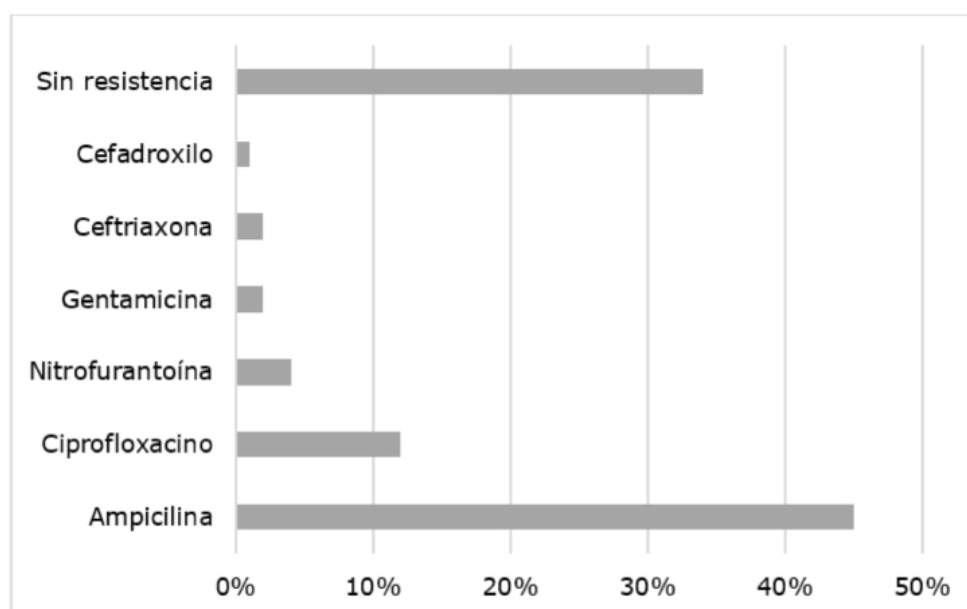
En los 115 pacientes se logró aislar un total de 11 cepas bacterianas. Entre estas, el microorganismo aislado con mayor frecuencia corresponde a *E. coli* (77%) de la muestra (gráfico 1).

Gráfico 1. Cepas encontradas en urocultivos, resultados expresados en porcentajes (n 115)



En relación a la resistencia bacteriana frente a antibióticos, *E. coli* mostró multisensibilidad en 34% de los urocultivos, mientras que 66% restante presentó resistencia a uno o más antibióticos, principalmente frente a ampicilina (45%) y ciprofloxacino (12%) (gráfico 2).

Gráfico 2. Resistencia bacteriana en cepas *E. coli* según tipo de antibiótico, expresada en porcentaje donde cada cepa de *E. coli* presenta resistencia a uno o más tipos de antibióticos (n 88)

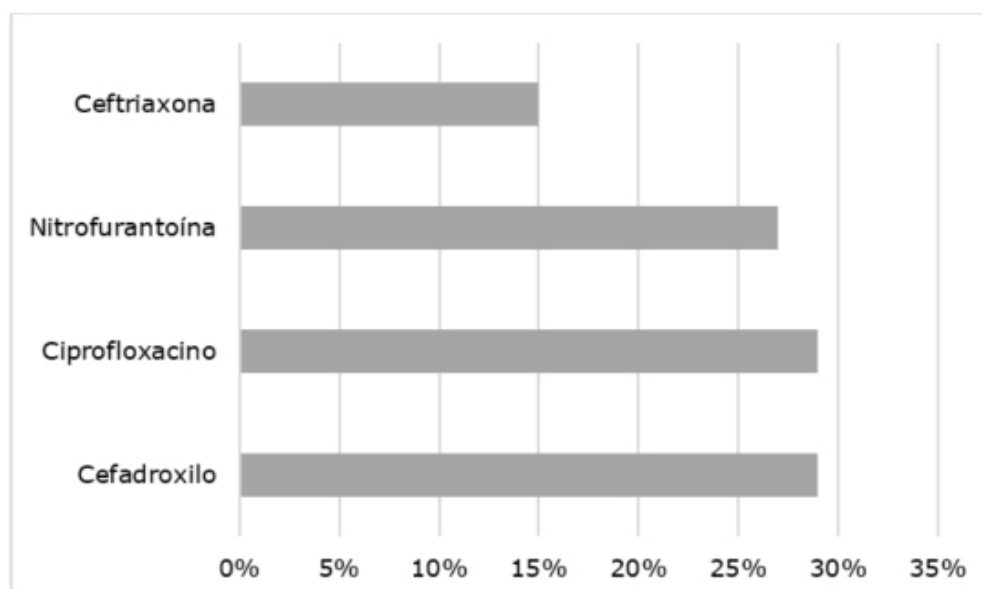


Al inicio del tratamiento tan sólo en 13,9% de la muestra se inició tratamiento antibiótico con el resultado del urocultivo. Por el contrario, en su mayoría la muestra inicia tratamiento sin resultado de urocultivo correspondiendo a 72,1% de los pacientes. A su vez, en el subgrupo de pacientes sin resultado de urocultivo y sin cambios posteriores al resultado, se observó alta incidencia de resistencia antimicrobiana. Tan sólo en 10,4% de la muestra se realizaron cambios con el resultado del urocultivo. Un porcentaje de la muestra no fue tratada con antibiótico, ya sea con o sin resistencia microbiana (tabla 2).

Tabla 2. Inicio del tratamiento antibiótico en infecciones urinarias y conducta posterior al resultado del urocultivo.

Inicio del tratamiento	Con resistencia	Sin resistencia	N	%
Con resultado de urocultivo	3	13	16	13,9
Sin resultado de urocultivo y sin cambios posteriores al resultado.	35	36	71	61,7
Sin resultado de urocultivo y con cambios posteriores al resultado.	10	2	12	10,4
Sin tratamiento	8	8	16	13,9
Total	56	59	115	100

Los antibióticos indicados de manera empírica como tratamiento para la ITU fueron principalmente cefadroxilo y ciprofloxacino, en 29% cada uno (gráfico 3).

Gráfico 3. Indicación de antibióticos de manera empírica pre urocultivo expresados en porcentaje (n 83)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la muestra de pacientes con ITU correspondían principalmente a mujeres (84%), en las que el principal signo asociado fue la disuria (70%) y la distribución en rangos etarios fue relativamente homogénea. El microorganismo mayoritariamente aislado fue *E. coli* (77%) porcentaje cercano a lo descrito en otros estudios⁽¹⁸⁾. En relación a los urocultivos de *E. coli*, 66% mostró resistencia bacteriana a antibióticos, entre estos la ampicilina fue el antibiótico que se asoció a mayor resistencia (45%). Entre los antibióticos con mayor uso de manera empírica están el cefadroxilo, el ciprofloxacino y la nitrofurantoina.

Según lo observado en nuestro estudio la ITU afecta mayoritariamente a mujeres (88%) vs. hombres (12%) lo que podría estar relacionado con diferencias anatómicas del tracto urinario bajo, la edad de la muestra y el tipo de microorganismo^(19,20). La mayor resistencia bacteriana de *E. coli* frente a antibióticos fue a la ampicilina (45%) seguido por el ciprofloxacino (12%). En este sentido se ha descrito que los antibióticos betalactámicos son uno de los grupos que presentarían mayor problemática de resistencia en este microorganismo⁽²¹⁾. Por su parte, las fluoroquinolonas, si bien mantienen mayor sensibilidad, la sobreexposición debido al uso indiscriminado, ha generado poblaciones con mayor resistencia a este grupo de antibióticos⁽²²⁾.

Los resultados muestran que una gran parte de los antibióticos prescritos fueron indicados sin resultado de urocultivo, lo que concuerda con la evidencia existente⁽²³⁾. En nuestro estudio, a 83 pacientes se le inició tratamiento de manera empírica, y específicamente en 71 de éstos no se realizaron cambios posteriores al resultado del examen. De este último grupo a 35 pacientes se les dejó tratamiento inadecuado dado que se observó resistencia a los antimicrobianos indicados, sin cambios posteriores al resultado y con algún tipo de resistencia antibiótica, hecho que además de ser potencialmente peligroso para el paciente, influye directamente en la generación de resistencia a antibióticos. El uso de antibióticos de manera empírica, y la falta de monitoreo de estos ha sido descritos previamente en investigaciones usando modelos de regresión logística⁽⁷⁾.

En la muestra los antibióticos prescritos con mayor frecuencia fueron cefadroxilo y ciprofloxacino, seguidos por nitrofurantoína y por último ceftriaxona. De estos antibióticos dos son cefalosporinas, grupo perteneciente a los β -lactámicos, hecho que podría implicar riesgo de acelerar la generación de resistencia microbiana frente a este grupo de fármacos, como ha sido descrito en la literatura⁽²¹⁾. Además, la administración de ciprofloxacino de manera empírica es elevada, considerando que es el segundo antibiótico con mayor resistencia en la muestra estudiada.

Al existir un amplio margen de cultivos que evidencian resistencia bacteriana, los que son manejados con antibióticos de manera empírica sin posterior cambio de este tratamiento, existe un importante riesgo para la salud del paciente ligado a la progresión bacteriana, sistematización de la infección, como también un factor de riesgo relacionado a la generación de resistencia antibacteriana. Es de esperar que los clínicos se concienticen con el riesgo de estas prácticas.

Respecto a las debilidades del estudio consideramos que el tamaño muestral es pequeño lo que implica un sesgo potencial, además de ser una cohorte retrospectiva que implicaría otro elemento de sesgo. Los datos clínicos son escasos y de un solo centro lo que impide obtener conclusiones y hacer generalizaciones.

Siempre considerando que este estudio es descriptivo y basándonos en los resultados se recomienda protocolizar la prescripción del tratamiento en infecciones urinarias, considerando la epidemiología y resistencia local a los antibióticos. Como posible antibiótico a elección se podría considerar la nitrofurantoína por su farmacología y escasa resistencia observada. Además, es importante implementar programas de vigilancia de resistencia antibiótica. Para profundizar este estudio se sugeriría realizar futuros estudios de manera multicéntrica y prospectiva.

CONCLUSIÓN

En esta investigación se evidenció que, en el hospital comunitario de la región de Ñuble, Chile, la ITU presentó una alta incidencia en mujeres, con un cuadro clínico caracterizado principalmente por disuria, no siendo excluyente para otra sintomatología. El principal agente microbiano aislado corresponde a *E. coli*, seguido por *Enterococcus faecalis*. *E. coli* mostró un alto porcentaje de resistencia a 1 o más antibióticos, siendo la ampicilina y el ciprofloxacino los antibióticos con mayor incidencia en este sentido.

Esta investigación muestra que el personal médico asume lineamientos de tratamiento de manera empírica sin cambios posteriores. Sin embargo, no se logró evidenciar si esto corresponde a un error de continuidad en el manejo clínico. En un grupo menor de pacientes no se asigna tratamiento con urocultivo positivo.

Conflicto de intereses: los autores no declaran conflictos de intereses

Contribución de los autores: MMM, JBB y CMM: concepción y diseño del trabajo, recolección/obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final. FMO: asesoría técnica o administrativa, otras contribuciones

Financiación: sin financiación externa

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* /Internet/. 2015 /cited 2020 Dec 15/; 13(5):269-84. Doi: 10.1038/nrmicro3432. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457377/>
2. Tan ChW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J* /Internet/. 2016 /cited 2020 Dec 15/; 57(9):485-90. doi: 10.11622/smedj.2016153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027397/>
3. Santa Cruz Segovia F, Avalos Bogado HF, Melgarejo Martínez LE, Walder Encina AL, Velázquez Aguayo GR, Chirico Achinelli CE. Rol de la semiología en la cistitis y la pielonefritis aguda: análisis en pacientes de Medicina Interna del Hospital de Clínicas, Paraguay. *Rev Virtual Soc Parag Med Int* /Internet/. 2020 /citado 15 Dic 2020/; 7(1):30-41. doi: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.01.30-041. Recuperado en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932020000100030&lng=es&nrm=iso&tIng=es
4. Primack W, Bukowski T, Sutherland R, Gravens-Mueller L, Carpenter M. What urinary colony count indicates a urinary tract infection in children? *J Pediatr* /Internet/. 2017 /cited 2020 Nov 25/; 191:259-61.e1. Doi: 10.1016 / j.jpeds.2017.08.012. Available from: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5705283&blobtype=pdf>
5. Kang ChI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother* /Internet/. 2018 /cited 2020 Nov 25/; 50(1):67-100. doi:10.3947/ic.2018.50.1.67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895837/>
6. Catalán M, Cerón I, Astroza G. Tratamiento antibiótico empírico de elección en pacientes con urosepsis secundaria a litiasis ureteral: reporte de sensibilidad local. *Rev. méd. Chile* /Internet/. 2017 /citado 15 Nov 2020/; 145:755-9. doi: 10.4067/s0034-98872017000600755. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000600755
7. Bischoff S, Walter T, Gerigk M, Ebert M, Vogelmann R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect Dis* /Internet/. 2018 /cited 2020 Nov 25/; 18(1):56. doi:10.1186/s12879-018-2960-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373965/>
8. Humphries R, Mendez J, Miller LG, Miner A, Fernandes P, Richter S, et al. The regional antibiogram is an important public health tool to improve empiric antibiotic selection, *Stenotrophomonas maltophilia* as a case example. *Open Forum Infect Dis* /Internet/. 2017 /cited 2020 Dec 18/; 4(Suppl 1):S258. doi: 10.1093/ofid/ ofx163.563. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5631952/>
9. Lee Ventola C. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P&T* /Internet/. 2015 /cited 2020 Dec 18/; 40(4):277-83. Available from de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/pdf/ptj4004277.pdf>
10. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus* /Internet/. 2017 /cited 2020 Dec 27/; 9(6):e1403. doi:10.7759/cureus.1403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852600/>
11. Millanao AR, Barrientos-Schaffeld C, Siegel-Tike CD, Tomova A, Ivanova L, Godfrey HP, et al. Resistencia a los antimicrobianos en Chile y el paradigma de una salud: manejando los riesgos para la salud pública humana y animal resultante del uso de antimicrobianos en la acuicultura del salmón y en medicina. *Rev. chil. infectol* /Internet/. 2018 /citado 18 Dic 2020/; 35(3):299-308. doi: 10.4067/s0716-10182018000300299. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000300299

12. Lee MJ, Kim M, Kim NH, Kim ChJ, Song KH, Choe PG, et al. Why is asymptomatic bacteriuria overtreated?: a tertiary care institutional survey of resident physicians. *BMC Infect Dis / Internet/*. 2015 /cited 2020 Nov 28/;15:289. doi: 10.1186/s12879-015-1044-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514993/>
13. Bellazreg F, Abid M, Lasfar NB, Hattab Z, Hachfi W, Letaief A. Diagnostic value of dipstick test in adult symptomatic urinary tract infections: results of a cross-sectional Tunisian study. *Pan Afr Med J /Internet/*. 2019 /cited 2020 Nov 3/; 33:131. doi: 10.11604/pamj.2019.33.131.17190 Available from: <https://europepmc.org/article/PMC/6754830>
14. Davis C, Rantell A. Lower urinary tract infections in women. *Br J Nurs*. 2017; 26(9):S12-S19. doi: 10.12968/ bjon.2017.26.9.s12
15. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med /Internet/*. 2016 /cited 2020 Nov 15/;22(11):946-57. doi: 10.1016 / j.molmed.2016.09.003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159206/>
16. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician /Internet/*. 2011 /cited 2020 Mar 10/;84(7):771-6. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2011/1001/afp20111001p771.pdf>
17. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med /Internet/*.2013 /cited 2020 Dec 18/; 369(20):1883-91. doi: 10.1056/ NEJMoa1302186. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041367/>
18. Montañez-Valverde RA, Montenegro-Idrogo JJ, Arenas-Significación FR, Vásquez-Alva R. Infección urinaria alta comunitaria por *E. coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. *An. Fac. med /Internet/*. 2015 / citado 22 Nov 2020/; 76(4):385-91. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000500009
19. Abelson B, Sun D, Que L, Nebel RA, Baker D, Popiel P, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ /Internet/*. 2018 /cited 2020 Dec/; 9(1):45. doi: 10.1186/s13293-018-0204-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343668/>
20. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, Cocuzza CE. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *Scientific World Journal /Internet/*. 2012 /cited 2020 Jun 20/; 2012: 349597. doi: 10.1100/2012/349597. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22629135/>
21. Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2018;6(4). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017
22. Terahara F, Nishiura H. Fluoroquinolone consumption and *Escherichia coli* resistance in Japan: an ecological study. *BMC Public Health /Internet/*. 2019 /cited 2020 Nov 22/;19(1):426. doi: 10.1186/s12889-019-6804-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480435/>
23. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics /Internet/*. 2019 /cited 2020 Dec 20/;143(3):e20182286. doi: 10.1542/peds.2018-2286. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/143/3/e20182286.full.pdf>