

Susceptibilidad antimicrobiana de bacterias patógenas aisladas en urocultivos, Hospital General “Isidro Ayora”. Loja

Antimicrobial susceptibility of pathogenic bacteria isolated in urine cultures. General Hospital “Isidro Ayora”. Loja

Autores:

Carmen Alejandra Ullauri González

Liena Shinkarenko

*Trabajo de Investigación para Titulación de
Magister en Microbiología, mención Biomédica
(Universidad de Guayaquil)*

Universidad Nacional de Loja

*Av Manuel Ignacio Monteros s/n. Teléfonos:
072571379 Ext: 124 – 0994792263
carmen80_2000@yahoo.es*

RESUMEN

Las infecciones de vías urinarias constituyen una de las consultas más comunes en atención primaria. Los agentes etiológicos frecuentemente desarrollan resistencia bacteriana que complica el tratamiento. Se realizó esta investigación en un Hospital de 2° nivel de la Ciudad de Loja, Ecuador, en muestras de pacientes atendidos en esa casa asistencial y que obtuvieron una orden médica para examen de urocultivo. Se recibieron 619 muestras. De ellas 237 (38,28%) resultaron ser positivas. Para la identificación bacteriana se usaron técnicas de Bacteriología convencional como el cultivo, conteo de bacterias y pruebas bioquímicas. Para el antibiograma se usó la técnica de difusión en disco de Kirby Bauer. En el tamizaje y confirmación de producción de BLEE se usó procedimiento recomendado y establecido por el CLSI. Se identificaron, como principales agentes etiológicos bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, con la especie más frecuente *E. coli*. Los bacilos Gram negativos presentaron niveles de sensibilidad sobre el 70% frente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ciprofloxacina, aztreonam, ampicilina sulbactam y nitrofurantoína y menores a 50% para ácido nalidixico. Los patógenos Gram positivos aislados en urocultivos mostraron perfil de sensibilidad disminuida para penicilina en el caso de *Staphylococcus* sp. 60% y para *Enterococcus* sp. 10%. Se detectó producción de BLEE del 15,52% en cepas de Enterobacteriaceae recuperadas, con frecuencia más alta en *K. pneumoniae*. El mayor número de cepas productoras de BLEE fue recuperado de muestras de pacientes de sexo femenino y consulta externa, con un 74% y 70,4%, respectivamente, y de pacientes mayores de 46 años 33,34%.

Palabras clave: infección urinaria, sensibilidad antimicrobiana, betalactamasas de espectro extendido.

ABSTRACT

Urinary tract infections are one of the most common queries in primary care, the etiological agents often develop bacterial resistance complicates treatment; in this context, this research was conducted in a 2° level hospital of Loja in south Ecuador; in samples from patients with medical order urine culture. Were a total of 619 samples with 237 (38.28%) positive. For bacteria identification techniques were used conventional bacteriology, such as culture, count and biochemical tests; for antibiogram was used disk diffusion technique by Kirby Bauer method; screening and confirmatory test for ESBL were use CLSI techniques. Were identified as main causal agents of ITU bacteria belonging to family Enterobacteriaceae, the most frequent species *E. coli*, Gram negative bacteria presented percentage of sensitivity about 70% for cephalosporins third and quart generation, ciprofloxacin, aztreonam, ampicilin sulbactam y nitrofurantoin and lower at 50% for nalidixic acid. Also were isolated Gram positive bacteria *Staphylococcus* with 60% sensitivity profile low for penicilin and 10% for *Enterococcus* sp. Was determined a percentage of 15,52% of BLEE in Enterobacteriaceae with the highest percentage on *K. pneumoniae*, the distribution of BLEE was more common in women from outpatient with a 74% y 70,4% respectively; with age 33,34% on major 46 years.

Keywords: urinary tract infection, antimicrobial susceptibility, beta-lactamases extended spectrum.



La infección del tracto urinario se debe a la existencia y multiplicación de microorganismos patógenos en el sistema urinario, con o sin presencia de síntomas. Estos, en un alto porcentaje, del 80 al 90%, son de origen bacteriano y de éstas del 75 al 80% de los casos son causados por *Escherichia coli*. El 25 o 20% de casos restantes, son causados por bacterias como *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomona aeruginosa* (Echeverría Zárate Juan, 2006) (Medic, 2010).

Se estima que mundialmente ocurren al menos 150 millones de casos de infecciones del tracto urinario por año. Por ello, las infecciones son consideradas un problema de salud pública. Su incidencia suele ser más alta en mujeres que en hombres, al menos hasta llegar a los 65 años. Es considerada la complicación más frecuente durante el embarazo. Ocasionalmente una seria morbilidad materna y perinatal. Su pico más alto se observa en mujeres entre los 18 y los 39 años, y se asocia con la actividad sexual, el uso de espermicidas y diafragmas, así como factores genéticos. En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el 2013, las

enfermedades del sistema urinario se ubicaron en el octavo puesto, entre a las diez principales causas de mortalidad, con una tasa de 11,88 (Usiña Jhon, 2013) (Serralach, 2013).

La resistencia bacteriana, entendida como la capacidad para disminuir o anular el efecto antimicrobiano de los antibióticos es, cada vez más, un problema común. La potencia el indiscriminado uso de antibióticos automedicados, la prescripción innecesaria, la incompleta toma de tratamientos, hechos estos que permiten a los microorganismos demostrar su capacidad evolutiva y de adaptación. Por supuesto, el tratamiento y cura de infecciones, las cuales tienden a ser recurrentes, se complica (Sánchez Merino J. M, C., & al, 2003).

Los bacilos gramnegativos, principales causantes de infecciones del sistema urinario tienen la capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. Entre ellos se cuenta la producción de betalactamasas de espectro extendido que les confiere la capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam a las cuales son resistentes, mantienen la sensibilidad a carbapenemas y cefamicinas. Así,

limitan las opciones terapéuticas y sugieren una modificación del tratamiento empírico.

El hallazgo de estas enzimas es común en infecciones complicadas o de tipo nosocomial. Hoy día se observan a nivel comunitario (Quizhe Arturo, 2011) (Perozo Mena Armindo, 2007) (Ferran Navarro, 2011) (Leal Ana Lucía, 2012).

Lo antes expuesto motiva la presente investigación, la cual tiene por objetivo determinar la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias patógenas aisladas en urocultivos, identificando las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido para establecer la frecuencia y distribución según edad, sexo y procedencia de la muestra.

MÉTODOS

La investigación es de tipo descriptivo-prospectivo. Se realizó en un servicio de salud de 2° nivel: Hospital General "Isidro Ayora", perteneciente al Ministerio de Salud Pública. En dicho hospital se recibe a todos los pacientes referidos de tres centros de salud en la ciudad y trece unidades operativas de la provincia. La fase analítica se realizó en el Laboratorio Clínico -Área de Bacteriología-, de la misma Institución. Se analizaron urocultivos pedidos bajo criterio médico durante el período del 1° de julio al 30 de septiembre del año 2013. Como criterios de inclusión se observaron muestras con crecimiento primario puro y 100 000 UFC/ml o más, se excluyeron las muestras contaminadas y sin orden médica de urocultivo.

Se procesaron 619 urocultivos. De ellos 237 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En estos últimos se procedió a identificar el agente causal y a determinar la susceptibilidad antimicrobiana. Para el procesamiento de las muestras se usaron técnicas de bacteriología convencional: cultivo, aislamiento y conteo de bacterias; usando medios de cultivo y pruebas bioquímicas estándar descritas por Koneman E. Para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana se ensayaron los discos de antibióticos recomendados en la tabla 1A del documento M100 - S23 del CLSI. Para confirmar la presencia de betalactamasas de espectro extendido se realizó la prueba de tamizaje y confirmación por el método de sinergia de doble disco descrito en

el suplemento N° 1 de la Tabla 2A del documento M100 - S23. Este resultado se validó con cepas patrón, donadas por el Subproceso de Bacteriología del INSPI. (Koneman Elemr W, 2008) (Clinical and Laboratory Standards Institute, volumen 33 N° 1. 2013).

Se sembró en medios de Agar Sangre, Mac Conkey y EMB, usando una ansa calibrada de 0.001 ml. Se incubó por 24 horas a 35°C en aerobiosis, se contaron UFC. En aquellas que hubo menos de 100 000, se realizó el análisis y reporte de resultados para el médico pero fueron excluidas de este estudio. Para la identificación de bacterias Gram negativas se realizaron pruebas: de oxidasa, TSI, SIM, Citrato, Urea y Lisina. Para bacterias Gram positivas catalasa, coagulasa, novobiocina, bilis esculina. En la evaluación de la sensibilidad antimicrobiana, por el método de difusión en disco de Kirby Bauer, se probaron discos de papel de antibióticos con las siguientes concentraciones: P 10 unidades, CIP 5 ug, F de 300 ug, SXT 1.25/23.75 ug, FOX 30 ug para *Staphylococcus* sp; y se adicionó AMP de 10 ug y VAN de 30 ug para *Enterococcus* sp; para bacterias gramnegativas se usaron FEP 30ug, CAZ 30 ug, CRO 30ug, ATM 30 ug, AK 30ug, SAM 10/10 ug, CIP 5ug, NOR 10 ug, F 300 ug, SXT 1.25/23.75 ug, CTX 30ug, CXM 30ug, FF 200ug y NA 30 ug.

Los puntos de corte para la prueba de tamizaje fueron halos de inhibición de CAZ, ≤ 22 ; CRO ≤ 25 mm y ATM ≤ 27 mm. Para la confirmación de la presencia de betalactamasas de espectro extendido se usaron discos de ceftazidima de 30 ug y ceftazidima/ácido clavulánico 30/10 ug. Cuando existió una diferencia de ≥ 5 mm en el halo de inhibición de un disco respecto al otro, se confirmó la presencia de la enzima, como control negativo se usó la cepa ATCC de *E. coli* 25922 y como control positivo la cepa ATCC de *K. pneumoniae* 700603. (Clinical and Laboratory Standards Institute, volumen 33 N° 1. 2013)

RESULTADOS

De 619 muestras analizadas, 237 (38,3%) tuvieron conteo mayor a 100 000 UFC/ml, criterio usado para determinar la presencia de infección en laboratorio. Los patógenos predominantes, en un



73,41%, fueron bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, un 23,21% fueron cocos Gram positivos; y un 3,38 % bacilos no fermentadores. La bacteria más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli*, con 52,33% seguida de *Staphylococcus aureus* con 12,66%; los microorganismos menos frecuentes fueron *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Enterobacter cloacae* con un porcentaje de 2,11%, 1,69% y 1,27%, respectivamente.

Las cepas de *E. coli* presentaron un 55% de resistencia a ácido nalidíxico y 23% a fluoroquinolonas; frente a cefalosporinas un 31% de las cepas fueron resistentes a cefuroxima y 20% a cefalosporinas de tercera generación, 13% a nitrofurantoina y 16% a fosfomicina, 39% a sulfametoxazol trimetropin; 57% de *K. pneumoniae* demostró ser resistente a ácido nalidíxico, 33% a fluoroquinolonas, 57% a cefuroxima y 43% a cefalosporinas de tercera y sulfametoxazol trimetropin, 29% a nitrofurantoina y 24% a fosfomicina. *Pseudomonas aeruginosa* presentó niveles de resistencia del 37% para cefalosporinas de tercera generación, 50% para piperacilina tazobactam y 25% para fluoroquinolonas; *Enterobacter cloacae* demostró altos porcentajes de resistencia del 67% para ácido nalidíxico, cefalosporinas de tercera, sulfametoxazol trimetropin y del 100% a nitrofurantoina y cefuroxima; 33% de

resistencia de fosfomicina y fluoroquinolonas.

Se observa alta resistencia a la penicilina y ampicilina, con un 60% y 57%, en *Staphylococcus saprophyticus* y *S. aureus*, respectivamente, mientras que la ampicilina sulbactam, el sulfametoxazol trimetropin y la nitrofurantoina demuestran tener alta eficacia con porcentajes de sensibilidad que oscilan entre el 93% y 100%; no se encontraron cepas resistentes a meticilina. Para fluoroquinolonas ensayadas se observó un porcentaje de resistencia de 13% y 17%. Para *S. saprophyticus* y *S. aureus* respectivamente; los *Enterococcus* presentan una sensibilidad buena que oscila entre el 90% y 100%, frente a penicilina, ampicilina, ciprofloxacina y nitrofurantoina. No se encontraron cepas resistentes a vancomicina.

Se identificó un total de 174 cepas de bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, de las cuales, 27 son productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo que corresponde al 15,52%. Si se analiza la información, según especies bacterianas, se observa que 19 cepas de *E. coli* son productoras de BLEE, lo que corresponde al 15,32%, el 33,33% de las cepas de *K. pneumoniae* también producen BLEE al igual que el 16,67% de *P. vulgaris*.

BACTERIAS	Total de cepas	BLEE + N°	Porcentaje %	NO BLEE N°	Porcentaje %	TOTAL
<i>E. coli</i>	124	19	15,32	105	84,68	100,00
<i>K. pneumoniae</i>	21	7	33,33	14	66,67	100,00
<i>P. vulgaris</i>	6	1	16,67	5	83,33	100,00

Tabla N° 1. Distribución de la producción de BLEE según especie bacteriana.

Se analizó la distribución de las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido según sexo. Estas fueron más frecuentes en mujeres, con un 74%, que en varones. Según la procedencia de la muestra fueron más frecuentes en pacientes atendidas en consulta externa con el 70,4%. Según la edad se organizaron en cuatro rangos etarios de 0 a 15 años, de 16 a 30 años, de 31 a 45 años y los mayores de 46 años siendo éste último rango en el que se encontró mayor frecuencia de cepas productoras de BLEE con un 33, 34%, seguido del 25,92% en personas de 0 a 15 años.

DISCUSIÓN

Esta investigación encuentra como patógenos predominantes en infecciones de vías urinarias a Enterobacterias representados principalmente por *Escherichia coli*; en segundo lugar un coco grampositivo: *Staphylococcus aureus*, enunciados aceptados en estudios realizados en los que se mencionan los mismos microorganismos en primer y tercer lugar, respectivamente; mientras que en otras investigaciones, con una tasa de 11,88 aunque persiste predominio de *E. coli*. Las siguientes posiciones fueron ocupadas por otros bacilos Gram negativos como *K. pneumoniae*, y *Proteus* sp. (Cornejo - Juárez P, 2007) (Roca Daniel, 2008) En general la presencia de patógenos como *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp. Y *Pseudomonas aeruginosa* se presentó en niños y pacientes hospitalizados, al igual que otras Enterobacterias como *Proteus* sp y *Citrobacter* sp. (JE Chumpitaz - Conde, 2001) (Espinoza Rivera Fidel, 2012)

Se observaron porcentajes elevados de resistencia a ácido nalidixico. En tal sentido fue muy notable en *Citrobacter freundii*, en el que se alcanza un porcentaje de 80%; 50% y 57%, en *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. Con fluoroquinolonas se observaron porcentajes de resistencia considerable en *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* y *E. cloacae*, con un 33% cada una y *P. aeruginosa* con 25%. El escenario hace recordar que, la resistencia a quinolonas, especialmente la mediada por plásmidos, puede ser de bajo nivel pero facilita la selección de resistencia de alto nivel y frecuentemente puede ir acompañada de resistencia a betalactámicos, como ocurre con el plásmido pMG252 que tiene resistencia por BLEE tipo FOX 5. Con trimetropin sulfametoxazol y nitrofurantoina, dos de los antibióticos

más usados y considerados de primera línea para el tratamiento de infecciones de vías urinarias, se observa que *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii* y *E. cloacae* tienen niveles de resistencia que corresponden al 43%, 60% y 67% respectivamente para SXT, y 29%, 20% y 100%, respectivamente, para nitrofurantoina. (Espinoza Juana, 2009) (Manuel, 2005)

Las cefalosporinas presentaron porcentajes decrecientes de actividad según su clase, observándose niveles de sensibilidad más altos con cefepime 86% en *E. coli* y, menores con cefalosporinas de tercera y segunda generación, 80% y 69% también para *E. coli* respectivamente. Se observó buena actividad de fosfomicina, lo que es frecuente también en estudios como el de Andreu Antonia et al, en cuya investigación se observó tan sólo 1.7% de resistencia en *E. coli*, frente al 16% de este estudio.

Por su parte, la gentamicina y amikacina tienen una actividad muy buena en todos los bacilos Gram negativos recuperados. So estos los antibióticos en los que se observan menores porcentajes de resistencia; 9% en *E. coli*. (Antonia Andreu, 2008) (Colantes Lucas, 2012) (Infectología, 2001).

Se encontró un 15,52% de cepas de la familia Enterobacteriaceae productoras de BLEE. *K. pneumoniae* la expresa en mayor porcentaje 33,33%, seguida de *P. vulgaris* 16,67% y *E. coli* 15,32%. Los datos causan alarma, son bacterias frecuentemente aisladas no sólo en muestras de orina sino en otros fluidos corporales; comúnmente causan infecciones nosocomiales y pueden acompañarse de genes multirresistentes que producen carbapenemasas. Panoramas similares se hallan en Latinoamérica, Norteamérica y Europa. Lo demuestran varios estudios en los cuales se reportan porcentajes de producción de BLEE de 4% para *K. pneumoniae*, en Sevilla – España según Rodríguez Baños y col; otros reportes del año 2012, en la Ciudad de Cuenca hablan de un 40,8% de *K. pneumoniae* productora de BLEE; Tedesco Mallularie et al, indicó que en Europa predomina la producción de BLEE en *K. pneumoniae* con un 22,6%; en Asia se presenta la producción más frecuente en *E. coli*, con un 67%, y en Latinoamérica varía la predominancia de bacteria productora de BLEE, según el país, sin embargo, se considera que para *K. pneumoniae* varía entre 36 y 56%, mientras que para *E. coli* de



8,5 a 31%. (García José, 2009) (Gutiérrez catalina, 2013) (Puerta Henry, 2011) (Tedesco Maiullaire Rosa María, 2012, pág. 1) (Navarro - Navarro M, 2011)

La distribución de la producción de BLEE según sexo fue de 74% en mujeres. Su mayor frecuencia se halló en el rango etario que incluye a personas mayores de 46 años 33,34%, seguidas de aquellas incluidas en el rango etario de 0-15 años 25,92%. Ello responde al hecho ya mencionado de que la frecuencia de las infecciones de vías urinarias es mayor en mujeres que en hombre (Cortes M, 2007). Si se observan los datos según la procedencia de la muestra notamos un 70,4% de producción de BLEE en cepas extra hospitalarias provenientes de atención en consulta externa y emergencias, frente a un 29,4% en muestras de pacientes hospitalizados. Reportes similares de localizan en estudios similares en España. Uno de ellos es el de Ana María Hernández, en 2011, en el cual se denota cómo el cambio epidemiológico trae consigo un aumento de infecciones provocadas por microorganismos productores de BLEE, en la comunidad en relación a los casos presentados en el medio sanitario. (Ana María García Hernández, 2011) (Aura Lucía Leal, 2011)

CONCLUSIONES

El estudio permitió arribar a las siguientes conclusiones:

1. Los agentes etiológicos más frecuentes en la infección de vías urinarias son Enterobacterias, representadas por *E. coli*.
2. Los niveles de resistencia a ácido nalidixico son altos, lo que evidencia la presencia de resistencia también a quinolonas y fluoroquinolonas, antibióticos usados con frecuencia en el tratamiento de las IVU.
3. Las cepas de bacilos gramnegativos mostraron sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de segunda y tercera generación y a sulfatrimetropín metoxazol. Asimismo, mostraron mejor sensibilidad, sobre el 70%, frente a nitrofurantoina, cefepime, amikacina y fosfomicina.
4. Se encontró que un 15,52 % de cepas de Enterobacteriaceae produce BLEE, con mayor frecuencia en *K. pneumoniae*. 33,33%, estas cepas fueron más frecuentes en mujeres atendidas en consulta externa y en personas mayores de 46 años.

Referencias bibliográficas

- Ana María García Hernández, E. G. (2011). *Bacteriemias por Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido, significación clínica y perspectivas actuales*. 24(2).
- Aumi Lucía Leal, J. A. (2011). *Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infecciones del tracto urinario de inicio comunitario en Hospitales de Colombia*. 31(5).
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (volumen 33 N° 1. 2013). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty-third Informational Supplement*. Estados Unidos: CLSI.
- Cornejo - Juárez P. V. -A.-F. (2007). *Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico*. 49(330).
- Cortes M, S. A. (2007). *Change in Escherichia coli antibiotic therapy resistance in female urinary tract infections in the last 10 years*. 72(3).
- Echeverría Zárate Juan, S. A. (2006). *Infección del tracto urinario y manejo antibiótico*. 23(1).
- Espinoza Juana, M. E. (2009). *Frecuencia y susceptibilidad antibiótica de enterobacterias aisladas en urocultivos, en comunidades del estado Sucre durante el lapso 2005-2006*. 13(1).
- Espinoza Rivera Fídel, H. C. (2012). *Importancia epidemiológica, asistencial y económica del cultivo de orina, en pacientes hospitalizados y de la comunidad*. 52(1).
- Ferran Navarro, C. J. (2011). *Dirección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos*. 29(7).
- García José, R. E. (2009). *Susceptibilidad Antimicrobiana in vitro de enterobacterias nosocomiales productoras de betalactamasas de espectro expandido*. 37(1).
- Gutiérrez catalina, L. J. (2013). *Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile*. 30(1).
- JE Chumpitaz - Conde, J. M.-S. (2001). *Resistencia Bacteriana en Infecciones intrahospitalarias de vías urinarias*. 1(4).
- Koneman Elemr W., W. W. (2008). *Diagnóstico Microbiológico. Texto y Atlas en color*. Argentina: Médica Panamericana.
- Leal Ana Lucía, C. J. (2012). *Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infecciones de tracto urinario de inicio comunitario en Hospitales de Colombia*. 31(5).
- Manuel, R. M. (2005). *Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos*. 23(1).
- Medic, C. V. (2010). *Prevalencia de infecciones de vías urinarias en embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Puebla*. 30(4).
- Navarro - Navarro M, R. Z. (2011). *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae comunitarias y hospitalarias productoras de B - lactamasas de espectro extendido*. 53(1).
- Perozo Mena Armindo, C. G. (2007). *Caracterización Molecular y detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de E. coli y K. pneumoniae aisladas en Unidades de Cuidado Intensivo en Hospital Universitario*. 35(2).
- Puerta Henry, e. a. (2011). *Capacidad de los laboratorios de microbiología clínica de Cartagena para detectar microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido*. 9(3).
- Quizpe Arturo, M. M. (2011). *Recuperar la salud integral y la armonía en los ecosistemas, para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos*.
- Roca Daniel, I. Á. (2008). *Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario*. 51(5).
- Sánchez Merino J. M, G. M., C., F. F., & al, e. (2003). *Sensibilidad antimicrobiana de Escherichia coli en infecciones urinarias extrahospitalarias*. 27(10).
- Serralach, C. P. (2013). *Infección del tracto urinario*. Barcelona: Salvat.
- Tedesco Maiullaire Rosa María, G. A. (2012). *Epidemiología molecular de Klebsiella pneumoniae productoras de lactamasas de espectro extendido*. 32(2).
- Usiña Jhon, C. S. (2013). *Anuario de Estadísticas vitales y Defunciones 2013*. Quito: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.