

Estudio de resistencias en atención primaria de las infecciones del tracto urinario

García Álvarez, S.M¹; CaamañoTroitiño, A.B.¹; Sánchez Hernández, C².

¹Residentes de cuarto año de MFYC, Centro de Salud de Lárez-Pontevedra

²Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Vilagarcía-Pontevedra

Cad Aten Primaria
Año 2011
Volume 18
Páx. 181-187

RESUMEN

Objetivo: Estudiar el perfil de las resistencias a antibióticos en las infecciones del tracto urinario, describir los factores relacionados con las mismas y valorar la adecuación de la prescripción empírica.

Diseño: Estudio transversal, en el que se reclutaron sujetos con sospecha de infección urinaria entre febrero y junio de 2010 en dos centros de atención primaria del área norte de Pontevedra.

Participantes: 63 pacientes que acudieron a consulta de atención primaria con clínica miccional. Se realizó tira de orina y posterior recogida de muestra que fue enviada a microbiología para estudio de sedimento y cultivo.

Mediciones principales: Sociodemográficas, clínicas, relacionadas con pruebas diagnósticas (tira reactiva, sedimento y cultivo), relacionadas con el tratamiento y variables resultado (tipo de microorganismo presente en cultivo y tipo de resistencia encontrada).

Resultados: El principal uropatógeno aislado fue E.Coli (69,2%). El 41,7% de los cultivos presentaron resistencia a algún antibiótico. La resistencia a amoxicilina fue del 19,6% y a las quinolonas del 46%. El antibiótico más frecuentemente prescrito fue la fosfomicina (44,6%), frente a la que no se encontraron resistencias en su empleo como tratamiento empírico.

Conclusiones: Existe un sobreuso de antibióticos en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, lo que puede contribuir al aumento de resistencias. La prescripción empírica de antibióticos en las infecciones de tracto urinario en atención primaria se adecua a las guías de práctica clínica.

Palabras clave: Infección tracto urinario, resistencias, antibióticos.

INTRODUCCIÓN

La incertidumbre diagnóstica y etiológica motiva que la mayoría de las consultas en Atención Primaria termine con la prescripción de uno o varios medicamentos como desenlace. En este ámbito, las enfermedades infecciosas deben ser tratadas la mayoría de las veces de forma empírica, bien por la dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o por la falta de sensibilidad o especificidad de los mismos. El tratamiento se basa, por tanto, en la etiología más probable del cuadro clínico y en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentemente implicados, aunque la información proceda en su mayoría de datos de sensibilidad de otras regiones o países, con diferente microflora. En Atención Primaria se efectúa al menos el 80% de las prescripciones de antimicrobianos y las infecciones del tracto urinario (ITU) son, tras las respiratorias, las infecciones más frecuentes en el medio comunitario, sobre todo en mujeres, en las que un 50% presentarán alguna durante su vida adulta y un 10% tras la menopausia.

Son muchos los factores implicados en la prescripción y es llamativa su gran variabilidad, en la que no sólo deben tenerse presentes los factores inherentes al propio médico, como son su formación, sus actitudes personales y la falta de homogeneidad y coordinación entre sanitarios (prescripción inducida), sino también la presión de la industria farmacéutica, el propio farmacéutico, la administración sanitaria y, por último, las expectativas del paciente y su entorno, con un porcentaje de automedicación en torno al 40%.

España es uno de los países desarrollados con mayor consumo de antibióticos. En el año 1997 fue el segundo país de Europa, después de Francia, con el consumo más elevado (32,4 dosis diarias definidas (DDD)/1000 habitantes/día) y el 90 % de este consumo se

Correspondencia
smga83@hotmail.com

da en Atención Primaria. No obstante, los últimos trabajos observan un descenso desde 1996, de manera que, actualmente, España ya no figura entre los primeros lugares europeos, sino que ocupa un puesto intermedio en prescripción.

Hasta un 80% de los antibióticos se prescriben para infecciones respiratorias, la mayoría de ellas virales, en las que dicho tratamiento no estaría indicado. Así, los motivos más frecuentes de prescripción suelen ser las amigdalitis y faringitis.

Las ITU siguen en incidencia a los procesos respiratorios, aunque éstas varían según la etapa de la vida y las circunstancias personales. En mujeres son especialmente frecuentes en edades de máxima actividad sexual y durante la menopausia; en varones después de los 50-60 años, y en ambos sexos cuando existen alteraciones funcionales o estructurales del aparato urinario, tratamiento antibiótico previo, presencia de diabetes mellitus, lesiones medulares o sondas urinarias. *E. Coli* es el principal uropatógeno con cifras en torno a un 65%-85%.

Desde hace años se está produciendo un incremento progresivo de bacterias resistentes al tratamiento, lo que constituye una grave amenaza para la Salud Pública mundial. Aún sabiendo que la relación entre resistencias y uso de antibióticos es compleja, la evidencia es alta acerca de que la utilización inadecuada de antimicrobianos es el principal factor causal.

Puesto que la instauración de un tratamiento precoz constituye la medida más eficaz para disminuir la morbimortalidad en cualquier tipo de infección, como las ITU, precisamos conocer las bacterias que con más probabilidad pueden causar la infección y los antibióticos más eficaces en cada área geográfica, y así, fundamentar el tratamiento empírico en los pacientes comunitarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los objetivos se alcanzaron mediante un estudio transversal, en el que se reclutaron sujetos con sospecha de ITU entre febrero y junio de 2010. En primer lugar, ante un paciente con sospecha de ITU se realizó una determinación en orina de leucocitos, nitritos y sangre, mediante tira reactiva. Posteriormente, se derivaron las muestras al servicio de microbiología donde se hizo un estudio del sedimento urinario y, finalmente, se procedió al cultivo de la muestra de orina, con dos fines: 1. confirmar la sospecha de ITU, y 2. valorar las posibles resistencias. Por otro lado, a través de un cuestionario a los facultativos se valoraron posibles signos clínicos, antecedentes y comorbilidad asociada.

El estudio se llevó a cabo sobre los sujetos que acudían a la consulta de AP con potenciales infecciones urinarias. A todos ellos se le pidió una muestra de orina (previa a la administración de antibióticos). Se incluyó en el estudio a todo paciente mayor de 14 años que acu-

dió a la consulta de Atención Primaria con sospecha clínica de ITU y facilitó su consentimiento para ser incluido en el estudio.

Se excluyeron del estudio a los pacientes que no prestaron su consentimiento y a todos aquellos en los que no se pudo garantizar un análisis de la muestra de orina en las primeras 24 horas.

Mediante una sesión clínica que se realizó en cada centro de Atención Primaria participante, se expusieron los objetivos del estudio así como la metodología del mismo, invitando a colaborar a los facultativos que así lo desearan de los centros de salud de Pontevedra dependientes del Complejo Hospitalario de Pontevedra. Inicialmente el estudio arrancó con los centros de Vilagarcía de Arousa y Lérez, a modo de pilotaje, valorando en una segunda fase la posibilidad de ampliarlo a otros centros del área sanitaria.

Los investigadores participantes tenían un registro de los pacientes incluidos. Los códigos de identificación (ID) se asignaron de acuerdo a lo expuesto en el. Cada investigador registró en la historia clínica el consentimiento informado de aquellos pacientes que acudieron con sospecha de infección del tracto urinario, y se obtuvieron una serie de datos clínicos del paciente y del episodio. Se pidió al paciente una muestra de orina sobre la que se realizó una tira reactiva (marca Mission), anotando los resultados de los siguientes parámetros: presencia de leucocitos y/o hematies (clasificando ambas variables según cuantía como: +/ ++/ ++++) y nitritos (+/-). Por último, se solicitó el análisis en laboratorio de la muestra de orina en un volante ordinario de microbiología, colocando una pegatina de color amarillo identificativa del estudio y el código de identificación en el recuadro de "observaciones", procediendo a su envío.

El servicio de microbiología se encargó de enviar al médico solicitante los datos microbiológicos, con los resultados de sedimento, cultivo y antibiograma.

Todas las muestras fueron procesadas de acuerdo con los Protocolos Normalizados de Trabajo de los Laboratorios de Microbiología participantes. Estos protocolos se adecuaron a las recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y de la American Society of Microbiology.

La identificación de los microorganismos considerados patógenos se realizó mediante sistema semiautomático o automáticos homologados y en caso de ser necesario se utilizó el sistema API (bioMerieux). El estudio de sensibilidad se realizó determinando la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) mediante microdilución en caldo y en caso de ser necesario mediante la técnica del E-test (Biodisk, Solna, Suecia) siguiendo las recomendaciones del fabricante. La técnica de disco-difusión se utilizó para comprobar determinados fenotipos de resistencia. Los criterios de sensibilidad utilizados fueron los reco-

mendados por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, antiguamente NCCLS).

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 63 pacientes, el 84,6% eran mujeres y el 3,1% varones. La edad media fue de 53,42 años (Figura 1).

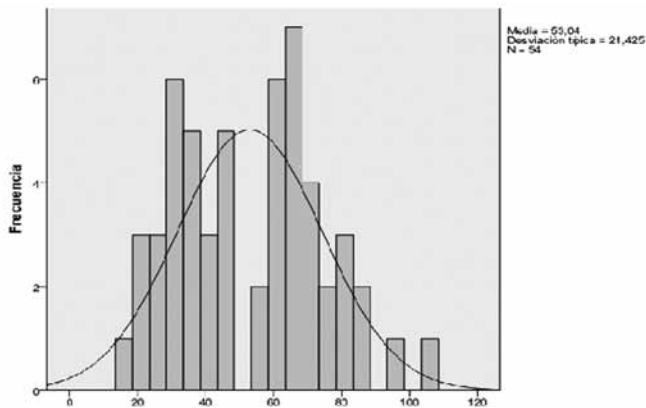


FIGURA 1

Frecuencia de las infecciones urinarias según la edad

El 98% de los pacientes presentaban clínica miccional a su llegada a la consulta de atención primaria, siendo la disuria el síntoma más frecuente (84,2%). En cuanto la comorbilidad presentada por los pacientes, el 15,8% presentaban infecciones urinarias de repetición, y el 10,5% de los casos eran diabéticos.

La tira reactiva de orina fue positiva en 46 pacientes (70,8%). Cabe destacar la presencia de leucocitos en un 29,2%; sin embargo, los nitritos fueron negativos en un 30,8% de las tiras realizadas. En cuanto al sedimento urinario, presentaban leucocituria el 76,9%, bacteriuria el 63,1% y hematuria el 75,4% de las muestras.

De los pacientes incluidos en nuestra muestra, recibieron antibioterapia el 69,2%. El fármaco de elección por los facultativos fue la fosfomicina-trometamol (44,6%), seguido de la amoxicilina-clavulánico en un 9,2%. La amoxicilina en monoterapia fue elegida en el 1,5% de los casos, porcentaje que coincide con las mujeres gestantes de la muestra. La duración de la antibioterapia fue de 7 días en el 41,5%, mientras que la elección de la monodosis fue del 6,2%.

De las muestras analizadas, 26 de ellas presentaron cultivo positivo, siendo el microorganismo más frecuentemente aislado el E. Coli en el 69,2% de los casos, S. Saprophyticus en el 15,4%, P. Mirabilis en el 7,7% y E. Faecalis en el 3,8% (Figura 2). En el 41,7% de los cultivos, se encontraron resistencias a algún antibiótico; en concreto, la resistencia a amoxicilina/ampicilina fue del 19,6%. A cefalosporinas de tercera generación de un 5,9%. La fosfomicina y el ciproloxacino presentaron un porcentaje de resistencia del 3,9% en ambos casos.

El grupo etario con mayor resistencia antibiótica fue el de mayores de 60 años (41,2%), y el de menor, el de las edades comprendidas entre 41 y 60 años.

De las enfermedades crónicas estudiadas, la presencia de ITUs de repetición fue la patología que más se asoció a resistencia antimicrobiana, resultado estadísticamente significativo con un p valor de 0.042 con un IC del 95% (1,087 y 100,595).

Del total de pacientes que presentaron alguna resistencia antibiótica (n=19), el 73.7% lo hicieron con una cuantía de leucocitos en el sedimento de entre 50 y 100 por campo. Este resultado es estadísticamente significativo según el test exacto de Fisher, con un p valor de 0.03.

En un total de 17 muestras se detectó la presencia de E. Coli resistente al antibiótico pautado empíricamente, alcanzando un 41.2% en el caso de la amoxicilina; dato estadísticamente significativo según el test exacto de Fisher (p=0.009) con una O.R. de 10.15.

En el caso de las cefalosporinas de 3ª generación, la E. Coli mostró resistencia en un 11.8%, al igual que frente a ciprofloxacino. No se encontraron resistencias a amoxicilina/clavulánico, a levofloxacino, a cefalosporinas de 2ª generación ni a fosfomicina trometamol.

Se observó que las resistencias a antibióticos de la E. Coli fueron mayores en el grupo de edad de pacientes mayores de 60 años (57.1%). En los menores de 40 años, el porcentaje fue de 28.6%. El grupo etario en donde la E. Coli mostró menores resistencias fue en el de los pacientes con edades comprendidas entre los 41 y los 60 años.

En cuanto a la adecuación antibiótica, de las 63 muestras analizadas, 24 presentaron cultivo positivo (38.1% de los casos). Recibieron tratamiento antibiótico 17 de las mismas (70.8%) cuyo cultivo posterior fue positivo. El porcentaje de muestras que no recibieron tratamiento antibiótico y que finalmente tuvieron cultivo positivo fue de un 8.3%. De un total de 24 muestras con cultivo negativo, se trataron con antibioterapia el 66.7% (n=16). El análisis estadístico con el test exacto de Fisher no resultó significativo (p=1.273), por lo que no se puede establecer asociación entre los cultivos positivos y las muestras de pacientes que recibieron tratamiento de modo empírico.

De la totalidad de las muestras de nuestro estudio, 17 de ellas fueron tratadas con antibiótico con posterior urocultivo positivo. De éstas, 13 presentaron resistencia a algún antimicrobiano, lo que supone que un 76.5% de las muestras con cultivo positivo previamente tratadas, presentaron algún tipo de resistencia, dato significativamente mayor al 23.5% que no la presentaron (n=4).

Un total de 44 muestras recibieron tratamiento antibiótico (69.2%), siendo la fosfomicina trometamol, el antimicrobiano elegido por los facultativos en el 63.6% de los casos, seguido por la amoxicilina/clavulánico y el trimetoprim-sulfametoxazol en un 13.6% en ambos casos. La elección de las quinolonas como tratamiento empírico ocupó el 4º lugar con un 4.5%.

En nuestro estudio, la mayoría de los facultativos (41,5%) optaron por pautas largas de tratamiento frente al 6,2% optaron por la monodosis.

DISCUSIÓN

La infección urinaria de vías bajas es una enfermedad muy frecuente en el ámbito de la atención primaria. En este estudio pudimos constatar que afecta sobre todo a mujeres, en un 84.6% de los casos, tal y como se describe en la literatura. Esto se debe, entre otras causas, a la uretra femenina, más corta que la masculina, lo que permite la entrada de gérmenes a la vejiga. Además, en los hombres, la presencia de una sal de zinc, secretada de forma natural por la próstata y con efecto bactericida, evita el ascenso espontáneo de gérmenes¹.

La edad media fue de 53,42 años. Casi el 100% de los pacientes presentaban clínica miccional a su llegada a la consulta, siendo la disuria el síntoma más frecuente. Como antecedentes personales de los pacientes de nuestra muestra, las infecciones del tracto urinario de repetición alcanzaban el 15,8% de los casos; seguida de la Diabetes Mellitus (10,5%).

A todos los pacientes con presencia de síndrome miccional, a su llegada a consulta se les realizaba la tira de orina, con excepción de 6 casos, de los cuales se desconoce el resultado. Dicha prueba resultó positiva en el 70,8% de los casos, considerando positividad de la misma, la presencia de leucocitos y/o nitritos y/o hematíes. El 22,2% de ellos presentaron leucocitos y nitritos en la tira reactiva.

El tratamiento antibiótico precoz, reduce la gravedad de las infecciones y el riesgo de que esta ascienda a las vías urinarias inferiores. Como era de esperar, y conforme a las guías de práctica clínica², el antimicrobiano de primera elección en el tratamiento empírico fue la fosfomicina (44,6%).

En nuestro estudio, la mayoría de los facultativos optaron por pautas largas de tratamiento, que se recomiendan para la erradicación bacteriana; opción más conveniente en el caso de infecciones urinarias complicadas. Un 6,2% optaron por la monodosis, recomendada en la mayoría de las guías clínicas².

El sedimento urinario fue patológico en la mayoría de las muestras de nuestro estudio; destacando la presencia de leucocitos en sedi-

mento en el 76,9% de los casos.

El recuento de cultivos positivos del total de los realizados a los pacientes de nuestra muestra, alcanzó un 40%, lo que se asemeja a datos obtenidos en estudios locales³.

El espectro de agentes etiológicos descritos en el estudio se confirmó como principal uropatógeno a *E. Coli* (69,2%), como también señalan otros estudios¹.

Según datos internos de nuestro hospital de referencia, también fue *E. Coli* el responsable de la mayor parte de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados, en un 80,3% de los casos. Estos pacientes pertenecían, sobre todo, al servicio de Medicina Interna. Según estos informes, el porcentaje de resistencia de *E. Coli* a amoxicilina en 2009 alcanzó el 64,3% seguido de la resistencia a ciprofloxacino en un 40%. El porcentaje de betalactamasas de espectro extendido en el Complejo Hospitalario de Pontevedra fue de un 15,2%.

El segundo microorganismo en frecuencia fue el *S. Saprophyticus* (15,4%), seguido de *Proteus* (7,7%) y *E. Faecalis* (3,8%). La *K. Pneumoniae* (3,8%), a diferencia de un estudio nacional multicéntrico de A. Andreu et al, donde era el segundo patógeno aislado, ocupó en nuestro estudio el quinto lugar con un 3,8%¹.

La mayoría de los gérmenes aislados no presentaron resistencias a antibióticos (58,3%). De los que sí mostraron resistencia, lo hicieron sobre todo a quinolonas (46,1%), lo que desaconseja el empleo de las mismas como fármaco de primera línea, ya que se considera que un antimicrobiano debe presentar una tasa de resistencias inferior al 20% para poder utilizarse como tratamiento empírico⁴.

La fosfomicina alcanzó un porcentaje de resistencias de un 3,9%; dato significativamente superior al alcanzado en Galicia (0,7%) en un estudio nacional por comunidades autónomas¹. En nuestra muestra no se aisló ninguna betalactamasa de espectro extendido, lo que apoya el resultado de otros estudios en los que Galicia resulta ser la comunidad autónoma con menor presencia de estos microorganismos.

El manejo actual de las ITUs comunitarias es empírico; por lo que, es importante el conocimiento del espectro de patógenos y sus patrones de sensibilidad antibiótica.

De las 63 muestras de orina, el 41,7% presentó microorganismos con resistencia a algún antibiótico, de las cuales la mitad lo hizo frente a amoxicilina; antibiótico de escaso uso empírico (a excepción de infecciones urinarias en mujeres gestantes) y que presenta una alta

tasa de resistencias (>20%) en todo el país. Probablemente, esto se deba al alto consumo en España de betalactámicos. Cabe destacar la elevada resistencia a quinolonas (46,1%), que podría explicarse en parte por un uso inadecuado de las mismas en años anteriores, tal y como refleja varios estudios como el de A. Andreu del año 2005, lo que las descarta como antibióticos de primera elección.

El uropatógeno que se aisló con más frecuencia en nuestra muestra fue E. Coli, alcanzando un porcentaje de resistencia a amoxicilina del 41,2%; muy superior al observado con respecto al resto de antibióticos. Sin embargo, no se encontraron resistencias a amoxicilina/clavulánico ni a fosfomicina, lo que los sitúa en primera línea de tratamiento empírico. Las resistencias a antibióticos por parte de E.Coli fueron superiores en el grupo de pacientes con edad superior a los 60 años, lo que coincide con un gran número de estudios nacionales¹.

Pero, a parte del espectro de patógenos y sus patrones de sensibilidad, hay otros factores epidemiológicos que influyen en la resistencia a antibióticos.

En nuestro estudio comprobamos que los pacientes con infecciones urinarias de repetición tenían mayor probabilidad de desarrollar resistencias, por lo que creemos que es necesario realizar un cultivo con antibiograma previo al tratamiento y valorar la derivación a atención especializada. En algunos estudios se plantea la posibilidad de tratamiento profiláctico con arándano rojo americano o hipurato de metenammina, reduciendo, sobre todo en mujeres, las infecciones urinarias de repetición^{6,7}.

El 73% de los pacientes con alguna resistencia antibiótica presentaban, en el sedimento urinario realizado, una cuantía de leucocitos de entre 50 y 100 por campo; cantidad más que reseñable si tenemos en cuenta que para considerar leucocituria en el sedimento se requiere la presencia de 5 o más leucocitos por campo².

Con respecto a la adecuación de la prescripción antibiótica, de las muestras que tuvieron urocultivo positivo, el 70,8% fueron tratadas con antimicrobianos, frente al 8,3% que no lo recibieron. Es destacable la cifra de sobretratamiento, del 66,7% frente al 40% obtenido por otros autores (Little, P et al, 2006); aunque debemos recordar que a todas las muestras de orina de nuestro estudio se les realizó cultivo, sin distinción alguna según los resultados del sedimento o de la tira reactiva. Pese a ello, este dato debería considerarse al intentar explicar el aumento de resistencias a antibióticos en los últimos años⁸.

A pesar de que, desde 1996, España ocupa un puesto intermedio

en Europa en lo que a prescripción antibiótica se refiere, creemos que es todavía mejorable si adecuamos el tratamiento de las infecciones de tracto urinario en atención primaria; no sólo conociendo con mayor exactitud el perfil de resistencias de su área geográfica, sino también adecuándose a las guías de práctica clínica. En nuestra muestra, se ajustó con bastante regularidad, puesto que el antibiótico más empleado (44,6%) fue la fosfomicina, seguida de la amoxicilina/clavulánico (9,2%), considerados ambos fármacos de primera línea tanto por las guías como por diversos autores². Pero la pauta de tratamiento elegida por los facultativos de nuestro estudio fue en su mayoría (41,5%) pauta larga, lo que difiere de lo recomendado, aunque hay que tener en cuenta que nuestra muestra es pequeña. Debemos, por tanto, recomendar el uso de pauta corta para, además de adecuar la prescripción antibiótica, contribuir a la reducción del gasto farmacéutico.

El uso de quinolonas como tratamiento empírico es de los menos empleados por los facultativos de nuestro estudio, dato favorable dado el elevado número de resistencias encontradas a las mismas en los últimos años³. Además, con su uso, existe riesgo de ruptura tendinosa sobre todo en pacientes mayores de 60 años, receptores de trasplante de riñón, corazón o hígado, o que están a tratamiento con corticoides.

La principal limitación del presente estudio ha sido el tamaño muestral, por lo que nuevos estudios serían necesarios para la confirmación de los hallazgos encontrados.

PUNTOS CLAVE

Lo conocido sobre el tema:

Las infecciones del tracto urinario son las segundas infecciones en frecuencia atendidas en atención primaria.

El tratamiento se realiza de forma empírica en base a los uropatógenos más comunes.

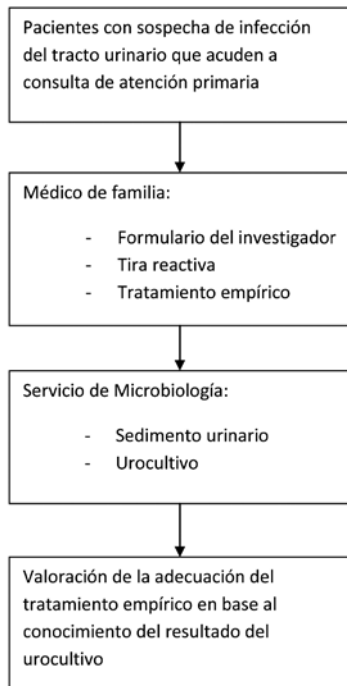
La utilización de las guías de práctica clínica permiten realizar una prescripción antibiótica de acuerdo al perfil de resistencias encontrado en los gérmenes causantes de las infecciones del tracto urinario.

Lo que aporta este estudio:

La utilización empírica de antibióticos en infecciones del tracto urinario por médicos de atención primaria se ajusta a las guías de práctica clínica.

Existe un sobreuso de antibióticos en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, lo que contribuye a un incremento de resistencias.

ESQUEMA DEL ESTUDIO



BIBLIOGRAFÍA

1. Andreu A, Planells I para el Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 481-486.
2. Guías de práctica clínica para el manejo de las infecciones del tracto urinario: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Infecciones_urinarias_es/Infecciones_urinarias_mt.htm. Guía Semergen: <http://www.semergen.es/semergen/microsites/manuales/ITU/diagnos.pdf>
3. M. Castro Pazos, Y. Fernández Veiga, A. Pérez Vázquez, J. Docasar Bértolo y P. Galli Ullman. Estudio bacteriológico y resistencias antimicrobianas en las infecciones urinarias de una zona de salud. ¿Utilizamos de forma empírica el tratamiento correcto? *Revista Salud Rural* 2005, 22 (2): 53-60,18 ref.
4. Gupta K, Hooton T, Stamm W. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med*. 2001; 135:41-50
5. Andreu A, Alós JI, Gobernado M et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(1):4-9.
6. BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Hipurato de metenamida para la prevención de las infecciones urinarias (Revisión Cochrane Reducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, nº3, 20008. Oxord , Update Software Ltd.
7. Jepson RG, Craig JC. Arándanos para la prevención de infecciones urinarias (revisión Cochrane traducida). En: *la Biblioteca Cochrane Plus*, nº3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
8. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-53.