

ARTÍCULO
ORIGINAL

Arredondo G, J L¹,
 Soriano B, D²,
 Solórzano S, F³,
 Arbo S, A⁴, y
 Coria J, R⁵.

- 1 Subdirector de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría
- 2 Jefe del Laboratorio de Bacteriología, Instituto Nacional de Perinatología
- 3 Subdirector Médico, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "S-XXI"
- 4 Jefe del Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
- 5 Subdirector de Medicina Experimental y jefe del Laboratorio de Bacteriología Experimental del Instituto Nacional de Pediatría.

SOLICITUD DE SOBRETIROS:

Dr. José Luis Arredondo García
Subdirector de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría

Insurgentes Sur 3700-C, Col.
 Cuiculco, Coyoacán
 04530 México, D.F.
 Tel. 10845536
 Fax. 10840900 ext. 1137

E-mail:
 joselag@servidor.unam.mx
 joseluis.arredondo@livemed.org

Etiología y tratamiento de infecciones de vías urinarias (UTIS) en niños

RESUMEN

En nuestro país, las infecciones del tracto urinario (UTIs) son las más comunes. Los grupos etarios más afectados son los niños, las mujeres sexualmente activas, embarazadas y adultos mayores. El agente causal más frecuente es *Escherichia coli* y presenta cambios en sus perfiles de sensibilidad y resistencia. Se realizó un estudio multicéntrico en la ciudad de México de cepas de *Escherichia coli*, aisladas de orina de pacientes con diagnóstico de infección aguda de vías urinarias bajas.

Palabras clave: Infecciones vías urinarias, pediatría, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

In our country, urinary tract infections (UTIs) are the most common. The age groups most affected are children, sexually active and pregnant women, and senior citizens. The most frequent causal agent is *Escherichia coli* and presents changes in its profiles of sensitivity and resistance. A multi-center study of *Escherichia's coli* samples, isolated from patients' urine with diagnoses of acute infection of low urinary tract was carried out in Mexico city

Key words: Urinary tract infections, pediatrics, *Escherichia coli*.

ANTECEDENTES

En nuestro país, como en otros en vías de desarrollo, las enfermedades infecciosas constituyen uno de los principales problemas de salud pública, y en este sentido las infecciones del tracto urinario (UTIs) son las más comunes, tanto en prevalencia como en incidencia, así en la comunidad como en instituciones hospitalarias.

Este tipo de patologías afecta a todos los grupos etarios y a cualquier género; sin embargo, los niños y las mujeres sexualmente activas son proporcionalmente los grupos mayormente afectados, aunque los individuos de la tercera edad representan, así mismo, un porcentaje elevado.

Estudios muy amplios han demostrado que en algunos países industrializados, como Estados Unidos, se han realizado en un año aproximadamente 8 millones de consultas y casi 100 mil hospitalizaciones por este tipo de infecciones.^{1,2}

Se sabe que entre 1 y 8% de niños entre un mes y 11 años de edad experimentarán al menos una infección del tracto urinario. En las niñas de edad escolar la tasa de recurrencia ha sido estimada en aproximadamente 40% y en los varones en menos del 30%. Las complicaciones renales pueden ocurrir entre 5 y 10% de los niños con infección urinaria.³

También se cuenta con información que, debido a los cambios fisiológicos y anatómicos en las mujeres sexualmente activas, embarazadas, individuos de la tercera edad y niños, este tipo de infecciones adquieren gran importancia, pues originan frecuentemente complicaciones de leves a graves, como cistitis, bacteriurias, pielonefritis, bacteremias e inclusive septicemias y a menudo pueden ocasionar daño renal.⁴ En este sentido, se ha comprobado que el daño en el riñón causado por la infección es el resultado de la ascensión del microorganismo desde la vejiga a través de los uréteres hasta el riñón debido al reflujo vesicoureteral.⁵ Por todo lo anteriormente expuesto, en muchos casos, el diagnóstico se complica debido a factores como edad, género, sintomatología difusa, entre otros muchos. Sin embargo, a pesar de estos obstáculos, se debe llevar a cabo un reconocimiento médico rápido para administrar una apropiada terapia antimicrobiana y evitar así daños posteriores.

Por esta razón, en casi todo el mundo, la antibioticoterapia es suministrada antes de conocer el agente etiológico, así como el perfil de sensibilidad y resistencia del microorganismo.⁶

Las infecciones del tracto urinario son causadas principalmente por bacterias Gram-negativas y, menos frecuentemente, por Gram-positivas, así como virus y hongos que constituyen también una importante causa de infección. El grupo de bacterias causantes de UTIs varía de acuerdo con el síndrome clínico. En cistitis aguda no complicada los agentes etiológicos más frecuentes son: *Escherichia coli*, en aproximadamente 75 a 90%, *Staphylococcus saprophyticus* del 5 al 15%, y *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Enterococcus* y otras bacterias del 5 al 10% aproximadamente.

Los agentes etiológicos en pielonefritis son muy similares que en cistitis. En UTIs complicadas, *E. coli* sigue siendo la bacteria más común; sin embargo, bacilos aeróbicos Gram-negativos como cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Morganella* y *Pseudomonas aeruginosa* son también frecuentemente aisladas. Las bacterias Gram-positivas como enterococos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, así como levaduras, también deben ser consideradas.^{1,7}

Los virus mayormente involucrados son los adenovirus. Las infecciones micóticas no son comunes, pero se han identificado en infantes y niños con tratamiento prolongado de antibióticos y en pacientes inmunocomprometidos.

En un estudio reciente hecho en España se comprobó que de 8,743 urocultivos con un conteo significativo de colonias, *Escherichia coli* estuvo presente en 6,062 (69.3%); *Proteus mirabilis* en 517 (5.9%) y *Klebsiella pneumoniae* en 390 (4.5%).⁸

Es importante señalar que la etiología y los porcentajes de los agentes causantes de este tipo de infecciones son variables y

están en correlación directa con el tipo de pacientes, patologías de base, tratamientos concomitantes, lugar y tipo de estudio, así como del sitio de la infección.⁷

En los países industrializados como en aquéllos en vías de desarrollo, así a nivel comunitario como en pacientes hospitalizados, el tratamiento médico se inicia en forma empírica antes de conocerse la etiología de la infección, con el objetivo que con anterioridad se mencionó. La selección del antibiótico es de vital importancia y debe basarse en la edad del niño, la condición de la mujer, particularmente cuando se trata de embarazadas, en las cuales se deben tomar en consideración los posibles efectos teratogénicos y tóxicos de los medicamentos que serán administrados, y finalmente los signos y síntomas presentes, los cuales nos indican el nivel de la infección y su gravedad. Y si acaso se conoce, la sensibilidad del organismo causante de la infección, así como sus patrones de resistencia, también deberán ser tomados en consideración. Toman-do en cuenta estos aspectos, las posibilidades de fracaso, la presencia de efectos secundarios por el tratamiento, las complicaciones y la aparición de cepas resistentes se verán considerablemente disminuidas.

En términos generales la terapia antimicrobiana es garantía para resolver la mayoría de los casos sintomáticos de UTIs. Los antibióticos que con mayor frecuencia se utilizan son: trimetoprim-sulfametozaxol (TMP-SMX), trimetoprim, fluoroquinolonas, nitrofurantoína, amoxicilina con o sin ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación y aminoglucósidos, entre otros.^{7,9}

Sin embargo, aunque al inicio de la administración de cada medicamento, el éxito en el tratamiento de UTIs en la mayoría de los casos estaba asegurado, con el paso del tiempo, por un conjunto de factores, como manejo inadecuado de antibióticos, posología incompleta, falta de cumplimiento del tratamiento, intolerancia y efectos secundarios etc., las bacterias involucradas empezaron a desarrollar mecanismos novedosos de resistencia, lo cual ha complicado considerablemente el resultado final de los tratamientos.

Numerosos estudios de todo tipo han comprobado un incremento en el porcentaje de resistencia a un buen número de antibióticos, principalmente a cefalosporinas de segunda generación, ampicilina, amoxicilina y TMP-SMX, así como fluoroquinolonas.

En población de niños admitidos en hospitales debido a UTIs adquiridas tanto en el mismo hospital como en la comunidad, se han reportado resultados muy interesantes que a continuación se describen.

En un estudio clínico prospectivo realizado en los Estados Unidos de Norteamérica, se encontró en 10,161 urocultivos una resistencia a TMP-SMX de 17.4% para *E. coli*, 17.1% en *P. mirabilis*, 10.5% en *K. pneumoniae* y 2.9% en *S. saprophyticus*.¹⁰

Es importante señalar que las infecciones adquiridas nosocomialmente muestran rangos mayores de resistencia para algunos de los medicamentos administrados. Se debe mencionar el hecho de que la resistencia bacteriana es variable entre diferentes países, e inclusive dentro de un mismo país, y está en relación directa con el uso apropiado que se haga de los antibióticos, así como el tipo de microorganismos involucrados y las condiciones previas de los pacientes. También es importante determinar si existió profilaxis de antibióticos o no, esto entre otras muchas variables.¹¹

Así por ejemplo, en un estudio realizado en Israel en niños con UTIs adquiridas en la comunidad, se encontraron altos rangos de resistencia de *E. coli* a ampicilina (63%);⁶ sin embargo, en otro estudio realizado en Estados Unidos la misma bacteria tuvo un rango menor de resistencia (20%).⁴ En uno de los estudios más recientes realizado en Suiza en niños hospitalizados en dos períodos diferentes, se observa un incremento importante en la resistencia de *E. coli* para ampicilina y cotrimoxazol.¹²

En dos estudios realizados en Nashville, Tenn, EUA, los rangos de resistencia de *E. coli* a TMP-SMX de urocultivos de pacientes con UTIs o pielonefritis fue de 25% en un estudio y 15% en el otro.^{13,14}

En contraste, se observan porcentajes mayores en la resistencia bacteriana en un estudio realizado con pacientes hospi-

talizados en Kosovo,¹⁵ en comparación con la encontrada en los estudios realizados en los Estados Unidos de Norteamérica.

Tomando en consideración la información antes señalada, podemos entender la necesidad de establecer proyectos de investigación que nos permitan ir monitorizando y conociendo los cambios en los perfiles de sensibilidad y resistencia de los diferentes patógenos involucrados en las infecciones de vías urinarias, con la finalidad de establecer los mejores tratamientos en términos de eficacia y seguridad así como relaciones de costo beneficio.

Esta información, además, debe ser difundida entre los médicos de primer contacto (pediatras, ginecoobstetras, médicos familiares e internistas) con la finalidad de mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes.

Es por esto que decidimos realizar un estudio multicéntrico en la ciudad de México en el cual participaron el Instituto Nacional de Pediatría, el Instituto Nacional de Perinatología, el Hospital Infantil de México y el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del IMSS. Cada uno de ellos proporcionó cepas de *Escherichia coli*, aisladas de orina de pacientes con diagnóstico de infección aguda de vías urinarias bajas. Los pacientes fueron niños de 3 meses a 15 años de edad y mujeres sexualmente activas y algunas cursando el primer trimestre del embarazo.

Cambios en la sensibilidad a los antibióticos de uropatógenos adquiridos en la comunidad de un estudio en Israel⁶

	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i>		TOTAL (+)	
	1991	1999	1991	1999	1991	1999
PORCENTAJE DE PARTICIPACIÓN EN UTIs	86%	82%	6%	3%	-	-
AMPICILINA	37%	32%	1%	7%	35%	30%
CEFALEXINA	90%	64%*	50%	71%	82%	63%
CO-TRIMOXAZOL	59%	67%	67%	78%	60%	69%
AMOXICILINA-CLAVULANATO	ND	78%	ND	78%	ND	76%
NITROFURANTOÍNA	100%	98%	89%	73%	93%	92%
CEFUROXIMA	ND	99%	ND	78%	ND	95%
AC. NALIDÍXICO	98%	99%	100%	93%	97%	97%

* P<0.001 para la diferencia entre los dos períodos
(+) *Escherichia coli*, *Klebsiella* y otros patógenos

% porcentaje de sensibles

ND sin datos

Reproducido de la referencia 6.

Comparación de resistencia antimicrobiana de Escherichia coli en cultivos obtenidos de niños suizos hospitalizados con infección aguda del tracto urinario durante dos períodos de estudios¹²

ANTIBIÓTICO	NÚM. (%) DE CULTIVOS RESISTENTES		VALOR DE p
	1980-1991 (n=203)	2000-2003 (n=151)	
AMPICILINA	67 (33)	78 (51)	< 0.001
AMOXICILINA-CLAVULANATO	30 (17)	17 (11)	0.16
CO-TRIMOXAZOL	32 (16)	38 (25)	0.031
CEFALOTINA	NT	25 (17)	-
CEFUROXIMA	NT	2 (1.3)	-
CEFUROXIMA-AXETIL	NT	2 (1.3)	-
CEFTRIAXONA	NT	0 (0)	-

NT: No probada

Reproducido de la referencia 12.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas empleando sensidiscos de Becton Dickinson Co. cada antibiótico a las concentraciones recomendadas por el National Committee for Clinical Laboratory Standards en su documento *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*-Fourth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A4, Vol. 17, No. 2, NCCLS, Wayne, PA, January, 1997.

En el caso de la nitrofurantoína, se utilizó la sal pura de este antibiótico proporcionada por el laboratorio productor (Boehringer Ingelheim-Promeco) con los datos de número de lote, pureza y actividad antimicrobiana; la sal pura se disolvió en 1.0 mL de DMSO (Merck) para obtener una concentración de 300 µg/5 µL; se adicionaron 5 µL a discos de papel filtro (Whatman Corp.) previamente cortados y esterilizados a 121°C/20 min.; los discos fueron preparados 24 hs previas a su utilización.

Como control se utilizó la cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922.

Los valores de corte para cada antibiótico fueron los sugeridos por el NCCLS y los datos se consideraron válidos cuando la cepa control mostró un comportamiento igual al descrito en la literatura (National Committee for Clinical

Índices de resistencia bacteriana (*E. coli*) en urocultivos de pacientes hospitalizados¹⁵

AGENTE ANTIMICROBIANO	PACIENTES HOSPITALIZADOS	
	%	NÚM. DE CULTIVOS
AMOXICILINA	50	166/332
AMPICILINA	49.2	59/120
CEFALEXINA	5	19/382
GENTAMICINA	22.2	85/382
AMIKACINA	13.3	51/382
CIPROFLOXACINA	3.1	12/382
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	36.9	141/382
ACIDO PIPEMÍDICO	1.8	7/382
PIPERACILINA	23	85/369
NITROFURANTOÍNA	0	0/194

Reproducido de la referencia 15.

Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Sixth Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A6, Vol. 17, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, January, 1997).

RESULTADOS

Se recolectaron 200 cepas de *Escherichia coli* aisladas de infecciones del tracto genitourinario de pacientes pediátricos y mujeres sexualmente activas y embarazadas.

De las 200 cepas aisladas, 19 no fueron *Escherichia coli* o bien se encontraron contaminadas, probándose 181.

DISCUSIÓN

Tenemos suficiente información sobre la frecuencia con que se presentan las infecciones de vías urinarias y los riesgos que implica no establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno. En el caso de los niños, es frecuente encontrar retraso en el crecimiento y desarrollo cuando no se ha detectado oportunamente un cuadro infeccioso de vías urinarias y, lo que es más grave, la posibilidad de que se pre-

sente daño renal irreversible, lo que conlleva una insuficiencia renal crónica.¹⁶ En el caso de las mujeres en edad reproductiva, se incrementa el riesgo de infección urinaria baja por la actividad sexual y por los cambios fisiológicos y anatómicos que se dan con el embarazo; si no se establece el diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno, las consecuencias son un parto prematuro y bajo peso al nacer de los pequeños. En un estudio realizado por nosotros hace algunos años en el Instituto Nacional de Perinatología pudimos demostrar en dos grupos de mujeres durante el primer trimestre del embarazo y que cursaban con bacteremia asintomática, que la intervención con tratamiento a base de 100 mg de nitrofurantoína cada 24 horas por 10 días, en el primer grupo que recibió tratamiento, permitía prevenir el parto prematuro y bajo peso al nacer al compararlo con el segundo grupo que recibió placebo.¹⁷ Para un tratamiento oportuno es necesario iniciar de manera empírica el antimicrobiano y no necesitamos esperar el resultado del urocultivo con el perfil de sensibilidad del microorganismo. Es aceptable basarnos en la información previa sobre la etiología de las infecciones urinarias y los perfiles de sensibilidad y resistencia de las cepas aisladas en el sitio o área donde trabajamos.

Valores de corte utilizados (mm de diámetro):

ANTIBIÓTICO	RESISTENTE	INTERMEDIO	SENSIBLE
Amox./clavulánico	<13	14-17	>18
Aztreonam	<15	16-21	>22
Cefepime	<14	15-17	>18
Ceftazidima	<14	15-17	>18
Ceftizoxima	<14	15-19	>20
Ciprofloxacina	<15	16-20	>20
TMP-SMZ	<10	11-15	>16
Imipenem	<13	14-15	>16
Meropenem	<13	14-15	>16
Netilmicina	<12	13-14	>15
Norfloxacina	<12	13-16	>17
Ofloxacina	<12	13-15	>16
Piperacilina	<17	18-20	>21
Nitrofurantoína	<14	15-16	>17

En países latinoamericanos y en la mayoría de los estudios a nivel mundial, *Escherichia coli* es el agente causal más frecuente en infecciones agudas de vías urinarias bajas.^{4-6,15,18}

Otro factor muy importante es el incremento en las resistencias bacterianas que se van dando a los antibióticos usados en el tratamiento de esta patología; tal es el caso de ampicilina, amoxicilina con y sin clavulanato, TMP-SMZ y algunas quinolonas.^{2,12,15}

En nuestro estudio pudimos corroborar lo antes señalado, pues de un total de 181 cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con infección urinaria baja, el porcentaje de resistencia para amoxicilina/ácido clavulánico fue de 19.3%; para piperacilina fue de 59.7% y para ciprofloxacina 28.7%, norfloxacina 25.4%, ofloxacina 24.9% y TMP-SMZ 29.8%. Otros antibióticos, sin embargo, mostraron un alto porcentaje de sensibilidad; tal es el caso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, como ceftazidima 90%, cefepime 96.1%, ceftizoxima 91.2% y otros como aztreonam 90.6%, meropenem 99.5%, netilmicina 92.8% y nitrofurantoína 97.2%.

Es notable el alto nivel de sensibilidad que mantiene este último antibiótico, no obstante tener más de 50 años en el mercado; parte de la explicación de esta falta de resistencia está en el mecanismo de acción de la nitrofurantoína.

El mecanismo de acción de esta sal es el resultado de una inactivación del proceso de síntesis proteica, alterando el metabolismo energético aeróbico de DNA y RNA, e inhibiendo la síntesis de la pared celular de la bacteria. Serían necesarias mutaciones múltiples y simultáneas en las macromoléculas blanco de la célula bacteriana para que se presente resistencia a nitrofurantoína.¹⁹

CONCLUSIONES

Las infecciones de vías urinarias continúan siendo un problema frecuente de salud pública en todo el mundo. Los grupos más afectados son los niños, las mujeres sexualmente activas, embarazadas y adultos mayores. El agente causal más frecuente es *Escherichia coli* y presenta cambios en sus perfiles de sensibilidad y resistencia, tanto a nivel mundial como en este estudio.

Antibióticos como amoxicilina-clavulanato, TMP-SMZ, piperacilina y algunas quinolonas muestran porcentajes de resistencia mayores al 20%, motivo por el cual se recomiendan otras alternativas terapéuticas como cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y nitrofurantoína. Esta última, con más de 50 años en uso se mantiene con más del

Perfil de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* aislados de niños y mujeres sexualmente activas con infección de vías urinarias bajas

ANTIBIÓTICO	NÚMERO (PORCENTAJE) DE CEPAS		
	RESISTENTE	SENSIBLE	INTERMEDIO
Amoxicilina/ácido clavulánico	35 (19.3)	92 (50.8)	54 (29.8)
Aztreonam	12 (6.6)	164 (90.6)	5 (2.8)
Cefepime	2 (1.1)	174 (96.1)	5 (2.8)
Ceftazidima	11 (6.1)	163 (90.0)	7 (3.9)
Ceftizoxima	9 (3.9)	165 (91.2)	7 (3.9)
TMP-SMZ	54 (29.8)	125 (69.1)	2 (1.1)
Imipenem	0 (-)	181 (100)	0 (-)
Meropenem	1 (0.5)	180 (99.5)	0 (-)
Netilmicina	9 (4.9)	168 (92.8)	4 (2.2)
Ciprofloxacina	52 (28.7)	129 (71.3)	0 (-)
Norfloxacina	46 (25.4)	135 (74.6)	0 (-)
Ofloxacina	45 (24.9)	134 (74.0)	2 (1.1)
Piperacilina	108 (59.7)	65 (35.9)	8 (4.4)
Nitrofurantoína	5 (2.8)	176 (97.2)	0 (0.0)

95% de actividad contra cepas de *E. coli* uropatógenas. Además de ser un antimicrobiano con pocos efectos secundarios, seguro, fácil de administrar y niveles de resistencia menores al 5%. Por lo cual debería ser una de las primeras alternativas para el tratamiento empírico de infección aguda de vías urinarias bajas no complicadas, principalmente en población pediátrica y mujeres en edad reproductiva.

REFERENCIAS

1. National Institutes of Health. The national kidney and urologic diseases advisory board. 1990 Long-Range Plan/Window on the 21st Century. Bethesda, Md: National Institutes of Health 1990; 90:583.
2. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary Tract Infection: economic considerations. *Med Clin North Am* 1991; 75: 495-513.
3. Le Saux N, Pham BA, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ*, 2000; 163(5):523-9.
4. Gupta K, Scholes D, Stamm W. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; Feb 281(8):736-738.
5. Hellerstein S. Urinary tract infections: old and new concepts. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42:1433-5.
6. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussino Vitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003, 88, 215-8.
7. Gupta K, Stamm WE. Urinary tract infections. *ACP medicine* 2005; (c) 2005 web mD inc.
8. Lorente Carin JA, Placer Santos J, Salvado Costa M, Segura Alvarez C, Gelabert-Mas A. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections. *Rev Clin Esp* 2005; jun 205(6):259-64.
9. O' Donnell JA, Gelone SP, Abrutyn E. Selecting drug regimens for urinary tract infections: current recommendations. *Infect Med*. 2002;19(1):14-22.
10. Sahm DF, Thernsberry C, Kelly LJ, Jones ME, Karlowsky JA. In vitro activities of commonly used antibiotics against prevalent uropathogens: implications for empiric therapy. *Infect Urol*. 2001; 14(3):59-67.
11. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35:1479-83.
12. Fritzsche R, Ammann A, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microb Infect Dis*. 2005; 24: 233-235.
13. Wright SW, Wren KD, Haynes ML. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary tract coliform isolates. *J Gen Intern Med*. 1999; 14: 606-609.
14. Wright SW, Wren KD, Haynes ML et al. Prevalence of risk factors for multidrug resistant uropathogens in patients. *Am J Emerg Med*. 2000; 18:143-146.
15. Raka L, Mulliqui-Osmani G, Berisha L, Begolli L, Omeragi S, Parsons L, Sallinger M, Jaka A, Kurti A, Jakupi X. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosovo. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23S1: S2-S5.
16. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R. Estado actual de las infecciones de las vías urinarias. Editorial Ferlini, Rosen y Asociados, S.A. de C.V. 2002.
17. Calderón J, Arredondo JL, Olvera J, Echaniz G, Conde C, Hernández P. Cistouretritis aguda durante la gestación. *Ginecol Obstet Méx* 1989; 47: 47-63.
18. José Luis Arredondo-García, Ricardo Figueroa Damián, Alejandro Rosas, Arturo Jáuregui, Mauricio Corral, Alexis Costa, Roberto Mauricio Merlos, Antonio Ríos-Fabra, Carlos F. Amábile-Cuevas, Gerardo M. Hernández-Oliva, Jorge Olguín, Oscar Cardeñosa-Guerra. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 54: 840-843.
19. Chairperson: Lindsay E. Nicolle, MD, FRCP; CME Planning/Steering Committee: Thomas M. Hooton, MD; Wanda K. Jones, DrPH, Lindsay, E. Nicolle, MD, FRCP; Carol Fisher. Managing Acute Uncomplicated Cystitis in the Era of Antibiotic Resistance. September 30, 2004. www.medscape.com/viewprogram/2634