

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Empleo de los antibióticos de segunda línea para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer: enfoque actual

Use of second-line antibiotics for the treatment of uncomplicated acute cystitis in women: current approach

Laura Elizabeth Melgarejo Martínez¹, Hugo Fernando Avalos Bogado¹,
Fátima Ovando¹, Gladys Velázquez Aguayo², Alejandra Leticia Walder Encina¹,
Francisco Vicente Santa Cruz Segovia¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Primera Cátedra de Clínica Médica. San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Laboratorio de Microbiología. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fundamento y objetivo: con este estudio pretendemos identificar los antibióticos considerados de segunda línea para el uso en las infecciones de vías urinarias (IVU), específicamente en las cistitis no complicadas de la mujer. Posteriormente nos proponemos presentar la prevalencia de resistencia a los antibióticos de segunda línea de los gérmenes más frecuentemente encontrados en las IVU en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad Nacional de Asunción.

Material y método: se realizó un trabajo observacional, descriptivo, de corte transversal.

Resultados: *Escherichia coli* presenta una resistencia inferior al 20% en promedio para la cefuroxima, que se mantiene en el lapso observado (2010 - 2017). La resistencia a la ampicilina-sulbactam de dicho germen está variando, de una resistencia elevada en los primeros años de la observación, hasta un acercamiento progresivo en los años precedentes al 30% (en promedio 34%). La resistencia a la ciprofloxacina presenta una tasa superior al 25% en los años de estudio.

En cuanto a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antibióticos de segunda línea, en los últimos dos años de observación, tanto al grupo de las cefalosporinas, de la ampicilina sulbactam y la ciprofloxacina, se encontró una resistencia mayor al 30%.

Conclusiones: los datos muestran una importante resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en los urocultivos a los antibióticos identificados como de segunda línea para el tratamiento de las cistitis no complicadas de la mujer, por lo que debe otorgársele un gran peso a los resultados de los urocultivos para la utilización apropiada de estos antibióticos.

Palabras claves: cistitis, *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, quinolonas, farmacorresistencia microbiana, infecciones urinarias, farmacorresistencia bacteriana

Autor correspondiente:

Dr. Francisco Vicente Santa Cruz Segovia

Dirección: Avenida Mcal. López esq. Cruzada de la Amistad. San Lorenzo – Paraguay.

Teléfono: +595.981401204

Correo electrónico: fsantas@gmail.com

Artículo recibido: 02 agosto 2018 **Artículo aceptado:** 15 agosto 2018

ABSTRACT

Background and objective: With this study we intended to identify the second-line antibiotics to be used in urinary tract infections (UTI), specifically in uncomplicated cystitis of women. Later, we proposed to present the prevalence of resistance to the second-line antibiotics of the germs most frequently found in the UTI in the Microbiology Laboratory of the Faculty of Medical Sciences of the National University of Asunción.

Material and method: An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out.

Results: *Escherichia coli* has a resistance to cefuroxime lower than 20% on average, which was maintained in the observed period (2010-2017). The resistance to ampicillin-sulbactam of this germ is varying, from a high resistance in the first years of the observation to a progressive approach to 30% in the preceding years (on average 34%). Resistance to ciprofloxacin presents a rate higher than 25% in the studied years. Regarding the resistance of *Klebsiella pneumoniae* to the second-line antibiotics, a resistance greater than 30% was found for the group of cephalosporins, ampicillin sulbactam and ciprofloxacin in the last two years of observation.

Conclusions: The data show an important resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in urine cultures to the second-line antibiotics for the treatment of uncomplicated cystitis in women. Therefore, a great weight should be given to the results of the urine cultures for the proper use of these antibiotics.

Keywords: cystitis, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, quinolones, microbial drug resistance, urinary tract infections, bacterial drug resistance

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) como tema en simposios o conferencias o simplemente resúmenes en congresos o reuniones de sociedades científicas en el país, son sólo presentados esporádicamente, lo que resulta difícil de comprender dada la trascendencia de las IVU como motivo de consulta clínica de pacientes en la medicina asistencial. Su importancia también se debe a la elevada frecuencia clínica, así como por el impacto económico que genera y su incidencia en la salud pública del país ⁽¹⁾. La IVU constituye la infección bacteriana más común en las mujeres de todas las edades ⁽²⁾.

Las publicaciones en el país, en forma de artículos originales, tampoco son numerosas. Nuestro grupo de trabajo se ha interesado en el tema y logró publicar recientemente artículos sobre las IVU tanto en revistas nacionales como internacionales, motivado en parte por la importancia de la patología pero también con el fin de complementar las informaciones que otros colegas de diferentes instituciones han proporcionado sobre las IVU a través de sus presentaciones en eventos científicos y con las publicaciones en revistas indexadas ⁽³⁻⁵⁾.

La cistitis implica habitualmente el uso de antibióticos, con la eventual consecuencia de generación de bacterias resistentes a dichos fármacos. Los gérmenes resistentes a varios antibióticos de uso corriente se encuentran en aumento en los últimos tiempos ⁽⁶⁾.

El concepto de la elevada frecuencia de las IVU tanto en la comunidad como en el medio hospitalario es muy importante, porque obviamente genera el uso indiscriminado de antibióticos. Estos medicamentos son esencialmente diferentes a todas las otras drogas disponibles para la terapéutica, ya que afectan no solamente al paciente que lo utiliza, sino a la comunidad entera, a través de la selección de resistencia a su acción. Por lo tanto, su uso se encuentra en la intersección de la salud personal con la salud pública ⁽⁷⁾. Además, la aparición creciente de resistencia a los

antibióticos representa un desafío trascendente para toda la medicina actual y la del futuro ⁽⁸⁾.

Las características de la droga ideal para el tratamiento de las cistitis no complicadas son ⁽⁹⁾:

- a) Actividad *in vitro* ante los uropatógenos prevalentes
- b) Porcentaje de resistencia mínima
- c) Posibilidad de superar la resistencia a otras moléculas
- d) Perfil óptimo farmacocinético y farmacodinámico
- e) Buena tolerancia y eficacia clínica documentada

A pesar de que los antibióticos utilizados en las cistitis en mayor o menor medida cumplen con estas características, la emergencia de bacterias resistentes a dichos fármacos ha motivado la publicación de alertas epidemiológicas por instituciones internacionales ⁽¹⁰⁾. En nuestro país también se han publicado datos importantes sobre el hallazgo de factores de resistencia específica de los gérmenes y las causas que lo producen. Estos hechos confirman la importancia de realizar controles sistemáticos y seguimiento adecuado de los gérmenes enteropatógenos que producen cistitis u otros tipos de IVU en nuestro medio ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Además de estos hechos, debemos también tener presente que se han realizado múltiples estudios epidemiológicos que demuestran que el parto por cesárea y la exposición a antibióticos en el embarazo o durante la primera infancia se asocian con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades inmunes y metabólicas (incluida la obesidad, diabetes tipo 1, asma y alergias, y enfermedad inflamatoria del intestino) ⁽¹⁶⁾. Estos hechos abogan por la noción de que el uso de antibióticos produce un impacto en el individuo que lo utiliza, en otras personas y, finalmente, en la sociedad toda.

Entendemos como cistitis aguda no complicada a las infecciones que se encuentran limitadas a la vejiga, en la mujer, en ausencia de historia sugestiva de anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario y de embarazo.

Para la cistitis aguda no complicada, al considerar la antibióticoterapia, la elección de un agente antimicrobiano debe individualizarse en función a los antecedentes de alergia medicamentosa y la historia clínica del paciente, los patrones de práctica local, la prevalencia de resistencia en la comunidad local si la misma es conocida y se disponen de datos actualizados. También se debe tener en cuenta la disponibilidad, el costo y el umbral de fracaso del paciente y del proveedor, así como también la presencia o no de embarazo y la función renal del paciente ⁽¹⁷⁾.

Si un agente antimicrobiano de primera línea no es una buena opción sobre la base de uno o más de estos factores, las fluoroquinolonas o betalactámicos son alternativas razonables, aunque es preferible minimizar su uso debido a las preocupaciones sobre los efectos adversos ecológicos de estos antibióticos y, con respecto a los betalactámicos, las consideraciones sobre la eficacia de los mismos.

Desafortunadamente, las encuestas de los Estados Unidos muestran que las fluoroquinolonas son los antimicrobianos más utilizados para la infección del tracto urinario en el ámbito ambulatorio. Pero debemos mencionar y tener en cuenta para el uso de las fluoroquinolonas en la cistitis aguda no complicada de la mujer, el cuestionamiento que tuvo recientemente el mencionando fármaco en el sentido que sus potenciales efectos adversos sobrepasan los beneficios derivados de su uso ^(18,19).

Dada la creciente resistencia antimicrobiana y la naturaleza benigna de la cistitis aguda, las estrategias de manejo no antimicrobiano son de interés creciente (p. ej., fármacos antiinflamatorios o tratamiento diferido, aunque ninguno de los cuales es de uso clínico común) ⁽²⁰⁻²²⁾.

Las nuevas pautas de tratamiento para la cistitis aguda de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomiendan considerar los efectos adversos ecológicos de un agente antimicrobiano (selección de organismos resistentes a los antimicrobianos) junto con la eficacia para la selección de la terapia antimicrobiana a utilizar en un caso dado ⁽²³⁾. Por el contrario, en la pielonefritis aguda la efectividad de la terapia antimicrobiana predomina sobre los efectos ecológicos potenciales por lo que debe iniciarse de inmediato ⁽²⁴⁾.

La eficacia de la administración de un medicamento en los casos de pielonefritis aguda depende de que se logren concentraciones adecuadas en el sitio de la infección (tejido renal, sangre o ambos, no solo la orina), el fármaco debe ser predeciblemente activo contra el organismo infectante, debe tener eficacia clínica comprobada para la pielonefritis aguda y no debe estar contraindicado por alergias o interacciones medicamentosas. La nitrofurantoína y la fosfomicina oral alcanzan concentraciones adecuadas solo en la orina, por lo que deben evitarse en los casos de pielonefritis aguda. Por el contrario, las fluoroquinolonas y el trimetoprim-sulfametoxazol, si son activos contra el patógeno, resultan ser altamente eficaces. Estos agentes alcanzan altas concentraciones en la orina y en el tejido renal, tienen un perfil aceptable de efectos secundarios y se han desempeñado de manera excelente (porcentaje de éxito $\geq 90\%$) en ensayos clínicos ⁽²⁵⁾.

Con este estudio pretendemos identificar los antibióticos considerados de segunda línea disponibles en el país para el uso en las cistitis no complicadas de la mujer. Posteriormente nos proponemos presentar la prevalencia de resistencia a los antibióticos de segunda línea, de los gérmenes más frecuentemente encontrados en las IVU en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (Paraguay).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de corte transversal de los urocultivos de mujeres adultas que acudieron a la consulta ambulatoria en el Hospital de Clínicas de la ciudad de San Lorenzo, Paraguay, y que presentaban el diagnóstico de IVU. Se incluyó el lapso comprendido entre enero de 2010 y febrero de 2017, exceptuando las muestras de la *Escherichia coli* del año 2016 por datos incompletos. Se obtuvieron 2548 muestras de orina, en ambos sexos, que fueron procesadas y analizadas en el Laboratorio de Microbiología del mencionado Hospital. Para el estudio de las resistencias a los antibióticos, fueron examinadas solo las muestras de pacientes del sexo femenino que contabilizaron 2236.

Fueron excluidas las muestras de pacientes menores de 18 años, los cultivos polimicrobianos o con recuentos de unidades formadoras de colonias (UFC) menores a 10^5 UFC/mL.

Las orinas fueron cultivadas en agar sangre (Liofilchem, Italia) y agar eosina azul de metileno (Liofilchem, Italia), incubadas en aerobiosis a 35 ± 2 °C por 24-48 horas, siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2002 ⁽⁵⁾.

Para el estudio de la sensibilidad in vitro se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de acuerdo con las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* ⁽⁵⁾.

Para la identificación de los antibióticos recurrimos a publicaciones recientes sobre el uso de antibióticos en pacientes del sexo femenino con cistitis aguda no complicada (tabla 1).

Tabla 1. Antibióticos de segunda línea para cistitis aguda no complicada en la mujer

| Antibiótico | Dosis | Referencias |
|-------------------------|-----------------------------|--------------|
| Ciprofloxacina | 100-250 mg/2 por día/3 días | (17)(26) |
| Levofloxacina | 250-500 mg/1 por día/3 días | (17)(27) |
| Norfloxacina | 400 mg/2 por día/3 días | (26) |
| Ofloxacina | 200-400 mg/2 por día/3 días | (26)(27) |
| Amoxicilina | 500 mg/3 por día/7 días | (28) |
| Amoxicilina-clavulanato | 500 mg/2 por día/7 días | (26)(28) |
| Cefpodoxima proxetil | 100 mg/2 por día/3 – 5 días | (28)(29)(30) |
| Cefalexina | 500 mg/2 por día/7 días | (26)(28)(29) |
| Cefixima | 400 mg/1 por día/7 días | (26)(28)(29) |
| Cefdinir | 100 mg/3 por día/5 días | (31)(32) |
| Cefaclor | | (31) |
| Cefuroxima axetil | 500 mg/2 por día/7 días | (28)(29) |

Para la identificación de gérmenes hemos recurrido a los datos del Laboratorio de Microbiología del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, sede San Lorenzo. Las técnicas disponibles en el Laboratorio Central la publicamos recientemente ⁽⁵⁾.

RESULTADOS

Se analizaron durante el periodo estudiado 2548 urocultivos, de los cuales 2236 correspondían a mujeres que presentaban síntomas de infecciones urinarias no complicadas.

En la tabla 2 se muestran los uropatógenos aislados en los urocultivos de las pacientes que acudieron a la consulta ambulatoria del Hospital de Clínicas. El germen más frecuentemente encontrado es *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae*. Sobre estos gérmenes, por su elevada frecuencia, haremos las disquisiciones sobre las resistencias a antibióticos considerados como de segunda línea para el tratamiento de la cistitis.

Tabla 2. Porcentaje de uropatógenos aislados en urocultivos de pacientes adultas de consulta ambulatoria. San Lorenzo – Paraguay. Enero de 2010 a febrero de 2017 (n 2236)

| Germen | Aislamiento (%) |
|-------------------------------------------|-----------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 61 |
| <i>Klebsiella pneumonia sp pneumoniae</i> | 12 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 2 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 3 |
| <i>Candida albicans</i> | 2 |
| Otros | 18 |

En la **tabla 3** se muestra la resistencia de *Escherichia coli* a los antibióticos de segunda línea en pacientes de la consulta ambulatoria, del sexo femenino. El año 2016 no fue considerado para este gráfico. Cabe resaltar además que la resistencia a la cefuroxima en el año 2011 no fue testada, así como la resistencia a la ampicilina en el año 2015.

Tabla 3. Resistencia de *Escherichia coli* a antibióticos de segunda línea en urocultivos de mujeres. San Lorenzo 2010 – 2017 (n 1363)

| Antibióticos | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2017 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ampicilina | 65,2% | 67,8% | 64,1% | 59,2% | 40% | - | 50% |
| Ciprofloxacina | 35,9% | 43,3% | 36,4% | 26,3% | 29,6% | 31,7% | 37,7% |
| Cefalotina | 28,1% | 27,5% | 22,5% | 20,7% | 22,2% | 27,8% | 0% |
| Ampicilina – sulbactam | 33,6% | 50% | 32,1% | 24,3% | 34,6% | 31% | 34,1% |
| Cefuroxima | 11,5% | - | 21,4% | 12,9% | 0% | 18,2% | 19,6% |

En la **tabla 4** se muestra la resistencia de *Klebsiella pneumoniae sp.* a los antibióticos de segunda línea, en el sexo femenino. Cabe resaltar además que la resistencia a la ampicilina del 2015 al 2017 no fue testada, así como la resistencia a la cefuroxima en el 2011.

Tabla 4. Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a antibióticos de segunda línea en urocultivos de mujeres. San Lorenzo 2010 – 2017 (n 268)

| Antibióticos | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ampicilina | 65% | 83% | 82% | 68% | 100% | - | - | - |
| Ciprofloxacina | 36% | 58% | 53% | 34% | 43% | 33% | 100% | 61% |
| Cefalotina | 28% | 41% | 42% | 30% | 45% | 30% | 100% | 61% |
| Ampicilina – sulbactam | 34% | 54% | 58% | 49% | 58% | 51% | 100% | 64% |
| Cefuroxima | 11% | - | 100% | 39% | 45% | 15% | 100% | 61% |

DISCUSIÓN

Se han dado progresos en la identificación de los factores responsables de la defensa del huésped contra las infecciones bacterianas en el organismo, como por ejemplo las sustancias producidas por las células intercaladas del túbulo contorneado distal, ya reconocidas como críticas para la homeostasia ácido-básica. Pero recientemente fue identificada la producción de la proteína bacteriostática lipocalina 2 por dichas células, y su presencia en la orina fue necesaria y suficiente para el control de la IVU a través del secuestro de hierro, incluso en las duras condiciones de acidificación de la orina⁽³³⁾. Pero los mecanismos de defensa del organismo son insuficientes para lograr la curación de todos los casos de cistitis y otras infecciones, por lo que el médico necesita de los antibióticos para la erradicación de los gérmenes localizados en las vías urinarias.

Es indudable que el desarrollo de los antibióticos ha sido uno de los hitos más importantes en la Medicina, su uso ha salvado millones de vidas, pero la emergencia de resistencia a su acción representa un riesgo significativo para la salud humana. El aumento de la resistencia ha sido impulsado por variados factores, que incluyen la prescripción inadecuada, la venta irrestricta de los mismos, la utilización de los mismos fuera del sector de los cuidados de la salud y los factores intrínsecos genéticos de las bacterias⁽³⁴⁾. Es posible que en nuestro país jueguen un rol significativo la automedicación y el acceso a los antibióticos sin control médico, tema que debe objetivarse en futuras investigaciones. Las cistitis constituyen un campo de frecuente utilización de antibióticos, dada la importante prevalencia de infecciones urinarias en la población general⁽¹⁷⁾.

Escherichia coli fue la bacteria predominante en el lapso escogido de la muestra del Hospital de Clínicas acá presentada (61% de la muestra) en los urocultivos. Como era de esperar, en los urocultivos tomados solo en mujeres, las publicaciones de otros autores encuentran dicho germen en 75% a 95% de los casos de cistitis y pielonefritis no complicadas⁽¹⁷⁾. Si bien los resultados de las muestras de orina que presentamos se dieron en pacientes no hospitalizados, no se puede descartar ni confirmar que los enfermos no hubiesen tenido una internación en el Hospital de Clínicas u otros hospitales o sanatorios del país en los meses previos a la obtención de la muestra y además fueron muestras de ambos sexos.

Presentamos datos sobre la resistencia a los antibióticos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* identificados en pacientes del sexo femenino, por constituir los dos gérmenes identificados con mayor frecuencia en la muestra observada para este trabajo y, ante la presentación de estas pacientes en las consultas, nos obligarán a iniciar una terapéutica empírica antes de contar con el resultado final de un urocultivo con la sensibilidad correspondiente a los antibióticos.

***Escherichia coli* y resistencia a antibióticos de segunda línea.**

En la **tabla 3** *Escherichia coli* presenta una resistencia inferior al 20% en promedio para la cefuroxima, que se mantiene en el lapso observado (2010 - 2017). Esto constituye un mensaje interesante para la práctica médica en el momento de escoger un antibiótico para tratamiento inicial (empírico) de la cistitis aguda no complicada de la mujer.

La resistencia a la ampicilina-sulbactam de *Escherichia coli* ha mostrado una mejoría importante en cuanto a la disminución de la misma en los últimos años y así, de una resistencia elevada en los años iniciales de la observación, se acerca progresivamente en los años precedentes al 30% (en promedio 34%).

La resistencia de *Escherichia coli* a la ciprofloxacina presenta una tasa superior al 25% en los años de estudiados. Recordamos que este germen presenta una resistencia a la ciprofloxacina de alrededor del 30% en otras publicaciones^(32,35). Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos que ha presentado un aumento progresivo de consumo ambulatorio a través de los años. Gracias a la farmacovigilancia se han detectado reacciones adversas graves que han obligado incluso a retirar del mercado varias fluoroquinolonas, como la grepafloxacina y la gatifloxacina. El grupo de las quinolonas es considerado seguro para los pacientes, pero el conocimiento del perfil de seguridad es necesario para que los profesionales estén en conocimiento de lo que es necesario reportar a las unidades de farmacovigilancia^(18,19,36).

***Klebsiella pneumoniae* y resistencia a antibióticos de segunda línea.**

En la **tabla 4** se muestra la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antibióticos de segunda línea. En los últimos dos años de observación, tanto al grupo de las cefalosporinas, de la ampicilina

sulbactam y la ciprofloxacina se encontró una resistencia mayor al 30%.

Si bien ya esbozamos la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en las bacterias aisladas en el laboratorio, particularmente en referencia a *Klebsiella pneumoniae* no hacemos un comentario extendido sobre este tema en la presente publicación, pero volveremos sobre el mismo en el futuro inmediato⁽³⁾.

La importancia de la resistencia a los antibióticos se refleja en el nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), denominado GLASS por sus siglas en inglés (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*). El mismo ha revelado la presencia generalizada de resistencia a los antibióticos en muestras de 500.000 personas de 22 países en las que se sospechaban infecciones bacterianas⁽³⁷⁾.

Las bacterias resistentes más frecuentes eran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella* spp. El Sistema no incluye datos sobre las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis*⁽³⁷⁾.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU, FDA, exige cambios de etiquetado de seguridad para las fluoroquinolonas de manera a reforzar las advertencias sobre los riesgos de los efectos secundarios sobre la salud mental y las alteraciones de la glucemia⁽¹⁹⁾.

El uso de antibióticos tiene conocidas consecuencias sobre el microbioma intestinal y, a diferencia de otros fármacos, tiene efectos no solo en las personas que las utilizan, sino también en toda la comunidad, a través de la selección de resistencia de los gérmenes a su acción⁽¹⁶⁾. Los antibióticos producen efectos sociales y ecológicos que no se producen con otros fármacos, por lo que necesitamos nuevas técnicas y reglamentaciones para su utilización clínica⁽³⁸⁾.

Límites del estudio.

No disponemos de datos clínicos de los pacientes para poder establecer una correlación clínico-laboratorial, entre la situación clínica de los enfermos y los resultados de los urocultivos. Por ejemplo, no tenemos certeza de que los pacientes no hayan tenido contacto con un medio hospitalario en los últimos meses antes de presentar una cistitis aguda y tomarse el urocultivo. Además, en el periodo 2016 – 2017 hubo una disminución de la realización de estudios bacteriológicos a pacientes que acudían a la consulta ambulatoria, por lo que la muestra en ese periodo es menor comparada con años anteriores.

Aspectos éticos

Los urocultivos fueron solicitados en el marco de la asistencia clínica de los pacientes, no de un protocolo de investigación. Hemos guardado estrictamente la confidencialidad de los datos presentados, por lo que no resulta posible la identificación de los pacientes a partir los resultados publicados por el Laboratorio en la presente publicación.

Conclusión

Los datos que presentamos muestran una importante resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en los urocultivos a los antibióticos identificados como de segunda línea para el tratamiento de las cistitis no complicadas de las mujeres. Estos antibióticos deben ser usados con criterios adecuados y como no existen datos que favorezcan netamente a alguno de ellos, debe otorgársele un gran peso a los resultados de los urocultivos para su utilización precisa.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002; 113(Suppl 1A):5S-13S.
2. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005; 173(4):1281-7.
3. Melgarejo L, Walder A, Ovando F, Velázquez G, Chírigo C, Santa Cruz F. Susceptibilidad in vitro a los antibióticos de bacterias productoras de infecciones urinarias en la mujer: evaluación retrospectiva de 5 años. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2017; 37 (2): 96-103.
4. Melgarejo Martínez LE, Avalos Bogado HF, Ovando F, Lird G, Walder Encina AL, Santa Cruz Segovia FV. El tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer en la comunidad ¿es un problema resuelto en el país? *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2018; 5(1):59-70.
5. Velázquez G, Lird G, Melgarejo L, Walder A, Chírigo C, Santa Cruz F. Resultados de urocultivos en adultos realizados por el laboratorio de microbiología del Hospital de Clínicas - San Lorenzo de enero 2015 a agosto de 2016 y métodos de estudio de las infecciones urinarias disponibles en la institución. *An Fac Cien Méd.* 2017;50(2):51-65.
6. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999; 281(8):736-8.
7. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016; 352(6285):544-5.
8. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA.* 2016; 316(11):1193-204.
9. Neu HC. Optimal characteristics of agents to treat uncomplicated urinary tract infections. *Infection.* 1992; 20(Suppl 4):S266-71.
10. OPS, OMS. Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, implicaciones para la salud pública en las Américas. *Alerta Epidemiológica /Internet/.* 2016 jun (citado 25 Jul 2018):1-5. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=35008&lang=es
11. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Emergencia de resistencia a colistina/polimixina B por presencia de mcr-1 (mobile colistin resistance) en Paraguay, informe de la Sección Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública. Agosto de 2016. /Internet/. Asunción: El Ministerio; 2016. /citado 25 Jul 2018/. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/lcsp/14258/comunicado-resistencia-a-colistina-en-paraguay.html>.
12. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M. Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. *Rev. Salud Pública Parag.* 2013; 3(1): 30-5.
13. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M, Alvarez M, Ortíz H, Irala J. Primer aislamiento de Salmonella Javiana con portación de KPC-2 en Paraguay. *Rev. Salud Pública Parag.* 2017; 7(2):51-6.
14. Rivas Kiese M, Ortiz H, Almada P, Arguello R, Melgarejo N, Martínez C, Garay Z. Escherichia coli metalobetalactamasa en un hospital de alta complejidad en Paraguay. *Rev Virtual Soc Parag Med Int /Internet/.* 2016 /citado 25 Jul 2018/; 3(2): 120-3. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v3n2/v3n2a11.pdf>.
15. Martínez M, Franco R, Falcón M, Melgarejo N, Busignani S. Circulación de P. aeruginosa y Acinetobacter spp. multirresistentes (incluyendo a colistina) en hospitales de Paraguay /Internet/. Asunción: Laboratorio Central de Salud Pública; 2018. /citado 25 Jul 2018/. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/lcsp/adjunto/607eaf-GMRcomunicadoLCSPmayo2018.pdf>.

16. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The human microbiome before birth. *Cell Host Microbe*. 2016; 20(5):558-60.
17. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012; 366(11):1028-37.
18. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects /Internet/. Silver Spring: FDA; 2016. /cited 2018 Jul 25/. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>.
19. Food & Drug Administration. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions /Internet/. Silver Spring: FDA; 2018. /cited 2018 Jul 25/. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm612995.htm>.
20. Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13(6):552-60.
21. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010; 7(12):653-60.
22. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med*. 2010;8(1):30-30
23. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): e103-20.
24. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, van Aartrijk AM, van der Reijden TJ, Vollaard AM, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med*. 2017; 15:70-70.
25. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med*. 2018; 378(1):48-59.
26. Nicolle LE. Urinary tract infection and pyelonephritis. In: Gilbert SJ, Weiner DE, editors. National kidney foundation's. Primer on kidney disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 427-34.
27. Hooton T. Bacterial urinary tract infections. In: Johnson RJ, Feehally J, Gloege J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 632-51.
28. Nicolle LE. Urinary tract infection in adults. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Tall MW, Yu ASL, editors. Brenner & Rector's. The kidney. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1231-56.
29. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 2017; 167(7): ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201710030.
30. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28(1):33-48.
31. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, treatment, and prevention of urinary tract infection. In: Mulvey MA, Klumpp DJ, Stapleton AE, editors. Urinary tract infections: Molecular pathogenesis and clinical management. 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2017. p. 41-68.
32. Kang CI, 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*. 2018; 50(1):67-100.
33. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott KM, Forster C, Deng R, et al. α -Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest*. 2014; 124(7):2963-76.
34. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016; 316(11):1193-204.
35. Reis AC, Santos SR, Souza SC, Saldanha MG, Pitanga TN, Oliveira RR. Ciprofloxacin resistance pattern among bacteria isolated from patients with community-acquired urinary tract infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016; 58: 53. doi:10.1590/S1678-9946201658053.

36. González C, Rosales R, Pavez D, Fuenzalida LM, Soto A, Pérez R, et al. Seguridad de las fluoroquinolonas: riesgos habitualmente olvidados para el clínico. *Rev Chilena Infectol.* 2017; 34 (6): 577-82.
37. OMS. Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo /Internet/. OMS; 2018. /citado 25 Jul 2018/. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>.
38. Spellberg B, Srinivasan A, Chambers HF. New societal approaches to empowering antibiotic stewardship. *JAMA.* 2016; 315(12):1229-30.