

■ ARTÍCULO ORIGINAL

El tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer en la comunidad ¿es un problema resuelto en el país?

Is the treatment of uncomplicated acute cystitis of women in the community a problem solved in the country?

Laura Elizabeth Melgarejo Martinez¹, Hugo Fernando Avalos Bogado¹, Fátima Ovando¹, Graciela Lird², Alejandra Leticia Walder Encina¹, Francisco Vicente Santa Cruz Segovia¹

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

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

RESUMEN

Introducción: la práctica de la Medicina enfrenta frecuentemente al manejo de pacientes del sexo femenino con infección de vías urinarias no complicada, en las que se necesita iniciar un tratamiento empírico para *Escherichia coli*, basado en la identificación de los llamados antibióticos de primera línea para dicho germen y en el conocimiento de la resistencia local a los mismos.

Objetivos: analizar los textos de Medicina Interna, Nefrología, Microbiología, guías internacionales y otras publicaciones recientes para identificar los antibióticos como los de primera línea para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en la mujer: nitrofurantoína, fosfomicina, cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol) y pivmecillinam.

Resultados: de los antibióticos mencionados sólo están disponibles en el país la nitrofurantoína y el cotrimoxazol. En un estudio que hemos publicado recientemente se encontró que la resistencia de *E. coli* a la nitrofurantoína fue 4% y al cotrimoxazol fue del 35%.

Conclusión: de los antibióticos considerados de primera línea para el tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada en la mujer, solo tenemos disponible en el país la nitrofurantoína y el cotrimoxazol, siendo baja (4%) la resistencia local de *E. coli* a la nitrofurantoína y elevada (35%) al cotrimoxazol.

Palabras claves: cistitis, *Escherichia coli*, nitrofurantoína, combinación trimetoprim y sulfametoxazol, farmacorresistencia microbiana, infecciones urinarias

ABSTRACT

Introduction: The practice of medicine frequently faces the management of female patients with uncomplicated urinary tract infection, in which an empirical treatment for *Escherichia coli* is needed, based on the identification of the so-called first-line antibiotics for this germ and in the knowledge of local resistance to them.

Autor correspondiente:

Prof. Dr. Francisco Vicente Santa Cruz Segovia

Correo electrónico: fsantas@gmail.com

Teléfono: +595.981401204

Dirección: Av. Mcal. López esq. Cruzada de la Amistad. San Lorenzo, Paraguay

Artículo recibido: 10 enero 2018 **Artículo aceptado:** 07 febrero 2018

Objectives: To analyze the texts of Internal Medicine, Nephrology, Microbiology, international guidelines and other recent publications to identify the following antibiotics as those of first line for the treatment of uncomplicated acute cystitis in women: nitrofurantoin, fosfomicin, cotrimoxazole (trimethoprim -sulfamethoxazole) and pivmecillinam. **Results:** Of the above mentioned antibiotics, only nitrofurantoin and cotrimoxazole are available in Paraguay. In a study we recently published it was found that the resistance of *E. coli* to nitrofurantoin was 4% and to cotrimoxazole 35%.

Conclusion: Of the antibiotics considered as of first line for the empirical treatment of uncomplicated acute cystitis in women, only nitrofurantoin and cotrimoxazole are available in the country, being low (4%) the local resistance of *E. coli* to nitrofurantoin and high (35%) to cotrimoxazole.

Keywords: cystitis, *Escherichia coli*, nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole combination, microbial pharmacoresistance, urinary infections

INTRODUCCIÓN

El manejo de la cistitis aguda depende en parte del médico, también del paciente así como de toda la estructura médica en la que desempeñamos nuestras labores asistenciales. La sumatoria de todos estos factores, cuando la interacción es adecuada y eficaz, resulta en una buena atención del enfermo.

El tratamiento de las infecciones urinarias agudas no complicadas de la mujer o cistitis aguda, es un desafío frecuente tanto para el internista, para el médico de familia, el de atención primaria, así como para los profesionales de otras subespecialidades de la medicina. A la cistitis aguda se la clasifica como no complicada cuando el episodio ocurre en una mujer antes de la menopausia, en buen estado de salud, no embarazada, sin historia sugestiva de vías urinarias anormales, sin antecedentes de instrumentación reciente de las vías urinarias y sin signos y/o síntomas que sugieran una infección urinaria alta, como podría ser por ejemplo fiebre, escalofríos o dolor en fosa lumbar⁽¹⁻³⁾.

La importancia de estas infecciones, muchas veces recurrentes, derivan del hecho de que presentan una tasa de morbilidad elevada, por lo que con la atención de estos pacientes se generan gastos importantes por la atención, que incluyen la visita médica, los estudios de laboratorio que son solicitados, las imágenes radiológicas que se indican y el tratamiento farmacológico empleado^(2,4).

Como una aproximación inicial al problema que nos planteamos en el título del trabajo, es decir, si el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en la mujer es un problema médico resuelto en nuestro país, queremos significar si lo actuado por los médicos se adecua a la ciencia y arte de la medicina disponible en la actualidad. Y por otra parte, es importante saber si el médico cuenta con todos los antibióticos necesarios para que su acción resulte eficaz. Cabe entonces preguntarnos, por ejemplo, si los estudios de laboratorio que se solicitan son los recomendados por la ciencia médica o por las guías en vigencia, si las imágenes radiológicas son necesarias para el manejo de la cistitis aguda de la enferma y si disponemos para escoger el antibiótico adecuado para la terapéutica. Es necesario considerar que todos estos gestos conllevan una inversión económica importante, sobre todo considerando la alta morbilidad de la afección que nos ocupa⁽²⁾.

Queremos analizar en este estudio algunos aspectos de los antibióticos que deben ser utilizados para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer. Para lo cual arrancamos con la noción de que la prevalencia de *E. coli*, como causa de cistitis aguda no complicada de la mujer, que de acuerdo con Hooton TM, se observa en el 75 al 95% de los casos, en otras palabras, es de lejos el germen de mayor prevalencia⁽¹⁾.

Por lo tanto, el antibiótico de elección para el tratamiento empírico de esta afección debe ser eficaz frente a *E. coli* de acuerdo a la literatura internacional. En una reciente publicación Melgarejo et

al. han reportado que en el Hospital de Clínicas también ha sido identificado en un lapso de varios años, al germen citado como el más frecuentemente aislado en los cultivos de orina realizados en el Departamento de Microbiología del Hospital de Clínicas. Como en general no se solicita inicialmente un cultivo de orina en la cistitis aguda no complicada, no todos estos urocultivos se corresponden con cistitis, pero los datos de esta publicación brindan una aproximación a la frecuencia de los gérmenes aislados en infecciones urinarias⁽⁵⁾.

Una vez determinado que *E. coli* es el organismo más frecuentemente identificado en los urocultivos del Hospital, es necesario buscar el antibiótico eficaz y con pocos efectos adversos para su utilización en la paciente. Para la selección del antibiótico adecuado se tienen en cuenta varios hechos que incluyen la tolerancia al fármaco, su eficacia documentada en el tratamiento de las infecciones urinarias y la prevalencia de resistencia en las infecciones urinarias por *E. coli* adquirida en la comunidad en la que se está ejerciendo^(5,6).

Otros factores que también pueden ser considerados trascendentes para escoger el antibiótico son la disponibilidad del fármaco en el mercado local, el costo del mismo y el llamado "daño colateral" que deriva del uso del fármaco. Este término se refiere a los efectos ecológicos adversos de la terapia antibiótica, principalmente la selección de organismos resistentes a dichos fármacos y el desarrollo no deseado de colonización o infección por organismos multirresistentes⁽⁷⁾.

Nos llama la atención el hecho de que se ha encontrado una baja concordancia entre las recomendaciones de las guías científicas y la información médica actualizada para tratamiento de cistitis aguda en la atención primaria y la medicación que es empleada por los médicos en dichos sitios⁽⁸⁾. Es decir, aún contando con toda la información médica actualizada, las guías y los hallazgos microbiológicos representativos de varias regiones del país, no está garantizado que esta información llegue a todos los médicos que pueden estar involucrados en el manejo de las pacientes con cistitis aguda.

Teniendo en cuenta estos hechos, resulta ineludible concebir nuevos planes de las universidades y sociedades científicas para que los conocimientos actuales sobre infecciones urinarias se difundan al personal sanitario de todo el país y que son necesarias campañas para que las sugerencias de las guías se implementen en la realidad de la asistencia cotidiana.

Como parte del problema del tratamiento de la cistitis aguda en el país es fundamental disponer en forma inmediata de los antibióticos considerados en la literatura médica como los de primera línea e identificar los criterios por los cuales fueron escogidos dichos fármacos.

Por lo tanto en este estudio pretendemos, en primer lugar, determinar cuáles son los antibióticos considerados de primera línea para el uso en las infecciones urinarias no complicadas de la mujer a través de una investigación bibliográfica simple, posible de ejecutar en nuestro medio.

Y como un segundo objetivo nos proponemos identificar la prevalencia de resistencia a los antibióticos considerados de primera línea ante *E. coli*, para lo cual tomaremos los datos hallados en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, sede San Lorenzo.

La contraposición de estos datos nos permitirá establecer las mejores opciones en cuanto al uso de antibióticos para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer en el país.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología escogida para identificar los antibióticos de primera elección para el tratamiento

de la afección que estamos estudiando, deriva de la información de excelencia accesible a nuestros recursos.

Una investigación completa se podría dar examinando las publicaciones originales en revistas de alto factor de impacto, pero ellas muchas veces nos resultan inaccesibles. Sin embargo, puntualizamos que para los investigadores nacionales, una mayor accesibilidad a las mismas se ha logrado con la habilitación del Centro de Información Científica (CICCO) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología del Paraguay (CONACYT).

La identificación de los antibióticos referidos como de primera elección para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas de la mujer, la realizamos, en primer lugar, a partir de textos reconocidos de Medicina Interna actualmente vigentes en la literatura médica, en su última edición y en los de una subespecialidad relacionada - la nefrología - también en su edición más reciente y que han sido publicados en países como Estados Unidos o España, en versión electrónica y/o papel.

También hemos identificado los antibióticos seleccionados como de primera línea, por los integrantes del panel internacional de expertos convocado por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) en colaboración con la *European Society for Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) para la actualización de la guía: *1999 Uncomplicated Urinary Tract Infection Guidelines by the IDSA*. De estas guías participaron también otras importantes sociedades científicas. Este material está focalizado en el tratamiento de pacientes del sexo femenino con cistitis y pielonefritis aguda no complicada, vale decir, en mujeres no embarazadas y sin anomalías urológicas conocidas o comorbilidades⁽³⁾.

En cuanto a la identificación del uropatógeno aislado con mayor frecuencia y su resistencia a los antibióticos mencionados como de primera línea en el tratamiento de la cistitis aguda, utilizamos los datos obtenidos en el estudio descriptivo de corte transversal publicado recientemente por Melgarejo et al. en el que fueron evaluados urocultivos de pacientes que acudieron a la consulta ambulatoria de enero de 2011 a diciembre de 2015 en el Hospital de Clínicas de San Lorenzo⁽⁵⁾.

Los autores de la presente publicación declaran taxativamente que para el trabajo actual no ha sido realizado ningún trabajo experimental en animales de laboratorio ni en seres humanos, así como tampoco tienen ningún compromiso económico o de otro orden con la industria farmacéutica.

RESULTADOS

Publicaciones en textos de Medicina Interna

En la tabla 1 se encuentran resumidas las publicaciones de textos de Medicina Interna de uso corriente en las escuelas de medicina, con respecto a los antibióticos reconocidos como de primera línea para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en la mujer. Se escogieron estos textos debido a que provienen de países en los que tradicionalmente se generan los conocimientos médicos, con autores de universidades de investigación. La accesibilidad de los mismos para nosotros fue un criterio muy simple, pero de suma importancia, así como también han jugado un rol trascendente la calidad de los textos, para lo cual se tuvo en cuenta las múltiples ediciones que han presentado durante largo tiempo, en incluso en varias décadas. Se mencionan los nombres de los libros seleccionados, la edición examinada, el número y los autores del capítulo y los antibióticos referidos como de primera elección.

Tabla 1. Antibióticos para uso empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres, referidos en textos de Medicina Interna

Referencias	Capítulo – Autor	Antibióticos de primera elección
Goldman-Cecil 25 th Edition, 2016 ⁽⁹⁾	Capítulo 284, Lindsay E. Nicolle S. Ragnar Norrby	trimetoprim, trimetroprim sulfametoxazol, nitrofurantoína, nitrofurantoína macrocrystalina, fosfomicina, pivmecillinam
Harrison's 19 th Edition, 2015 ⁽¹⁰⁾	Capítulo 162, Kalpana Gupta Barbara W. Trautner	nitrofurantoína, cotrimoxazol, fosfomicina, pivmecillinam, fluoroquinolona, β -lactámicos
Farreras-Rozman, XVIII, Edición, 2016 ⁽¹¹⁾	Capítulo 98, J Mensa Pueyo	fosfomicina trometamol, nitrofurantoína, cefixima, fluoroquinolona
UpToDate ® 2018 ⁽¹²⁾	Thomas M Hooton Kalpana Gupta	nitrofurantoína monohidratada/macrocrystalina, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, pivmecillinam

Publicaciones en textos de Nefrología

En la siguiente tabla (tabla 2) se encuentran resumidos los hallazgos en publicaciones de textos de Nefrología, en su última edición, con respecto a los antibióticos reconocidos como de primera línea para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en la mujer. También para esta tabla se tomaron los textos basados en la accesibilidad a los mismos para nosotros. Pesó además para la selección las múltiples ediciones de los libros, la calidad científica de los autores demostrada por sus publicaciones científicas y el hecho de estar afiliados a universidades de investigación. Se mencionan en la tabla los nombres de los libros seleccionados, la edición examinada, el número y los autores del capítulo y los antibióticos identificados como de primera elección. Aquí también se incluye la Guía Internacional que se refiere al tratamiento de la cistitis aguda no complicada y pielonefritis en la mujer, referencia obligada para el tema que nos ocupa ⁽³⁾.

Tabla 2. Antibióticos para uso empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres, referidos en textos de Nefrología y Guía Internacional

Referencia textos - Guía internacional	Capítulo /Autor	Antibióticos de primera elección
Primer on Kidney Diseases, 7 th Edition, 2018 ⁽⁶⁾	Capítulo 47, Lindsay E. Nicolle	cotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoina macrocrystalina, fosfotrometamol, pivmecillinam
Brenner & Rector, 10 th Edition, 2016 ⁽¹³⁾	Capítulo 37, Lindsay E. Nicolle	cotrimoxazol, nitrofurantoína micro o macrocrystalina, pivmecillinam, fosfomicina trometamol
Johnson, RJ, Feehally J, Floege J. 5 th Edition, 2015 ⁽¹⁴⁾	Capítulo 53, Thomas Hooton	cotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoina monohidratada, macrocrystalina, cefpodoxime, fosfomicina, amoxicilina-clavulonato, amoxicilina
Guía Internacional, Tratamiento de Cistitis Aguda y Pielonefritis no Complicada en la Mujer ⁽³⁾	Kalpana Gupta Thomas M. Hooton Kurt G Naber et al.	nitrofurantoína monohidrato/macrocrystalina, cotrimoxazol, fosfomicina trometamol, pivmecillinam, fluoroquinolonas, β -lactámicos

Dosis y al tiempo de administración

Son datos importantes sobre estos antibióticos los referentes a la dosis y al tiempo de administración de los mismos para el cuadro clínico de cistitis aguda no complicada de la mujer, que lo presentamos en la tabla 3, información práctica interesante para los médicos en contacto cotidiano con los pacientes. La dosis y el tiempo de administración podrían incidir en los costos del medicamento, en la adherencia de los dolientes a la terapéutica indicada o en la generación de resistencia bacteriana, por lo que consideramos importante presentar datos sobre estos puntos, siendo además importante que en la práctica médica se los tenga en cuenta. Extrajimos los datos de dosis/tiempo de administración de los antibióticos a partir de las referencias más recientes con las que contamos, tanto en cuanto a texto como artículos publicados, teniendo en cuenta que estos valores podrían cambiar de acuerdo a las apariciones de nuevos datos resultantes de las investigaciones realizadas. Mencionamos con especial destaque a la información extraído del texto de la *American Society for Microbiology* de reciente publicación⁽¹⁵⁾.

Tabla 3. Dosis y tiempo de administración de antibióticos para uso empírico en cistitis aguda no complicada en mujeres

Referencia	Nitrofurantoína	Pivmecillinam	Cotrimoxazol	Fosfomicina
Urinary Tract Infections, 2nd Ed. 2017 ⁽¹⁵⁾	Macrocrisales, 100 mg, 2 veces por día, por 5 días		TMP-SMX, 160/800 mg, 2 veces por día, por 3 días	3 g, dosis única, vía oral
Gupta, K. 2017 ⁽¹⁶⁾	100 mg, 2 veces por día, por 5 días		TMP-SMX, 160/800 mg 2 veces por día, por 3 días	3 g, dosis única, vía oral
Primer on Kidney Diseases, 7 th Edition, 2018 ⁽⁶⁾	50 – 100 mg, 4 veces por día, o macrocrisales 100 mg 2 veces por día, por 5 días	400 mg, 2 veces por día, 3 o 7 días	TMP/SMX, 160/800 mg, 2 veces por día, por 3 días	3 g, dosis única, vía oral
UpToDate ® 2018 ⁽¹²⁾	Macrocrisales, 100 mg, 2 veces por día, por 5 días	400 mg, 2 veces por día, por 5 – 7 días	TMP/SMX 160/800 mg, 2 veces por día, por 3 días	3 g, dosis única, vía oral

Recientemente Velázquez G. et al. reportaron los resultados de los cultivos de orina realizados por el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, sede San Lorenzo, así como los métodos de estudio de las infecciones urinarias disponibles en la institución por lo que remitimos al lector interesado a dicha referencia para los datos referentes al procesamiento de los cultivos de orina en el Laboratorio⁽¹⁷⁾.

En otra publicación, Melgarejo et al. examinaron los resultados obtenidos en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas y refieren los resultados de los cultivos de orina que mostraron crecimiento significativo de *E. coli* ($\geq 10^5$ UFC/mL) desde enero 2011 a enero 2015⁽⁵⁾. Naturalmente que no todos los resultados se corresponden a pacientes con cuadro de cistitis aguda no complicada, porque generalmente ante este cuadro clínico no está indicado inicialmente solicitar la realización de un cultivo de orina.

Pero por lo menos con estos datos tenemos una prevalencia aproximada de las tasas de resistencia a los antibióticos de primera elección de *E. coli* para utilizarlos como tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada de la mujer, a saber, el cotrimoxazol y la nitrofurantoína, que son los antibióticos con los que contamos en el país para dicha afección en el momento actual.

De las fuentes consultadas de Medicina Interna (tabla 1), todas ellas excepto uno⁽¹¹⁾ mencionan a trimetoprim sulfametoxazol, nitrofurantoína, fosfomicina y pivmecillinan como los antibióticos de primera línea para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer. Aunque además también mencionan a trimetoprim⁽⁹⁾, la fluorquinolona y β - lactámicos⁽¹⁰⁾ y a la cefixima y fluorquinolonas⁽¹¹⁾. Es importante tener presente que recurren a los textos de Medicina Interna mencionados en este estudio, un gran público compuesto por estudiantes de Medicina de grado y postgrado, así como profesionales de diferentes especialidades de la Medicina.

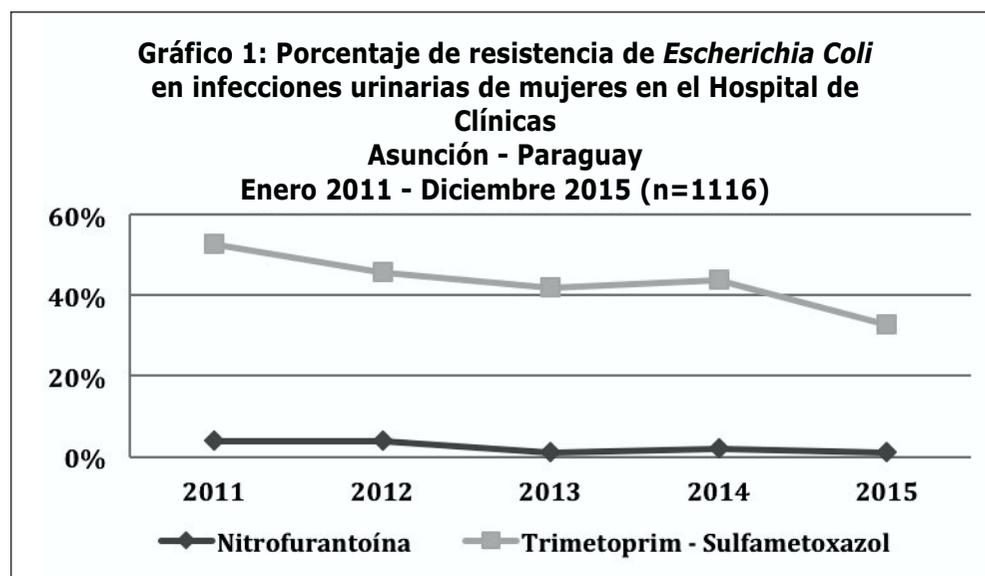
De la información presentada en los textos de Nefrología (tabla 2) en referencia a los antibióticos considerados de primera línea para la afección que nos ocupa, de los tres textos referidos en la tabla^(6,13,14) y en la Guía de tratamiento de cistitis y pielonefritis no complicada en la mujer⁽³⁾, todas ellas mencionan como los antibióticos de primera línea a los siguientes: cotrimoxazol, nitrofurantoína, fosfomicina, pivmecillinanm. Pero además son mencionadas la amoxicilina clavulonato y la amoxicilina, el trimetoprim, cefpodoxime⁽¹⁴⁾ y las fluoroquinolonas y β -lactámicos en la Guía Internacional⁽³⁾.

Todos los antibióticos identificados como de primera elección pueden ser administrados por vía oral, aunque en el mercado local de nuestro país, como señalamos más arriba, disponemos solamente de dos de ellos, es decir, nitrofurantoína y cotrimoxazol.

En la tabla 3 que se refiere a las dosis de los antibióticos y al tiempo de administración de los mismos, y encontramos que las dosis son iguales en las publicaciones mencionadas^(6,12,15,16) siendo el tiempo de administración corto. Para todos los antibióticos se mencionan lapsos iguales o inferiores a 5 días, excepto con el pivmecillinan que tiene esquemas de hasta siete días de administración^(6,12).

Datos del Hospital de Clínicas

Datos muy importantes aislados de urocultivos, que hacen referencia a la resistencia de *E. coli* a la nitrofurantoína y el cotrimoxazol son consignados en el gráfico 1, en base a datos obtenidos entre 2011 y 2015, con n = 1116 pacientes⁽⁵⁾.



Los autores de los capítulos de los textos tanto de Medicina Interna⁽⁹⁻¹¹⁾ como de los de Nefrología^(6,13,14), así como la Guía internacional⁽³⁾ y el UpToDate[®] 2018⁽¹²⁾ se centran iterativamente en pocos investigadores, que tienen como denominador común poseer numerosas publicaciones resultantes de las investigaciones que realizaron sobre infecciones urinarias.

Un análisis de los antibióticos a ser considerados como de segunda línea o agentes alternativos para el tratamiento de la cistitis aguda, como por ejemplo las fluoroquinolonas o la cefalosporinas⁽⁶⁾, serán tratados *in extenso* en una próxima publicación.

DISCUSIÓN

De los antibióticos propuestos en las tablas 1 y 2 en los diferentes textos y artículos examinados, los que son mencionados por casi todos los autores como fármacos de elección para el tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada en la mujer son: nitrofurantoína, fosfomicina, cotrimoxazol y pivmecillinam.

La cistitis aguda no complicada rara vez progresa a una enfermedad grave, incluso si no es tratada. Por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento es mejorar los síntomas⁽¹⁾. En muchas mujeres la historia natural de la cistitis aguda no complicada es la resolución espontánea clínica y microbiológica, en algunos días o semanas.

La comparación entre el uso de placebo versus antibiótico en la cistitis aguda no complicada de mujeres adultas fue hecho en pocas investigaciones. Por ejemplo, en un estudio en el que se comparó nitrofurantoína y placebo, la tasa de curación se logró en 77% de los casos con nitrofurantoína, en comparación con 54% logrado con placebo al tercer día y en 88% y 52% respectivamente al séptimo día⁽¹⁸⁾.

Un estudio piloto concluyó que la resolución de los síntomas de cistitis fue similar tanto si el tratamiento fue realizado con antibiótico (ciprofloxacino) o solamente con antiinflamatorio no esteroideo (ibuprofen)⁽¹⁹⁾. Esta observación preliminar sugiere que el tratamiento de los síntomas puede ser tan efectivo con o sin antibiótico para el manejo de episodios agudos, pero requiere confirmación con estudios más amplios.

Una observación interesante se refiere a las recurrencias de las infecciones urinarias luego del tratamiento sintomático versus al realizado con antibióticos⁽²⁰⁾. La misma muestra que el tratamiento sintomático (sin antibiótico) no mostró un impacto negativo sobre la recurrencia de las infecciones urinarias o pielonefritis, luego de 28 días o 6 meses del tratamiento inicial. A pesar de estos hallazgos prometedores, aun no es posible postular en la clínica un tratamiento sin antibióticos en la cistitis aguda, a pesar de algunos estudios que favorecerían esta tendencia⁽²¹⁾.

En el año 1999 se presentaron las pautas de práctica encargadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) a través de su Comité de Guías de Práctica. El propósito de dicha guía fue proporcionar asistencia a los médicos en el diagnóstico y tratamiento de dos tipos específicos de infecciones del tracto urinario: cistitis bacteriana aguda, sintomática, no complicada y pielonefritis aguda en las mujeres⁽²²⁾. Años después esta guía fue actualizada para definir las nuevas pautas de tratamiento para la cistitis aguda no complicada en la mujer y recomiendan considerar los efectos adversos ecológicos de un agente antimicrobiano junto con su eficacia para la selección de la terapia antimicrobiana⁽³⁾.

En el tratamiento de la cistitis aguda no complicada las tasas de resistencia *in vivo* no se corresponden necesariamente con porcentajes similares de fracasos terapéuticos, dada la alta concentración en orina de numerosos antibióticos, por lo que la mayoría de ellos pueden superar la concentración inhibitoria mínima de aquellas bacterias que se muestran resistentes *in vitro*.

La elección empírica del tratamiento para la cistitis aguda no complicada está definida en parte por el hecho de la naturaleza benigna de esta afección y su alta frecuencia, por lo que las guías le otorgan igual importancia al riesgo de efectos ecológicos adversos y a la efectividad del fármaco⁽¹⁾. La importante consideración que merecen los efectos colaterales adversos se debe en primer lugar a que existe un riesgo mínimo de invasión por los uropatógenos de los tejidos o sepsis. Pero además estas infecciones son una de las causas más comunes de exposición a antibióticos de la población por lo demás sana, por lo que un incremento muy leve en el daño colateral, repetido en varias ocasiones, puede magnificar el impacto del daño colateral cuando el mismo ocurre⁽³⁾.

Resulta de mucha importancia tener en cuenta los efectos ecológicos adversos de los agentes antimicrobianos cuando el médico selecciona un fármaco para el tratamiento de la afección que nos ocupamos en este trabajo. Pero cuando tratamos una pielonefritis aguda acentuamos la importancia de la efectividad del mismo ante los gérmenes en juego por lo que indicamos precozmente antibióticos de amplio espectro a efectos de minimizar los riesgos de progresión⁽³⁾.

Los umbrales de resistencia que se sugieren en una comunidad por encima de la cual un medicamento no es recomendado son por ejemplo, el 20% para trimetoprim-sulfametoxazol y 10% para fluoroquinolonas^(1,3). Sin embargo, los médicos rara vez tienen acceso a dicha información. Vemos que en nuestro país la tasa de resistencia de *E. coli* a trimetoprim-sulfametoxazol es 35%, cifra que supera a la indicada para la prescripción empírica de este antibiótico en la cistitis aguda no complicada de la mujer.

Con respecto al uso de las fluoroquinolonas como tratamiento de las cistitis no complicadas en la mujer, la *Federal Drugs Administration* de Estados Unidos, lanzó una advertencia mencionando que las fluoroquinolonas deben reservarse para usar en pacientes que no tienen otra opción de tratamiento para la sinusitis bacteriana aguda, la exacerbación aguda de la bronquitis crónica y las infecciones del tracto urinario sin complicaciones porque los riesgos de los efectos secundarios graves en estos pacientes en general superan a los beneficios. Para algunas infecciones bacterianas graves los beneficios de las fluoroquinolonas superan a los riesgos y para ellas es adecuado que continúen siendo una opción terapéutica⁽²³⁾.

Sobre la base de la eficacia, el bajo costo y el limitado impacto en la promoción de la resistencia a los antimicrobianos, los médicos deberían considerar la nitrofurantoína como un antibiótico clave para el tratamiento de primera línea para las infecciones urinarias no complicadas⁽²⁴⁾.

La concentración urinaria de nitrofurantoína juega un rol esencial para lograr alta eficacia en el tratamiento y es de primera elección en las mujeres^(1,3). Pero también en los varones se tienen datos recientes que también fundamentan su indicación. Y para lograr plenamente este menester es importante el grado de función renal que presenta el paciente. Se debe considerar un límite de aclaramiento de creatinina de 60 ml/min para el uso de nitrofurantoína para tratar las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en los hombres, sobre la base de las menores tasas de curación clínica observadas por debajo de este umbral para las infecciones por Gram negativos⁽²⁵⁾.

La alta susceptibilidad *in vitro* de *E. coli* a la nitrofurantoína como se muestra en nuestra casuística durante los cinco años que fueron estudiados, sugiere que este antibiótico causa un daño colateral menor⁽²⁶⁾. Su impacto sobre la flora fecal es mínima, aun en las infecciones urinarias recurrentes⁽²⁷⁾.

Es importante también considerar que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan una prevalencia incrementada de infecciones adquiridas en la comunidad, entre las cuales se encuentran las infecciones urinarias⁽²⁸⁾.

La resistencia a los antibióticos entre los patógenos urinarios Gram negativos está aumentando.

Un estudio midió el cambio en la resistencia a los antimicrobianos a los aislados urinarios ambulatorios de *E. coli* en los Estados Unidos, entre 2000 y 2010. Se observaron aumentos constantes en la resistencia para la mayoría de los antibióticos probados. La resistencia a cotrimoxazol aumentó de 17,9% a 24,2% y la resistencia a ciprofloxacina aumentó de 3,0% a 17,1%, respectivamente. La resistencia a la nitrofurantoína aumentó de 0,8% en 2000 a 1,6% en 2010, pero permaneció baja en relación con otros agentes ⁽²⁹⁾. En nuestro país la resistencia de *E. coli* a la nitrofurantoína se sitúa alrededor del 4%, cifra por encima de la cifra antes mencionada para Estados Unidos: 1,6% en el 2010.

Con respecto a los efectos adversos de los fármacos que se consideran como agentes de primera línea para la cistitis aguda, existe la preocupación en cuanto al aumento de la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol y a la eficacia subóptima de fosfomicina y pivmecilinam ⁽¹⁾.

Esto podría explicar los datos que reportamos del Hospital de Clínicas, en donde las tasas de resistencia local informadas en los antibiogramas a menudo reflejan cultivos obtenidos de pacientes recientemente hospitalizados o con complicaciones o infecciones recurrentes e inducen, probablemente, a sobrestimar las tasas de resistencia entre pacientes con compromiso infeccioso del tracto urinario ⁽¹⁾. De todos modos es importante considerar un balance adecuado entre eficacia y daño colateral en el momento de considerar la elección empírica del antibiótico y la situación clínica del paciente ⁽³⁰⁾.

La adherencia a las guías y a las informaciones actualizadas sobre infecciones urinarias no complicadas puede ser baja y además la utilización de un antibiótico de mayor costo no necesariamente significa que se trate de una mejor opción ^(31,32).

Podemos concluir que el tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer en la comunidad es un problema no resuelto en el país, porque de los antibióticos considerados de primera línea para el tratamiento de la afección solo están disponibles en el país nitrofurantoína y cotrimoxazol. Y por otra parte, la resistencia de *E. coli* en el Hospital de Clínicas al antibiótico citado en primer lugar es de 4%, siendo de 35% con el último de los nombrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. N Engl J Med 2012; 366:1028-1037
2. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med. 2003;349(3):259-66.
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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. doi: 10.1093/cid/ciq257
4. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health. 1990;80(3):331-333.
5. Melgarejo L, Walder A, Ovando F, Velázquez G, Chírco 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.
6. Nicolle LE. Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. En: Gilbert SJ, Weiner DE. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 427-434
7. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004;38 Suppl 4:S341-5.
8. Grigoryan L, Zoorob R, Wang H, Trautner BW. Low Concordance With Guidelines for Treatment of Acute Cystitis in Primary Care. Open Forum Infect Dis. 2015;2(4):ofv159. doi: 10.1093/ofid/ofv159
9. Lindsay E, Nicolle LE, Norrby SR. Approach to the Patient with Urinary Tract Infection. En:

- Goldman L, Schafer AI, Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set, (Cecil Textbook of Medicine) 25th ed. Philadelphia: Elsevier – Saunders; 2016. p.1872-1876
10. Gupta K, Trautner BW. Urinary Tract Infections, pyelonephritis, and Prostatitis. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine (Vol.1 & Vol.2) 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 861-868
11. Mensa Pueyo, J. Infecciones de las vías urinarias. En: Rozman Borstnar C, Cardellach F. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 2 Vols. (Spanish Edition), 17th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 873-880
12. Hooton TM, Gupta K. Acute uncomplicated cystitis in women. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Jan 8, 2018)
13. Nicolle, LE. Urinary Tract Infection in Adults. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner and Rector's The Kidney, (2 Volume Set), 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1231-1282
14. Hooton T. Bacterial Urinary Tract Infections. En: Johnson RJ, Feehally J, Floege J. En: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th ed. Philadelphia: Elsevier – Saunders; 2015. p.632-643.
15. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. En: Mulvey MA, Klumpp D, Stapleton A. Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management, 2nd Ed. Washington, DC, American Society for Microbiology Press; 2017. p. 41-68
16. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):ITC49-ITC64.
17. Velázquez G, Lird G, Melgarejo L, Walder A, Chirico C, Santa Cruz F. Resultados de urocultivos en adultos realizados por el laboratorio de microbiología del Hospital de Clínicas – San Lorenzo de enero del 2015 a agosto de 2016 y métodos de estudio de las infecciones urinarias disponibles en la institución. *An. Fac. Cienc. Méd.* 2017;50(2):51-65
18. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* 2002;52(482):729-34.
19. 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;8:30
20. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gágyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci.* 2016;14:Doc01.
21. Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis.* 2012;12:146.
22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-58.
23. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. [Internet] [Updated 7-26-2016; cited 2018 Jan 8] Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (Accessed on Jan 8, 2018).
24. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(6):480-8
25. Ingalsbe ML, Wojciechowski AL, Smith KA, Mergenhagen KA. Effectiveness and safety of nitrofurantoin in outpatient male veterans. *Ther Adv Urol* 2015;7(4):186-193.
26. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:49-52
27. Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G, Tselentis Y, and A. Cranidis. Effect of Norfloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Nitrofurantoin on Fecal Flora of Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *J. Chemother* 1997;9:203-207.

28. Xu H, Gasparini A, Ishigami J, Mzayen K, Su G, Barany P, Arnlov J, Lindholm B, Elinder CG, Matsushita K, Carrero JJ. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12:1399-1408
29. Sanchez G., Master R., Karlowsky J., Bordon J. In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2181-2183.
30. Weber DJ. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. *Int J Infect Dis* 2006; 10(S2) S17-S24
31. Kahan NR, Kahan E, Waitman DA, Chinitz DP. Economic evaluation of an updated guideline for the empiric treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(10):588-91.
32. Kahan NR, Chinitz DP. Empiric treatment of uncomplicated UTI in women: wasting money when more is not better. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(5):437-41.