

**ARTÍCULO ORIGINAL****SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO A LOS ANTIBIÓTICOS DE BACTERIAS PRODUCTORAS DE INFECCIONES URINARIAS EN LA MUJER: EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE 5 AÑOS***IN VITRO SUSCEPTIBILITY TESTING TO ANTIMICROBIAL AGENTS OF URINARY TRACT INFECTION BACTERIA IN WOMEN: A 5-YEAR RETROSPECTIVE STUDY*Laura Melgarejo<sup>1</sup>, Alejandra Walder<sup>2</sup>, Fátima Ovando<sup>1</sup>, Gladys Velázquez<sup>2</sup>, César Chírigo<sup>1</sup>, Francisco Santa Cruz<sup>1</sup>

1) Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

2) Laboratorio de Microbiología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (2): 96-103

**RESUMEN**

**Introducción:** Las crecientes tasas de resistencia que muestran los patógenos urinarios representan un grave problema. El objetivo de este estudio ha sido realizar un seguimiento de la etiología de las infecciones urinarias, de adquisición comunitaria, de la resistencia a los antimicrobianos de primera línea y la presencia de Betalactamasas de Espectro Extendido en bacilos gram negativos (BLEE). **Material y métodos:** El estudio fue realizado entre enero de 2011 y diciembre de 2015 con datos del Laboratorio Microbiología del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción. **Resultados:** Se obtuvieron 1957 uropatógenos en mujeres. *Escherichia coli* fue el germen más frecuentemente aislado (57%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (11%) y *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Proteus mirabilis* (2%). El promedio de resistencia de *Escherichia coli* fue para trimetoprim-sulfametoxazol 43 %, ciprofloxacina 32%, ampicilina-sulbactam 32%, cefotaxima 13%, piperacilina tazobactam 8%, nitrofurantoína 2% y meropenem no presentaba resistencia alguna en este lapso. El 11% de las cepas de *Escherichia coli* y el 30 % de *Klebsiella pneumoniae* produjo betalactamasas de espectro extendido. **Conclusiones:** Las tasas de resistencia y de resistencias cruzadas que se evidencian

en este estudio representan un grave problema que obliga a evaluar permanentemente el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en nuestro hospital.

**PALABRAS CLAVE:** nitrofurantoína; infecciones urinarias; mujeres; urocultivo; BLEE

**ABSTRACT**

**Introduction:** The growing resistance rates of urinary pathogens represent a serious problem. The aim of this study was to analyze the etiology of community-acquired urinary tract infections, their first-line antimicrobial resistance and the presence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in gram negative bacilli. **Methods:** The study was conducted between January 2011 and December 2015 using data from the Microbiology Laboratory at the teaching hospital Hospital de Clínicas, which belongs to the National University of Asunción. **Results:** A total of 1957 urinary pathogens were found in women. *Escherichia coli* was the most commonly isolated bacterium (57%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (11%) and *Streptococcus agalactiae* (2%), *Staphylococcus saprophyticus* (2%) and *Proteus mirabilis* (2%). The resistance rates of *Escherichia coli* were the following: to trimetoprim-sulfametoxazol,

43%; to ciprofloxacin, 32%; to ampicillin/sulbactam, 32%; to cefotaxime, 13 %; to piperacillin/tazobactam, 8%; nitrofurantoin, 2%, whereas it did not show resistance to meropenem during this period. Extended-spectrum beta-lactamases were produced by 11% of the *E. coli* isolates and 30% of the *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Conclusions:** The resistance and cross-resistance rates found in this study pose a serious problem which compels the continuous assessment of the empirical therapy for urinary tract infections at this hospital.

**KEYWORDS:** nitrofurantoin; urinary tract infections; women; urine culture; ESBL

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias presentan en la práctica clínica un amplio espectro que se extiende desde la bacteriuria asintomática, hasta la pielonefritis aguda e incluso sepsis severa y choque séptico a punto de partida urinario.<sup>(1)</sup>

Las infecciones urinarias son frecuentes en las mujeres y más del 50% de ellas presentan a lo largo de su vida el riesgo de adquirir un episodio de este tipo de infección.<sup>(2-3)</sup>

Los patógenos que pueden producir infecciones urinarias son las bacterias gramnegativas o grampositivas, los virus, los hongos o los parásitos.

El tratamiento antimicrobiano puede dificultarse en mayor o menor medida cuando el paciente presenta factores predisponentes a las infecciones urinarias, como las anomalías anatómicas del árbol urinario, la diabetes mellitus o la litiasis renal, o bien cuando el agente causal presenta resistencia a los antimicrobianos.

Las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico guardan relación con el conocimiento por el médico tratante de la susceptibilidad de los gérmenes a los antimicrobianos en una determinada población, hospital o región geográfica.<sup>(4)</sup>

La elección de una terapia antibiótica apropiada es un factor importante en la determinación del pronóstico de la infección urinaria del paciente. Y para la selección del antibiótico adecuado deben ser tenidos en cuenta varios aspectos como por ejemplo: el tipo de infección del tracto urinario (no complicada frente a la complicada), si ésta es recurrente o no, el género, la edad, la antibioticoterapia previa, las enfermedades de

base, los ingresos hospitalarios recientes, el posible agente causal y el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Este último aspecto ha tomado mucha importancia en los últimos años debido a que las tasas de resistencia a los antimicrobianos han experimentado importantes variaciones, por lo que el tratamiento empírico de la infección del tracto urinario requiere la constante actualización de la sensibilidad antibiótica de los principales microorganismos causantes de infección urinaria de la zona, país o institución donde se trabaje.<sup>(4)</sup>

La producción de betalactamasas de espectro extendido, la resistencia a las fluoroquinolonas y así como la puesta en juego de otros mecanismos de resistencia complican el tratamiento de las infecciones, limitan el arsenal terapéutico, aumentan la morbilidad y también los costos derivados del uso de los antibióticos o de otros factores, como por ejemplo la hospitalización de los pacientes.<sup>(5-6)</sup>

Por estas consideraciones y con el objetivo de determinar la etiología de las infecciones urinarias de adquisición comunitaria, así como la resistencia a los antimicrobianos de primera línea y la presencia de BLEE en dichas cepas, analizamos los datos de los urocultivos tomados a pacientes adultos del sexo femenino, de los consultorios externos del Hospital de Clínicas, de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción (UNA). Las limitaciones de este trabajo son varias, pero sobre todo hacemos notar que al no contar con datos clínicos de todos los pacientes, no resulta posible establecer correlaciones clínico – microbiológicas hecho que limita la profundidad del estudio realizado.

Se ha cuidado que el uso de los resultados de los urocultivos sea estrictamente científico y de no divulgar ninguna información médica sobre los enfermos que permita identificarlos en la comunidad. Los resultados de los urocultivos fueron entregados exclusivamente a los pacientes o familiares.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional de corte transversal, de los urocultivos tomados de pacientes del sexo femenino, provenientes de la comunidad, adultos entre los 18 y 80 años de edad, independientemente si ellas son gestantes o no, que fueron remitidos al Laboratorio de Microbiología en el

Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, con el pedido correspondiente del estudio de orina, que consultaron en diferentes servicios del hospital por infección urinaria, entre enero del 2011 a diciembre del 2015.

Fueron excluidos los urocultivos provenientes de menores de 18 años de edad, aquellos solicitados a pacientes internados en el Hospital, tanto varones como mujeres, así como también todos los urocultivos de pacientes ambulatorios provenientes de la población masculina.

La muestra de elección fue el chorro medio miccional, de la primera orina matinal, previa higiene, obtenido por la propia paciente mediante micción espontánea en recipiente estéril.

Las orinas fueron cultivadas en Agar Sangre (Liofilchem, Italia) y Agar Eosina Azul de Metileno (Liofilchem, Italia) incubadas en aerobiosis a  $35 \pm 2$  °C por 24-48 horas, siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2002.<sup>(7)</sup>

Se consideraron significativos los recuentos iguales o superiores a 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml según criterios de Kass.<sup>(8)</sup>

La leucocituria se determinó por la observación de más de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo (x 40) en el examen microscópico del sedimento.

La identificación y sensibilidad antimicro-

biana y la presencia de betalactamasas de espectro extendido fueron realizados por el sistema automatizado VITEK® 2C (Biomerieux, Francia). 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). La presencia de BLEE fue confirmada por el Advanced Expert System™ (AES) del aparato automatizado.<sup>(9)</sup>

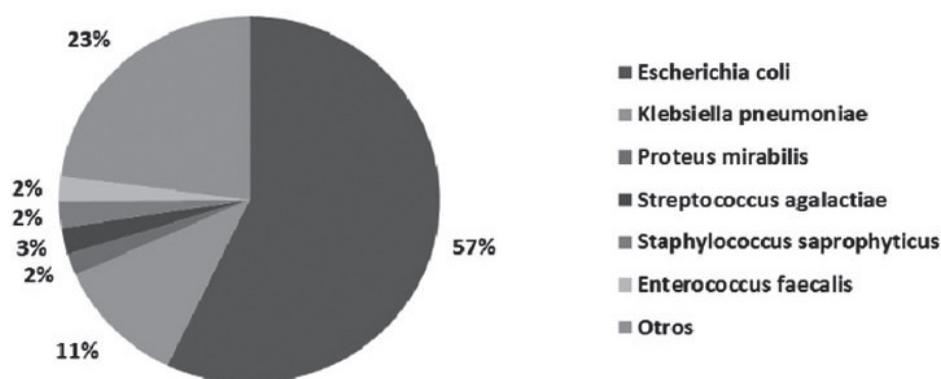
## RESULTADOS

Se evaluaron los resultados del urocultivo de 1957 mujeres adultas, que presentaron infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad, examinados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de Clínicas, de la Facultad de Ciencias Médicas, UNA, sede San Lorenzo.

En los 1957 aislamientos, el uropatógeno más frecuentemente encontrado fue *Escherichia Coli*, 1116 urocultivos positivos con dicho germen, constituyendo el 57% de la muestra.

Los gérmenes encontrados en orden decreciente fueron *Klebsiella pneumoniae* 215 (11%), *Staphylococcus saprophyticus* 39 (2%), *Streptococcus agalactiae* 39 (2%), y *Proteus mirabilis* 39 (2%). En el **Gráfico 1** se observa el porcentaje de aislamientos de los microorganismos más frecuentes en las muestras de urocultivos examinadas.

**Gráfico 1: Distribución de gérmenes en infecciones urinarias de mujeres en el Hospital de Clínicas Asunción - Paraguay . Enero 2011- diciembre 2015 (n=1957)**

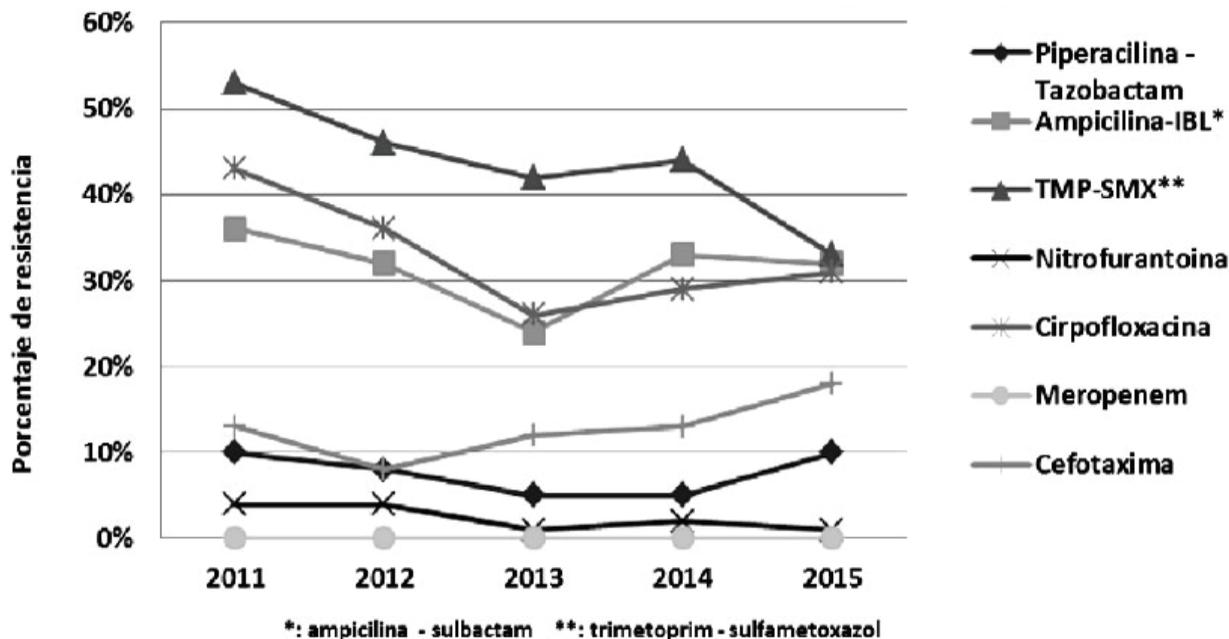


El **Gráfico 2** ilustra el porcentaje de resistencia de *Escherichia coli*, a los principales antibióticos.

El promedio de resistencia de *Escherichia coli* fue para trimetoprim-sulfametoxazol 43 %, cip-

rofloxacina 32%, ampicilina-sulbactam 32%, cefotaxima 13%, piperacilina - tazobactam 8%, nitrofurantoina 2% y meropenem no presentaba resistencia alguna en esta observación.

**Gráfico 2: Porcentaje de resistencia de Escherichia Coli en infecciones urinarias de mujeres en Hospital de Clínicas. Asunción - Paraguay . Enero 2011- diciembre 2015 (n=1116)**



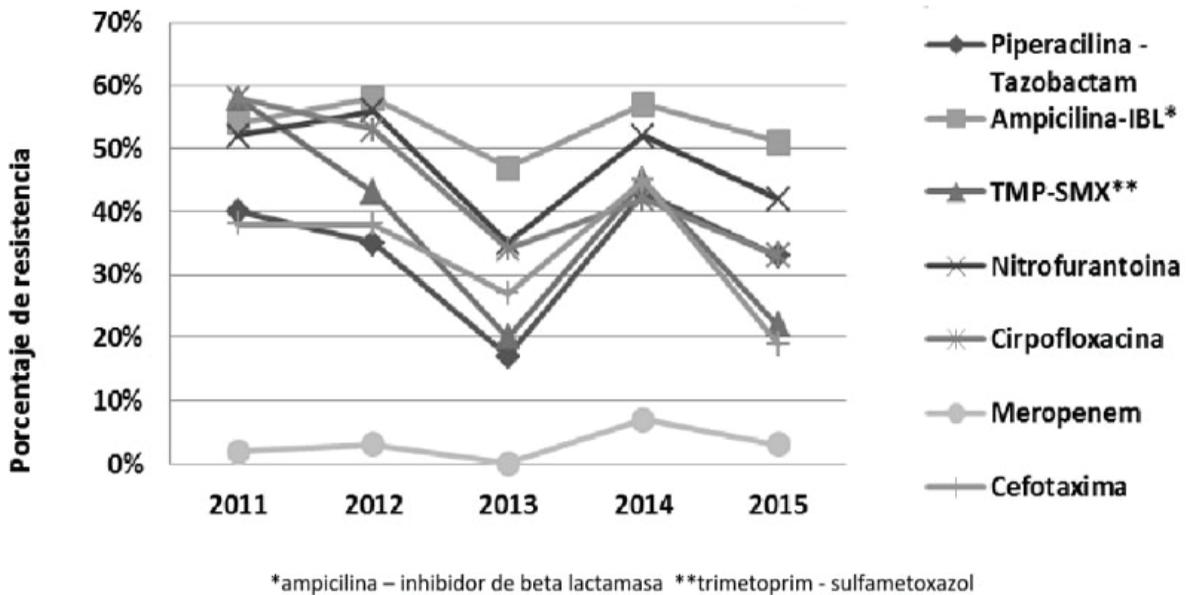
La resistencia a la ampicilina – sulbactam fue constante a lo largo de los años a excepción del año 2013 que descendió a 24 %. En cuanto al trimetoprim – sulfametoxazol (TMP-SMX), la resistencia ha ido disminuyendo paulatinamente; de 53% en el 2011 a 33% en el 2015. La nitrofurantoina presenta una resistencia media de 2 % en los años estudiados. La ciprofloxacina al igual que la ampicilina – sulbactam presentaba una disminución progresiva de la resistencia, inicialmente 43% en el 2011, llegando a 26% en el 2013 para incrementarse luego hasta el 31% en el 2015. Con relación al betalactámico cefotaxima, la resistencia se mantuvo constante del 2011 al 2014 con un leve aumento que alcanzó al 18% en 2015. Se evaluó además la resistencia a cefalosporinas de 1ra. Generación (cefalotina) que en promedio fue 24%.

Otro germen aislado con frecuencia en las infecciones urinarias es la *Klebsiella pneumoniae* sp, por lo que es importante conocer su susceptibilidad a los antibióticos. El promedio de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* fue para trimetoprim-sulfametoxazol 49%, ciprofloxa-

cina 44%, ampicilina-sulbactam 53%, cefotaxima 38%, piperacilina-tazobactam 34%, nitrofurantoina 47% y meropenem 3% de resistencia.

En el **Gráfico 3** se detalla la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los principales antibióticos. Se puede observar que en los uropatógenos aislados en pacientes provenientes de la comunidad, existe una resistencia a antibióticos de amplio espectro como el meropenem, que oscila del 2 al 7 % siendo estas cepas productoras de carbapenemasas (KPC). Se evidencia además, que la resistencia al trimetoprim – sulfametoxazol ha disminuido llegando incluso al 20%. En cuanto a la ampicilina – sulbactam, la resistencia se mantuvo entre 50 y 60% en el quinquenio evaluado. Con respecto a las cefalosporinas de 1ra. Generación, se evaluó la resistencia a la cefalotina que presentó una disminución del 41% en el 2011 al 30% en el 2015; con un promedio de resistencia del 37%.

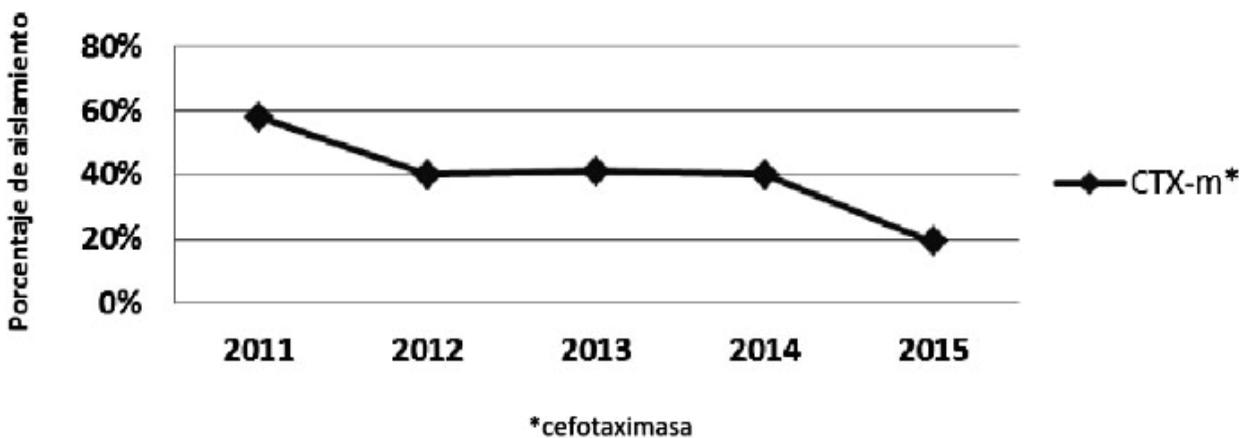
**Gráfico 3: Porcentaje de resistencia de la *Klebsiella pneumoniae* sp en infecciones urinarias de mujeres en el Hospital de Clínicas Asunción - Paraguay . Enero 2011- diciembre 2015 (n=216)**



Con relación al betalactámico cefotaxima, en el **Gráfico 4** se observa que, la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* se mantuvo constante y elevada con un promedio de 45 % entre el 2011

al 2014, y descendiendo a 19 % en el 2015; la enzima responsable identificada de dicha resistencia fue del tipo cefotaximasa (CTX-m).

**Gráfico 4: Presencia de betalactamasas de espectro extendido tipo CTX-m en cepas de *Klebsiella pneumoniae* sp en infecciones urinarias de mujeres en el Hospital de Clínicas Asunción - Paraguay . Enero 2011- diciembre 2015 (n=216)**



**DISCUSIÓN**

Las infecciones del tracto urinario se encuentran entre las causas más frecuentes de infecciones bacterianas.<sup>(10)</sup> El 12% de las mujeres de la población general, han presentado algún

episodio de infección del tracto urinario inferior a lo largo de su vida; siendo *Escherichia coli* responsable del 75-90% de las cistitis no complicadas.<sup>(11-12)</sup> Estos hallazgos justifican los

estudios de identificación de gérmenes y determinación de resistencia en las infecciones urinarias, de manera iterativa.

La práctica clínica indica que en numerosas ocasiones debemos tratar infecciones urinarias en la mujer, producidas por el uropatógeno *Escherichia Coli*, especialmente en las producidas en el ámbito comunitario, motivo por el cual es necesario conocer su comportamiento ante los antibióticos.

Puede simplificarse la definición de resistencia bacteriana como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas y su importancia en la salud humana es clara e impone desafíos significativos al ejercicio clínico cotidiano.<sup>(13)</sup>

*Escherichia Coli* es el uropatógeno que predomina en los pacientes ambulatorios en nuestra casuística, siendo la prevalencia menor a la encontrada en otros países, como se observa en publicaciones que muestran este germen en el 69% de sus pacientes ambulatorios en Colombia,<sup>(14)</sup> o en el 71 % en España<sup>(15)</sup> o en el 80-85% de sus casos también en dicho país.<sup>(16)</sup> Otra publicación de Venezuela refiere que el 63% de sus casos de infecciones urinarias en ambulatorio fueron por *Escherichia Coli*, cifra cercana a la encontrada en Asunción.<sup>(17)</sup>

En cuanto a la resistencia se observa que la *Escherichia coli* aislada en el Hospital de Clínicas proveniente de pacientes ambulatorios presentan una importante resistencia a los antimicrobianos de primera línea como ser ampicilina, ciprofloxacina, aminoglucósidos.<sup>(13)</sup> La resistencia se debe a la presencia de BLEE, del tipo cefotaximasa (CTX-m).<sup>(6)</sup>

Entre los antibióticos propuestos actualmente para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias bajas en la mujer se encuentran la nitrofurantoína, el cotrimoxazol, la fosfomicina, las fluoroquinolonas y los betalactámicos.<sup>(11)</sup>

Vemos en nuestra casuística que la nitrofurantoína presenta una resistencia media de 2 % en los años estudiados, hecho significativo para la elección de un tratamiento empírico en caso de cistitis aguda.

La resistencia al trimetoprim – sulfametoxazol ha ido disminuyendo paulatinamente, del 53% en el 2011 al 33% en el 2015, hecho importante a seguir observando porque pudiera convertirse en un futuro próximo como alternativa válida para la terapia empírica inicial.

El tratamiento inicial será adaptado posteriormente al germen aislado en el urocultivo, cuando retorne el informe completo.

Como agente causal hallado en los urocultivos el segundo germen aislado, en frecuencia, fue *Klebsiella pneumoniae*, 11% en nuestra muestra, más elevada que en otros estudios.<sup>(15,17)</sup> Este germen presenta una leve resistencia a antibióticos de amplio espectro como el meropenem, de cepas productoras de carbapenemasas. La resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol ha disminuido marcadamente, hecho que puede ser importante para el manejo terapéutico en el futuro. En cuanto a la ampicilina – sulbactam, la resistencia se mantuvo alta en el quinquenio evaluado, así como también a la nitrofurantoína que limita su uso para el tratamiento empírico inicial de las infecciones urinarias.

La importancia de las cepas BLEE adquirió notoriedad con *Klebsiella pneumoniae* en los brotes hospitalarios en unidades de pacientes de cuidados críticos. Sin embargo, en los últimos años la descripción de las bacterias BLEE se extendió a la *Escherichia Coli* de procedencia comunitaria.<sup>(18)</sup> En nuestro estudio, *Klebsiella pneumoniae*, en relación al betalactámico cefotaxima, mostró una resistencia muy alta, con un promedio de 45 % en los primeros años examinados, para ir descendiendo a 19 % en el 2015. Esta resistencia se debe también a la presencia de BLEE, del tipo cefotaximasa (CTX-m). La *Klebsiella pneumoniae* también fue encontrada en infecciones urinarias con gérmenes procedentes de la comunidad en otros países.<sup>(19-21)</sup>

## CONCLUSIONES

La emergencia de enterobacterias con resistencia a medicamentos de uso corriente en la comunidad, hacen necesaria acciones para lograr reducir la prescripción de antibióticos, en especial aquellas moléculas con amplio impacto en la ecología del organismo, dado su amplio espectro antibacteriano como sucede con los antibióticos betalactámicos y las quinolonas.<sup>(22)</sup> Han sido promovidas campañas nacionales para la disminución del uso de antibióticos, algunas exitosas, que mostraron una disminución significativa del uso de antibióticos como resultado de dichas acciones.<sup>(23)</sup> Estudios internacionales de resistencia a los antibióticos han mostrado variaciones entre países y zonas geográficas, por lo que resulta interesante ex-

tender las observaciones a otras zonas del país y/o en esta región de Latinoamérica.<sup>(24)</sup>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51.
- 2) Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509-15.
- 3) Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173(4):1281-7.
- 4) Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(1):89-94.
- 5) Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(11):597-608.
- 6) García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteraemia due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL): clinical relevance and today's insights. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24(2):57-66.
- 7) Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Emilia Cercenado y Rafael Cantón eds. SEIMC; 2003. [27 p.]
- 8) KASS EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med.* 1957;100(5):709-14.
- 9) Patel BA, Cockerill FR, Bradford PA, Eliopoulos GM, Hindler JA, Jenkins SG, et al. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically MO7-A10. 10<sup>th</sup> ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015. 87 p.
- 10) Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat 13.* 2011;(169):1-38.
- 11) Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028-37.
- 12) Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227-41.
- 13) Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA.* 2016;316(11):1193-204.
- 14) Castro-Orozco R, Barreto-Maya AC, Guzmán-Álvarez H, Ortega-Quiroz, RJ, Benítez-Peña L. Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005-2008. *Rev Salud Pública.* 2010;12(6):1010-9.
- 15) Andreua A, Planells I. 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.* 2008;130(13):481-6.
- 16) Alósa JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(Supl 4):3-8.
- 17) Guevara PA, Machado BS, Manrique TE. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera* 2011;39(2):87-97.
- 18) Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(Supl. 2):54-9.
- 19) Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pacual A. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(9):503-10.
- 20) Kuo KC, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(3):248-54.
- 21) Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela Mdel C, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1237-43.
- 22) Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pessel-Caron M, Caron F. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis.* 2014;14:137.

23) Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6(6):e1000084.

24) Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.

---

Recibido en su forma original: 28 de febrero de 2017  
En su forma corregida: 10 de abril de 2017  
Aceptación final: 10 de mayo de 2017  
Dr. Francisco Santa Cruz  
Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Asunción, Paraguay  
e-mail: fsantas@gmail.com