

Opinión

Tratamiento de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: perspectivas actuales y enfoque clínico del paciente

J. Gómez¹, R. Muñoz², V. Baños¹ y G. Gómez³

Servicios de ¹Medicina Interna-Infeciosas, ²Nefrología y ³Urología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Cátedra de Patología y Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario es la enfermedad urológica más frecuente y una de las infecciones más comunes en el ser humano. Su magnitud puede ser juzgada por la gran cantidad de ingresos hospitalarios generados, fundamentalmente por pielonefritis agudas: más de 100.000 casos por año en Estados Unidos. Por otra parte, el foco infeccioso urinario es la fuente más frecuente de bacteriemia en la comunidad y en el hospital, con una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades de base crónicas que desarrollan graves septicemias por gramnegativos (1, 2).

La infección urinaria engloba diversas afecciones clínicas, por lo que su estudio correcto es de gran importancia para sus adecuados diagnóstico y tratamiento, dado el enorme y nada despreciable gasto hospitalario y sanitario que conllevan (3). Por otra parte, la continua introducción de nuevos antimicrobianos activos frente a los uropatógenos más importantes hace necesaria la actualización diagnóstica y terapéutica de estas infecciones.

La estructuración del tratamiento antibiótico racional de las infecciones urinarias asienta fundamentalmente en el conocimiento de tres pilares básicos:

- Tipo de pacientes y de infección urinaria.
- Estudio actualizado de los patógenos urinarios más frecuentes y sus patrones de sensibilidad.
- Características farmacológicas más importantes de los antimicrobianos utilizados en su tratamiento.

Tras ello estableceremos las bases terapéuticas más adecuadas para cada paciente, siguiendo los denominados escalones terapéuticos, de acuerdo con las directrices del sentido común como guía fundamental de la elección razonada del tratamiento antibiótico. De esta forma podemos conseguir la mayor rentabilidad, que en la actualidad es la finalidad principal de la terapéutica antimicrobiana (4).

BASES CLÍNICAS

Tipo de paciente

La población de riesgo incluye recién nacidos, prematuros, niñas de edad prepuberal y mujeres en edad sexual activa, incrementándose con los años hasta el punto de constituir un problema significativo en la población geriátrica (5). La presencia o no de enfermedad de base es de gran

importancia en la valoración inicial del paciente. Así, nefrolitiasis, diabetes, hepatopatías, hipertrofia prostática con o sin sonda permanente, nefropatías, enfermedades cardiacas, neoplasias, abuso de alcohol, etc., constituyen los principales factores de predisposición para presentar pielonefritis con bacteriemias graves por gramnegativos; en estos pacientes, la elección apropiada y la instauración precoz del tratamiento antibiótico es la base fundamental para una mayor eficacia y mejor evolución (6). La ectasia de las vías urinarias constituye también un factor de alto riesgo en el desarrollo de infecciones urinarias, bien por obstrucciones secundarias a anomalías anatómicas de las vías urinarias o por trastornos neurológicos frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple, patología de médula espinal o diabéticos (7).

Otros factores higiénicos, nutricionales, metabólicos y genéticos pueden influir en el tipo de infecciones y su evolución. Así, el descuido en la higiene personal, las relaciones sexuales y el uso de métodos anticonceptivos (diafragma, espermicidas) determinan una elevada frecuencia de infecciones urinarias en las mujeres jóvenes sexualmente activas (2, 7). De igual forma son importantes el estado de hidratación y nutrición de los pacientes, ya que con la deshidratación aumenta la concentración bacteriana en el parénquima renal (que disminuye tras su correcta hidratación), mientras que la desnutrición altera la respuesta inmunitaria del huésped, tanto humoral como celular (5, 6).

La alteración de la flora comensal periuretral y del pH vaginal favorece las infecciones urinarias recurrentes en las mujeres (7). Asimismo, es conocido que los cambios del pH urinario influyen en el proceso infectivo y en su respuesta ante determinados agentes; así, el pH ácido favorece la acción de las quinolonas y el alcalino aumenta la actividad de los aminoglucósidos (7, 8). Por otra parte, se ha podido comprobar que al corregir el estado de deshidratación de los pacientes disminuye la concentración bacteriana en el parénquima renal, aumentando al empeorar el estado de hidratación (6). De igual forma, el descenso de inmunoglobulinas urinarias y el déficit de uromucoide y mucopolisacáridos contribuyen a aumentar la susceptibilidad de la mucosa urinaria a las infecciones (5).

La manipulación instrumental de las vías, la presencia de sonda urinaria y padecer enfermedades que producen reflujo vesicoureteral también incrementa el riesgo de infecciones urinarias.

Finalmente, en mujeres se han observado bacteriurias recidivantes asociadas con factores genéticos, como ser del grupo sanguíneo B o AB, o antígenos HLA-A3, comprobándose un incremento de receptores en las células epiteliales que median en la invasión bacteriana (7, 8).

Por otra parte, existen una serie de factores de riesgo que aumentan su morbilidad, disminuyendo la función renal: reflujo importante en niños, anomalías congénitas renales, microorganismos que causan cálculos renales, uropatía obstructiva, diabetes (especialmente con pielonefritis enfisematosa), vejiga neurógena, embarazo y nefropatía por analgésicos (9).

Una vez analizados los factores de riesgo es importante, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años, valorar no sólo el pronóstico de la enfermedad de base sino también cuantificar la situación de gravedad clínica inicial, ya que probablemente constituye el parámetro principal en la rapidez de su tratamiento, así como en la elección del régimen terapéutico de mayor actividad antimicrobiana y poder bactericida. En la elección, la presencia o no de infecciones urinarias previas y el uso de antibióticos en las seis semanas anteriores nos ayudarán con mayor precisión a seleccionar el agente o agentes antibacterianos, evitando el uso de antimicrobianos del mismo grupo terapéutico usado anteriormente, al haberse demostrado el desarrollo de resistencias frente ellos. Así, el uso previo de fluoroquinolonas de segunda o tercera generación se asocia con un aumento de la resistencia de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, mostrando resistencia cruzada con todas las modernas fluoroquinolonas. De igual forma, el uso previo de cefalosporinas orales de tercera generación o parenterales favorece la aparición de enterobacterias productoras de betalactamasas de amplio espectro (BLEA), así como de colonización o infecciones por *Enterococcus faecalis*. El uso previo de carbapenémicos en infecciones nosocomiales se asocia con infecciones por *Acinetobacter baumannii*. Sin embargo, el uso previo de piperacilina-tazobactan no lo encontramos asociado con infección grave por gramnegativos resistentes a dicho agente (10). En el último año, en pacientes con infecciones urinarias recidivantes hemos encontrado, en posible relación con el uso prolongado de fosfomicina-trometamol, la aparición de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* o *Enterococcus faecalis*.

Finalmente, debemos conocer los antecedentes de hipersensibilidad a fármacos, así como el estado de las funciones vitales (renal, cardiaca, respiratoria, hepática, SNC, etc.) del paciente, ya que estos aspectos son de gran interés no sólo en la selección del agente antiinfeccioso sino también en las dosis, intervalos y vía de administración.

En resumen, el conocimiento global del paciente como factor activo de la infección representa el apartado clínico de mayor relevancia para conseguir mejorar, mediante el diagnóstico correcto de la enfermedad infecciosa bacteriana, la indicación y elección del tratamiento antibiótico (4).

Tipo de infección

El diagnóstico de certeza de infección urinaria se establece por la presencia de >12 leucocitos por mm^3 en el sedimento de orina, junto con un recuento en orina fresca de >100.000 UFC/ml de un patógeno urinario (6, 9). Últimamente se acepta como infección urinaria, en un paciente sintomático, el hallazgo de 10^2 - 10^4 UFC/ml (6).

En cuanto a la clasificación de las infecciones urinarias, es muy útil dividir las infecciones de vías y parenquimatosas, pudiendo ser a su vez sintomáticas o asintomáticas, agudas o crónicas, y complicadas o no complicadas (3).

Podemos definir como cistitis a las infecciones urinarias de vías bajas, que se caracterizan por la presencia de un síndrome miccional en muchas ocasiones asociado a piuria y a veces a hematuria, pudiendo ser bacterianas o no bacterianas según se encuentre o no bacteriuria vesical.

La infección urinaria de vías altas o pielonefritis se define por la presencia de un cuadro clínico constituido por fiebre, dolor en fosa renal y alteración del estado general. Se puede clasificar en no complicada, fundamentalmente en mujeres jóvenes, y complicada asociada con enfermedades de base, que se debe a la llegada al parénquima renal de bacterias procedentes de las vías urinarias, ya que el estudio anatomopatológico muestra numerosos polimorfonucleares en la mucosa y la submucosa del riñón. En el hombre tiene un comportamiento distinto al que se observa en la mujer, debido fundamentalmente a la afectación simultánea de la próstata, que con frecuencia produce dolor perineal y notable dificultad en la micción en los casos agudos y dolorimiento en el bajo vientre y la región perianal de larga evolución en los casos crónicos (11). Todo ello requiere una valoración clínica minuciosa, así como la determinación en sangre del antígeno específico prostático (PSA) y una ecografía para evaluar la presencia o no de focos agudos de infección o calcificaciones como expresión de cronicidad. La pielografía en las pielonefritis agudas no ofrece más aportaciones que la ecografía, por lo que se reserva para los casos recidivantes con ecografía negativa.

El cuadro anterior cursa con bacteriemia en el 20% de los casos, lo cual se traduce en una mayor afectación del estado general, que junto con otras posibles alteraciones de otros órganos nos indica que nos encontramos ante una sepsis de origen urinario (3, 6, 12).

BASES MICROBIOLÓGICAS

Constituyen el apartado de mayor significación, ya que sobre ellas se realizará la selección del antimicrobiano de mayor actividad *in vitro*. Para ello tienen que realizarse es-

Tabla 1. Etiología de las infecciones urinarias en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (2004-2005).

Microorganismo aislado (n)	Comunitaria (n = 1996)	Nosocomial (n = 1125)
<i>E. coli</i> (2991)	1457 (72,9%)	534 (47,4%)
<i>E. faecalis</i> (351)	89 (4,4%)	262 (23,2%)
<i>K. pneumoniae</i> (239)	159 (7,9%)	180 (16%)
<i>Proteus mirabilis</i> (222)	167 (8,8%)	55 (4,8%)
<i>P. aeruginosa</i> (218)	124 (6,2%)	94 (8,3%)

tudios periódicos de sensibilidad de los uropatógenos a los antibióticos usados con más frecuencia en estos procesos.

De acuerdo con nuestros estudios, en la actualidad *E. coli* sigue siendo el microorganismo aislado con más frecuencia como causante de estos procesos: el 77,3% de los aislamientos comunitarios y el 45% de los nosocomiales. Tanto en la comunidad como en el hospital *E. faecalis* y *P. aeruginosa* emergen como la segunda y tercera causa etiológica, en probable relación con el incremento del consumo de cefalosporinas de tercera generación orales y parenterales, y de ciprofloxacino. En las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, *Proteus mirabilis* ha pasado a ser una causa menos frecuente que hace unos años. Estos cambios en la etiología pueden estar en relación con el mayor porcentaje de enfermos urológicos, con cirugía previa o con sonda vesical que se controlan en los centros de atención primaria y que reciben tratamiento antibiótico con más frecuencia (Tabla 1).

Las tasas de resistencia de *E. coli* a los antibióticos de uso común, como ampicilina y cotrimoxazol, se han incrementado en los últimos años y ahora oscilan entre el 47% y el 70%, sin diferencias significativas entre los de origen comunitario y hospitalario, de igual forma que en estudios anteriores (13). En nuestra experiencia prospectiva, *E. coli* no presentó resistencia frente al ciprofloxacino en pielonefritis comunitarias, en probable relación con que estos pacientes no habían recibido previamente quinolonas (14). Por el contrario, en infecciones urinarias recidivantes *E. coli* muestra una tasa de resistencia de aproximadamente el 30%, asociada al aumento del consumo de estos agentes (10).

La resistencia de *P. aeruginosa* al ciprofloxacino es semejante en la comunidad y el hospital (78% y 80%, respectivamente) debido al uso de este fármaco en el tratamiento de los pacientes urológicos. *K. pneumoniae* presenta una sensibilidad del 90% al ciprofloxacino en las infecciones urinarias comunitarias. La cefepima tiene una actividad del 95% frente a dicho agente microbiano, dada su mayor inhibición de las betalactamasas de espectro ampliado. Por otra

Tabla 2. Patrón de sensibilidad a los antibióticos de uso común de los patógenos urinarios según el lugar de adquisición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (2004-2005).

	Ampicil.	Amoxi-clav.	Cotrimox.	Ciproflo.	Gentam.	Tobram.	Fosfom.	Furantoína	Cefixima
<i>E. coli</i>									
Comunitaria	30%	91%	53%	66%	91%	97%	98%	94%	89%
Nosocomial	30%	90%	63%	70%	90%	92%		96%	90%
<i>E. faecalis</i>									
Comunitaria	100%								
Nosocomial	100%								
<i>P. aeruginosa</i>									
Comunitaria				76%		89%	62%		
Nosocomial				86%					
<i>P. mirabilis</i>									
Comunitaria	80%	100%	65%	86%	79%	96%			99%
<i>K. pneumoniae</i>									
Nosocomial		95%		85%	80%	88%			80%

Tabla 3. Patrón de sensibilidad a los antibióticos de uso restringido de los patógenos urinarios. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (2004-2005).

	Piperacilina-tazobactam	Cefotaxima	Ceftazidima	Cefepima	Amikacina	Imipenem/meropenem
<i>E. coli</i>						
Comunitaria	95%	92%	92%	89%	100%	100%
Nosocomial	95%	89%	89%	86%	100%	100%
<i>E. faecalis</i>						
Comunitaria	100%					
<i>P. aeruginosa</i>						
Comunitaria	100%		100%	97%	99%	100%
Nosocomial	88%		87%	86%	99%	94%
<i>P. mirabilis</i>						
Comunitaria	100%	99%	99%	99%	100%	100%
<i>K. pneumoniae</i>						
Nosocomial	86%	80%	80%	80%	100%	100%

parte, la sensibilidad a piperacilina-tazobactam de *E. coli* y *P. aeruginosa* se mantiene por encima del 90% en las cepas estudiadas. Finalmente, amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de tercera generación presentan una actividad estable frente a *E. coli* y *P. mirabilis*, y los carbapenémicos (imipenem y meropenem) muestran la mayor actividad frente a todos los gramnegativos aislados, excepto *P. aeruginosa* (Tablas 2 y 3).

BASES FARMACOCINÉTICAS

En relación con la farmacocinética (Tabla 4), la mayoría de los antibióticos señalados alcanzan altas concentraciones en la orina, con excepción de los casos de insuficiencia renal, pues los aminoglucósidos se eliminan

por filtración glomerular y sufren una disminución en sus concentraciones urinarias, al mismo tiempo que aumenta su nefrotoxicidad (4, 13) (Tabla 4).

ENFOQUE CLÍNICO

Tras la valoración clínica del paciente, la realización de estudios microbiológicos y la evaluación de la mejor farmacocinética de los antibióticos, podemos establecer las pautas terapéuticas más adecuadas siguiendo la protocolización razonada y consensuada, mediante los denominados escalones terapéuticos, propuestos por el sentido común, como guía fundamental de la terapéutica antimicrobiana. Sin embargo, ante las dificultades que existen para la correcta evaluación de las respuestas a los diferentes tipos de

Tabla 4. Aspectos farmacológicos más importantes de los antibióticos orales y parenterales en las infecciones urinarias (10).

	Dosis	Biodisponibilidad vía oral (%)	Vida media (h)	Concentración plasmática pico (mg/l)	Concentración urinaria (mg/l)
Amoxicilina	750 mg oral	75	1	10	1000
Amoxicilina-ácido clavulánico	500/125 mg oral	75	1	10/4	1000
Acetilcefuroxima	500 mg oral	55	1,2	12	>1000
Cefixima	200 mg oral	52	8	7	50% plasm.
Levofloxacino	500 mg oral	98	8,5	4,6	90% plasm.
Ciprofloxacino	500 mg oral	85	3-5	2,29	30-60% plasm.
Cefonicid	1 g i.m.		4,5	211	>1000
Ceftriaxona	1 g i.v.		8	150	>1000
Ceftazidima	1 g i.v.		1,7	80	>1000
Aztreonam	1 g i.v.		2	160	>1000
Ciprofloxacino	300 mg i.v.		3	3	8
Imipenem	1 g i.v.		1	70	>1000
Cefepima	1 g i.v.		2,3	98	>1000
Meropenem	1 g i.v.		1	55	>1000
Piperacilina-tazobactam	3 g i.v.		1	190	>2000
Fosfomicina-trometamol	3 g oral	40	3,6	26,2	3000

antimicrobianos y los diversos regímenes (15-17), es importante considerar ciertos aspectos (4, 17, 18):

- Síndrome miccional agudo.
- ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento?
- ¿Qué antibióticos no deben emplearse empíricamente en este tipo de infecciones?
- ¿Qué antibiótico elegiremos?
- ¿Cuál es la duración más apropiada del tratamiento para su mayor eficacia y rentabilidad?

Actitud a seguir frente a un síndrome miccional agudo

Cistitis agudas

Si se trata de una mujer, en primer lugar excluiríamos vaginitis por tricomonas, hongos y herpes genital, que suponen el 10% de los casos. El 50% del resto tiene bacteriuria significativa superior a 100.000 UFC/ml, y finalmente el 40% se incluye en el denominado síndrome uretral agudo. En estos casos es muy difícil diferenciar entre las mujeres con infecciones de transmisión sexual por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o virus del herpes y las que sufren una infección de la uretra o la vejiga por estreptococos o títulos bajos de *E. coli*. En las primeras se sospechará si la mujer ha cambiado recientemente de

pareja sexual, así como por tener un comienzo gradual de la clínica y una duración de más de siete días (5-7). No obstante, en un 18% de los casos se debe a una infección urinaria de vías y su origen queda sin aclarar en el 14% (5, 10).

En el hombre se realizará estudio de sedimento urinario, valorando la existencia de bacteriuria. En cuanto al urocultivo, aunque recomendable no es imprescindible, ya que su resultado no va a modificar nuestra actitud terapéutica.

En resumen, en los casos de síndrome miccional agudo, tras las consideraciones indicadas, se administrará al paciente un antimicrobiano en régimen de monodosis o tratamiento corto por vía oral, realizando obligatoriamente urocultivo tras una semana de finalizar el tratamiento. Si es negativo se considera curación, pero si persisten la sintomatología clínica o la piuria se recomendará tratamiento anticlamidia durante 10 días con doxiciclina (100 mg/12 h, oral), con controles posteriores. Si el urocultivo es positivo debe descartarse que se trate de una infección urinaria complicada, bien por factores anatómicos, funcionales o ambos, por lo que se realizará estudio radiológico (ecografía, pielografía, cistografía retrograda, estudio urodinámico, etc.), según las características clínicas del paciente, y se reinstaurará el tratamiento con una duración de 10 a 14 días, pudiendo prolongarse con dosis de mantenimiento según la enfermedad de base (2, 4, 6, 17). Cuando se trate de cistitis recidivantes tienen que investigarse posibles infecciones vaginales por hongos, ya que si éstas no se tratan pue-

den favorecerlas (19). Otra situación semejante son los casos de bacteriurias asintomáticas recidivantes, las cuales pueden ser expresión, en las personas mayores de 70 años, de otros procesos de fondo. Requieren tratamiento las que se presentan en niños menores de 6 años, durante el embarazo, en caso de inmunodepresión (diabetes, hepatopatías, alcoholismo importante, enfermos renales crónicos, procesos oncológicos, etc.) y en los ancianos si están sintomáticos. Finalmente, otra situación, cada vez más frecuente, son las bacteriurias asociadas a catéter vesical, a sondado intermitente o a vejiga neurogénica, las cuales sólo requieren tratamiento en caso de fiebre o piuria, siendo por tanto su prevención lo más correcto (6, 18).

Pielonefritis y prostatitis

La presencia de manifestaciones sistémicas acompañando al síndrome miccional nos debe hacer pensar en pielonefritis, y cuando se trata de un hombre y tiene dolor perineal y signos de irritación urinaria, en prostatitis. En estos casos se requiere valorar el tipo de paciente, la enfermedad de base, la presencia o no de infecciones urinarias previas, antimicrobianos previos y la situación de gravedad clínica inicial. En un paciente sin enfermedad de base ni antecedentes de infecciones urinarias, con una situación clínica estable o regular y buena tolerabilidad oral, tras descartar mediante ecografía renal alteraciones renales, de vías urinarias y de próstata, como factores predisponentes de la infección, puede realizarse tratamiento ambulatorio por vía oral y control a las 72 horas, insistiendo en mantener una correcta hidratación. Si el paciente tiene enfermedad de base, antecedentes de infecciones urinarias con o sin uso previo de antibióticos, situación clínica con estado febril mantenido o no tolera la medicación por vía oral, requiere ingreso hospitalario para rehidratación parenteral, estudio urológico, ecografía y tratamiento antibiótico por vía intravenosa (20). Cuando estos pacientes no evolucionan favorablemente, con persistencia de fiebre elevada tras 72 horas de tratamiento antibiótico adecuado según protocolo, tendremos que pensar en la presencia de complicaciones, como obstrucción de las vías urinarias en pacientes con nefrolitiasis, abscesos perirrenales o pionefrosis, sobre todo en diabéticos (2, 6, 15, 20). La resistencia bacteriana puede ser otro factor que contribuya al fallo terapéutico, debiendo tenerse en cuenta sobre todo con el uso de fluoroquinolonas como único agente en su tratamiento inicial. Por ello, consideramos que no deben usarse en régimen de monoterapia para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias graves en pacientes con enfermedad urológica o sistémica de base (4, 5). Una vez que la evolución es favorable, la pre-

gunta es qué pacientes tienen más tendencia a recidivar, para valorar el tratamiento antibiótico de mantenimiento. En este caso podemos señalar, de acuerdo con nuestra experiencia (14), que los factores pronóstico asociados significativamente a recidiva son la presencia de enfermedad de base, la afectación inicial del estado general y los antecedentes de pielonefritis y uso previo de antibióticos en las seis semanas anteriores.

¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento?

El tratamiento urgente sólo será obligatorio iniciarlo en los pacientes con enfermedades de base evolucionadas y en los neutropénicos, en los cuales la demora en la elección e instauración de un antimicrobiano adecuado puede facilitar el desarrollo de bacteriemias, que en estos pacientes tienen una elevada tasa de mortalidad (12, 13).

En el resto de los casos se puede diferir el tratamiento hasta tener constancia, por clínica y analítica, mediante sedimento de orina, de que nos encontramos frente a una infección urinaria, y entonces, tras realizar el urocultivo, iniciar el tratamiento antibiótico de forma empírica.

¿Qué antibióticos no utilizaremos empíricamente?

Debido al aumento de las resistencias a los antimicrobianos de uso más común (ampicilina, cotrimoxazol) de los microorganismos que con más frecuencia causan infecciones urinarias en la comunidad (21), inicialmente no seleccionaremos estos agentes, sobre todo en pielonefritis, ya que se han notificado fallos superiores al 20% (15). Por otra parte, en los últimos años hemos encontrado, en nuestra experiencia en infecciones urinarias comunitarias y nosocomiales, un aumento de *E. faecalis* y de microorganismos gramnegativos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y al ciprofloxacino, que se encuentra asociado con un aumento del consumo de dichos antimicrobianos y, por lo tanto, su utilización en estos procesos queda limitada (10).

¿Qué antibióticos seleccionamos y por qué?

Ante los cambios acontecidos en las bases clínicas, microbiológicas y farmacológicas, se han producido modificaciones en la terapéutica a la hora de seleccionar el antibiótico más apropiado, así como en el régimen terapéutico, con objeto de conseguir una mejora de la relación coste-eficacia. Para ello, en nuestro hospital hemos elaborado unos protocolos consensuados con los diversos servicios

para una mayor unificación terapéutica, posibilitando dos opciones en cada apartado terapéutico.

Protocolos de tratamiento, según tipo de paciente e infección, antecedentes y epidemiología más frecuente (siguiendo los escalones terapéuticos)

1. Cistitis sin enfermedad de base

- a) Monodosis con fosfomicina-trometamol (3 g, oral), dada su actividad antimicrobiana elevada y estable frente a *E. coli* en más del 90% de las cepas. Asimismo, no tiene resistencias cruzadas con otros agentes y no produce desarrollo de resistencias en *E. coli* durante el tratamiento. Su concentración en orina es elevada y se mantiene en valores óptimos durante varios días tras su suspensión, con buena tolerabilidad, pudiendo utilizarse en el embarazo y en los niños (22-25).
- b) Tratamiento corto, de tres días, con nitrofurantoína (50 mg/6 h), por su buena actividad frente a *E. coli* y uso exclusivo en vías urinarias. Así evitamos el uso de quinolonas de segunda generación, previniendo el aumento de la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas, que oscila entre el 23% y el 30%. Su problema pueden ser los efectos adversos, que con la pauta corta quedan limitados (18).

2. Cistitis con enfermedad de base

Tratamiento largo, 10 días, con fosfomicina-trometamol (3 g/24 h) los dos primeros días, y después una dosis el quinto y décimo día. También puede utilizarse nitrofurantoína (50 mg/6 h, oral) durante 10 días.

3. Cistitis en otras situaciones

- a) Embarazo sin infecciones urinarias previas: tratamiento corto, dos días, con fosfomicina-trometamol (3 g/24 h).
- b) Embarazo con infecciones urinarias previas: tratamiento largo, 10 días, según esquema del Apartado 2. En caso de intolerancia o microorganismos resistentes se modificará el tratamiento, con amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg/8-12 h) o cefixima (200 mg/12 h). En estos casos es necesario realizar tratamiento de mantenimiento con una dosis al día para evitar recidivas.
- c) Niños: tratamiento largo, 10 días, con fosfomicina-trometamol (1-2 g) siguiendo el mismo esquema del Apartado 2, o amoxicilina-ácido clavulánico (75 mg/kg/24 h a repartir en dosis cada 8-12 h) o cefixima (12 mg/kg/24 h en una o dos dosis). En casos de reflujo o altera-

ciones anatómicas se requiere tratamiento de mantenimiento para evitar recidivas.

- d) Ancianos: tratamiento sólo en los casos de clínica, con una duración de 10 días, con esquema similar al Apartado 2b. En caso de afectación prostática y si previamente no han recibido antibióticos tipo quinolonas, se utilizará ofloxacino o ciprofloxacino durante 10 días y después tratamiento de mantenimiento.

4. Pielonefritis no complicadas y prostatitis

SIN CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

- a) Sin antibióticos previos: ciprofloxacino (500 mg/12 h) u ofloxacino (200 mg/12 h oral).
- b) Con antibióticos previos tipo quinolonas: cefonicid (1 g/12 h i.m. el primer día y luego 1 g/24 h i.m. hasta quedar afebril) y después completar el tratamiento por vía oral con cefixima (400 mg/24 h).

CON CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

Tratamiento secuencial intravenoso/oral:

- a) Amoxicilina-ácido clavulánico (2 g/8 h) dado que el 90% de *E. coli* son sensibles y así disminuimos el consumo de cefalosporinas, evitando el desarrollo de enterobacterias resistentes por betalactamasas de amplio espectro, que últimamente observamos con relativa frecuencia como causa de infecciones urinarias recidivantes.
- b) Ciprofloxacino (400 mg/12 h i.v.) o levofloxacino (500 mg/12-24 h i.v. y luego oral) en pacientes que no hayan recibido previamente fármacos del mismo grupo, dada su buena actividad frente a las enterobacterias y sus buenas propiedades farmacocinéticas. Así, en la próstata, el ciprofloxacino y el levofloxacino alcanzan las mayores concentraciones, junto con el cotrimoxazol, los macrólidos y el aztreonam (2, 4, 11).

En ambos casos, tras la mejoría clínica y ausencia de fiebre en 48-72 horas, puede pasarse a la vía oral dada la buena biodisponibilidad de estos fármacos.

En los casos de alergia a los betalactámicos y tratamiento previo con antibióticos, se recomienda el uso de aminoglucósidos en dosis única diaria (tobramicina 3 mg/kg/24 h).

5. Pielonefritis complicadas con o sin sepsis

MONOTERAPIA

- a) Sin cirugía ni sonda vesical previa, instrumentación ni antibióticos de amplio espectro previos: ceftriaxona (1 g/24 h i.v.).

- b) Con cirugía, sonda vesical, instrumentación previa y antibióticos estándar previos: ceftazidima (1-2 g/8 h) o cefepima (2 g/8-12 h i.v.), o piperacilina-tazobactam (4 g/6-8 h i.v.), o ertapenem (1 g/24 h i.v.) en caso de infección por enterobacterias productoras de BLEA.

En ambos casos, tras mejoría clínica y ausencia de fiebre se continuará tratamiento con:

- Cefixima si el cultivo es positivo para enterobacterias sensibles; si son productoras de BLEA se considerará tratamiento oral con fosfomicina tras tratamiento con ertapenem y mejoría clínica inicial.
- Ciprofloxacino si se trata de *P. aeruginosa* sensible.
- Si los cultivos son negativos, ambas opciones pueden ser válidas y dependerá de las características epidemiológicas de cada área y tipo de paciente.

COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

- a) Con antibióticos previos de amplio espectro, con o sin cirugía e instrumentación previa, o sonda vesical permanente: piperacilina-tazobactam (4 g/6-8 h i.v.) o cefepima (2 g/8-12 h) o ceftazidima (1-2 g/8 h) más tobramicina (2 mg/kg/24 h) o amikacina (15 mg/kg/24 h), en espera de recibir información microbiológica. En caso de alergia a la penicilina, si es de tipo 1 utilizar combinaciones de ciprofloxacino a dosis elevadas (400 mg/8 h) más tobramicina o amikacina, y si la hipersensibilidad es de tipo 2 se puede utilizar aztreonam a las dosis antes señaladas, combinado de igual forma que la anterior.
- b) En pacientes con factores de riesgo de infecciones resistentes a las cefalosporinas, o con situación clínica inicial crítica o refractarios a tratamientos previos: imipenem (1-2 g/6 h i.v.) o meropenem (1 g/8 h i.v.), ya que son los agentes de mayor espectro antimicrobiano, rapidez de acción, elevado poder bactericida y los que más inhiben la producción de endotoxinas en las sepsis en situación crítica (26, 27). Tras la evolución favorable con o sin documentación microbiológica se puede seguir por vía oral combinando amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg/8 h) o cefixima (400 mg/24 h) más ciprofloxacino (500-750 mg/8-12 h).

6. ¿Cuál es la duración más apropiada del tratamiento antibiótico para lograr la mayor eficacia y mejor rentabilidad?

En cuanto a la duración del tratamiento existe mucha controversia (28-30), aceptándose una duración mínima de 10 días en los casos de cistitis recidivante, pielonefritis o

sepsis, con controles clínicos y analíticos a las 72 horas del inicio y un seguimiento mínimo obligatorio de cuatro a seis semanas para comprobar microbiológicamente su evolución. Después se puede realizar tratamiento de mantenimiento, entre 6 y 12 meses, en los casos de infecciones recidivantes en pacientes con factores de predisposición, ya que este tratamiento prolongado ha demostrado ser muy eficaz en la disminución del número de episodios de infecciones urinarias, evitando el ingreso hospitalario y el uso de antibióticos parenterales, y mejorando la comodidad (31, 32). En las prostatitis agudas la duración del tratamiento es de cuatro a seis semanas y en las crónicas de varios meses, según la evolución (11, 17, 23).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joaquín Ruiz Gómez, del Servicio de Microbiología, por su extraordinaria participación en la tecnología informática de los estudios microbiológicos. A Basilisa Guillamón e Isabel Quesada, técnicas del Laboratorio de Microbiología, por su excelente colaboración en la realización de estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Warren, J.W. *Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections*. En: Mobley, H.L.T., Warren, J.W. (Eds.). *Urinary tract infections. Molecular pathogenesis and clinical management*. American Society for Microbiology, Washington 1996; 3-27.
2. Sobel, J.D., Kye, D. *Urinary tract infections*. En: Mandel, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill-Livingstone, 6th ed., Philadelphia 2005; 875-905.
3. Del Río, G. *Concepto y etiopatogenia de las infecciones urinarias*. En: Dalet, F., Del Río, G. (Eds.). *Infecciones urinarias*. Pulso, Barcelona 1987; 11-22.
4. Gómez, J., Baños, V. *Bases del uso racional de los antibióticos en la clínica práctica*. En: Gómez, J., Gobernado, M. (Eds.). *Enfoque clínico de los grandes síndrome infecciosos*. Ergon, Madrid 2004; 241-250.
5. Nicolle, L.E. *Urinary tract infections*. En: Yoshikawa, T.T., Norman, D.C. (Eds.). *Infectious diseases in the aging. A clinical handbook*. Humana Press, Totowa, New Jersey 2001; 99-111.
6. Stamm, W.E. *Infecciones urinarias y pielonefritis*. En: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (Eds.). *Harrison - Principios de medicina interna*. MacGraw Hill, Madrid 2000; 1892-1900.
7. Jiménez Cruz, J.F., Broseta, E., Fuster, A. *Tratamiento de las infecciones urinarias*. En: García Sánchez, J.E., López, R., Prieto, J. (Eds.). *Antimicrobianos en medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science, Barcelona 1999; 579-586.
8. Gómez, J., Hernández Cardona, J.L., Sánchez Gascón, F. *Perspectivas actuales de las infecciones urinarias*. Alter, Madrid 1988.
9. Stamey, T.A. *Urinary tract infections in the female: A perspective*. En: Remington, J.S., Swartz, M.N. (Eds.). *Current clinical topics in infectious diseases*, vol. 2. MacGraw Hill Book, New York 1981; 31-53.
10. Gómez, J., Ruiz, J. *Criterios de utilización racional de antibióticos*. En: Gómez-Lus, R., Honorato, J. (Coord.). *Módulo 6, Biblioteca básica: Calidad de tratamiento en la terapéutica antimicrobiana*. Doyma, Madrid 2001; 53-89.

11. Lipsky, B.A. *Prostatitis and urinary tract infection in men: What's new? What's true?* Am J Med 1999; 106: 327-334.
12. Dalet, E.F., Del Río, G. *Sepsis de origen urológico: Epidemiología y tratamiento*. En: Dalet, F., Del Río, G. (Eds). Infecciones urinarias. Pulso, Barcelona 1987; 125-144.
13. Gómez, J., Hernández Cardona, J.L., Baños, V. y cols. *Perspectivas actuales en el tratamiento de las infecciones urinarias*. Farmacoterapia 1991; VIII: 22-28.
14. Gómez, J., Baños, V., Pérez Paredes, M. y cols. *Pielonefritis agudas comunitarias: Tratamiento, epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1990-1995*. Rev Esp Quimioterap 1997; 10: 150-155.
15. Stamm, W.E., Stapleton, A.E. *Approach to the patients with urinary tract infections*. En: Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., Blacklow, N.R. (Eds.). Infectious diseases, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 861-871.
16. Rubin, R.H., Beam, T.R., Jr., Stamm, W.E. *An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection*. Clin Infect Dis 1992; 14 (Suppl. 2): S246-S251.
17. Johnson, J.R. *Current cost-effective management of urinary tract infections*. En: Mainous, A.G., III, Pomeroy, C. (Eds.). Management of antimicrobials in infectious diseases. Humana Press, Totowa, New Jersey 2001; 171-184.
18. Anderson, R.U. *Management of lower urinary tract infections and cystitis*. Urol Clin North Am 1999; 26: 729-735.
19. Hooton, T.M., Stamm, W.E. *The vaginal flora and urinary tract infections*. En: Mobley, H.L.T., Warren, J.W. (Eds.). Urinary tract infections. Molecular pathogenesis and clinical management. American Society for Microbiology, Washington 1996; 67-94.
20. Gómez, J. *Tratamiento antibiótico secuencial: Bases y nuevas perspectivas*. Forhos 2000; 3: 5-12.
21. Gupta, K., Hooton, T.M., Stamm, W.E. *Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections*. Ann Intern Med 2001; 135: 41-50.
22. Libro blanco. *Uso racional de la antibioticoterapia en el tratamiento de las infecciones urinarias de vías bajas*. Estudio Prospectivo Expert. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief, Madrid 2001.
23. *Antibacterianos de elección*. The Medical Letter 2001; XXIII: 81-89.
24. Garau, M., Latorre, A., Alonso-Sanz, M. *Fosfomicina: Un antibiótico para infecciones urinarias causadas por E. coli*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 462-466.
25. Stein, G.E., Havlichek, D.H., Jr. *Fosfomicin tromethamine*. En: Yu, V.L., Merigan, T.C., Jr., Barriere, S.L. (Eds.). Antimicrobial therapy and vaccines. Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 789-794.
26. Prins, J.M., Van Aghtmael, M.A., Kuijper, E.J., Van Deventer, S.J., Speelman, P. *Antibiotic-induced endotoxin release in patients with gram-negative urosepsis: A double-blind study comparing imipenem and ceftazidime*. J Infect Dis 1995; 172: 886-891.
27. Naber, K.G., Bergman, B., Bishop, M.C. y cols. *Urinary tract infection (UTI). Working group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections*. Eur Urol 2001; 40: 576-588.
28. Osuna Ortega, A., De Gracia Guinda, M.C. *Síndrome urinario, pélvico y enfermedades de transmisión sexual*. En: Gómez, J., Gobernado, M. (Eds.). Enfoque clínico de los grandes síndrome infecciosos. Ergon, Madrid 2004; 113-133.
29. Gluckman, S.J., Dinubile, M.J. *Controversial issues in the management of urinary tract infections*. Curr Opin Infect Dis 1992; 5: 50-56.
30. Norrby, R. *Urinary tract infections*. En: Goldman, L., Ausiello, D. (Eds.). Cecil-textbook of medicine, 22nd ed. Saunders Company, Philadelphia 2004; 1909-1913.
31. Engel, J.D., Schaeffer, A.J. *Evaluation of antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women*. Urol Clin North Am 1998; 25: 685-701.
32. Pfau, A., Sacks, T.G. *Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy*. Clin Infect Dis 1992; 14: 810-814.