

Infección

DEL TRACTO URINARIO

Editado por: **Carlos Pigrau**


SALVAT
innovación y calidad

Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición oficial de la SEIMC.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© SALVAT

2013 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
Pza. Josep Pallach, 12. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-343-4222-2
Depósito Legal: M-20426-2011

P PRÓLOGO

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. En una encuesta epidemiológica efectuada en el año 2007 a 6.545 mujeres españolas, el 37% había presentado al menos un episodio de infección urinaria (IU) baja y de ellas, el 32% había presentado más de dos episodios de IU. No sólo representan un problema clínico, sino que tienen además una gran repercusión económica por los costes sanitarios que representan.

En los últimos años se han producido avances significativos en la patogenia de las mismas, cambios sustanciales en los patrones de sensibilidad de los principales patógenos urinarios, con un incremento progresivo de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que ha condicionado cambios en el tratamiento empírico de estas infecciones. Además se ha desarrollado el concepto de "daño colateral", que podríamos definir como el papel que tiene el consumo global de un determinado antibiótico (tanto en el ser humano como en veterinaria) en el incremento de las resistencias, no sólo al mismo sino a otros antibióticos, como se ha observado con el consumo global de quinolonas que incrementan las resistencias a dichos antibióticos, pero también a las cefalosporinas de 3ª generación y por lo tanto, a un incremento de las infecciones causadas por BLEEs. Por ello, el incremento de las resistencias ha de condicionar no sólo cambios en la terapia empírica, sino la aplicación de un uso racional de los antibióticos tanto en el tratamiento como en la prevención de las ITU recurrentes. Por estas razones nos ha parecido oportuno proponer a una serie de profesionales, expertos en estas infecciones, la elaboración de este libro.

En el primer capítulo se revisa la epidemiología de la ITU en el ámbito comunitario y se actualizan los patrones de sensibilidad de los principales uropatógenos en nuestro medio, lo que constituye la base para establecer un tratamiento empírico adecuado.

El diagnóstico microbiológico ha sufrido modificaciones en los últimos años y en la actualidad se establece en un recuento de unidades formadoras de colonias más bajo y considera aspectos clínicos, tales como el tipo de infección urinaria (cistitis, bacteriuria asintomática), el sexo del paciente, y si éste es o no portador de una sonda vesical.

En el apartado sobre la patogenia, además de los factores de riesgo clásicos y de virulencia bacteriana, se incide sobre el papel que juega la adhesividad de las enterobacterias y de los receptores Toll-like (TLRs) en reconocer a dichos uropatógenos y en desencadenar la cascada de respuesta inmunitaria innata. Además, la demostración en estudios experimentales de la capacidad que tiene *E. coli* de invadir las células epiteliales vesicales y formar "comunidades bacterianas intracelulares" en el interior de biofilms, puede constituir un reservorio para *E. coli* productora de las ITU recurrentes.

La bacteriuria asintomática constituye el tipo de ITU más prevalente en el anciano sondado y en la embarazada, y en la práctica diaria conduce a menudo a tratamientos innecesarios que condicionarán la selección de microorganismos multirresistentes. En el capítulo correspondiente se trata la epidemiología y las indicaciones terapéuticas en cada una de estas situaciones.

El capítulo sobre terapéutica es uno de los temas con mayor impacto práctico, ya que disponemos de diversos antimicrobianos para tratar a este tipo de infecciones. La elección de un fármaco no puede basarse en guías extranjeras, y la terapia empírica

deberá adecuarse a la realidad (perfil de resistencias de nuestro medio). Además, la elección deberá incidir no sólo en aspectos económicos y en los efectos secundarios sobre el propio paciente, sino sobre la sociedad, por las implicaciones que puede tener un uso irracional de determinados agentes (fluorquinolonas, cefalosporinas de tercera generación) en el tratamiento de una patología banal como es la cistitis, lo que puede limitar en un futuro su utilización en enfermedades infecciosas más graves.

En las ITU asociadas al embarazo se repasa fundamentalmente la epidemiología y las estrategias para la detección y tratamiento de la bacteriuria asintomática para evitar el desarrollo de complicaciones. Así mismo, contempla el tratamiento ambulatorio de la pielonefritis, en pacientes seleccionadas, con la consiguiente reducción de costes.

En los últimos años se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la patogenia y estrategias de prevención de las ITU recurrentes, un problema frecuente, no sólo en mujeres jóvenes sexualmente activas. A las distintas estrategias terapéuticas disponibles para su prevención (autotratamiento, profilaxis antibiótica continua, antibiótica postcoital, aplicación de estrógenos o lactobacilos tópicos vaginales) se han añadido los arándanos, de los cuales existen comercializados diversos preparados, y, recientemente, las vacunas. Todo ello requiere de algoritmos de actuación diagnóstico-preventivos, basados en el número de ITU recurrentes y el perfil del paciente implicado.

El síndrome de la prostatitis crónica, una entidad con una prevalencia relevante, y con un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, es un reto para el profesional que atiende esta enfermedad. El enfoque práctico del capítulo correspondiente espero que sea de utilidad para realizar una mejor aproximación al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Las ITU asociadas a un sondaje urinario constituyen un problema creciente tanto en la comunidad como en la población ingresada en centros socio-sanitarios. El tratamiento empírico es complejo no

solamente por la elevada variabilidad etiológica sino también porque este colectivo de pacientes constituye un reservorio importante de microorganismos multirresistentes, a menudo relacionados con tratamiento no adecuado de la bacteriuria asintomática. Los autores del capítulo abordan de una manera racional el enfoque terapéutico de estos pacientes.

En los pacientes con ITU recurrentes, la detección de las anomalías urológicas habituales (litisias, obstrucción), es relativamente fácil mediante las técnicas radiológicas convencionales (ecografía, TC). La presencia de una alteración urodinámica subyacente es más difícil de sospechar, por lo que el capítulo sobre el papel de la urología en las ITU recurrentes se ha centrado en el estudio de esta patología, común en pacientes con diabetes mellitus y enfermedades neurológicas.

Finalmente hemos incluido un capítulo sobre infección urinaria en la infancia, cuya patogenia (a menudo asociada a alteraciones congénitas tales como la presencia de reflujo vesicouretral), diagnóstico y manejo terapéutico difieren considerablemente de las del adulto.

Aprovecho el prólogo para agradecer a todos los autores el esfuerzo que han realizado para elaborar este libro, que espero sea de utilidad para aquellos profesionales involucrados en la atención de pacientes con infecciones del tracto urinario y particularmente de las formas recurrentes de la enfermedad.

■ AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis compañeros de trabajo que me han impulsado y animado a escribir este libro sobre patología infecciosa urinaria y la colaboración de los laboratorios Salvat, que en ningún momento han influido sobre la opinión de los diferentes autores de los capítulos.

Carlos Pigrau Serrallach
*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Vall d'Hebron
Universitat Autònoma. Barcelona.*

S SUMARIO

1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA COMUNITARIA EN ADULTOS.	1
SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS PRINCIPALES UROPATÓGENOS Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA RESISTENCIA	
<i>J.I. Alós</i>	
2. LA MICROBIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	11
<i>M. de Cueto</i>	
3. PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO	23
<i>A. Andreu Domingo</i>	
4. BACTERIURIA ASINTOMÁTICA	41
<i>D. Rodríguez Pardo</i>	
5. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES NO COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR.	57
TRATAMIENTO DE LA PIELONEFRITIS AGUDA	
<i>J.P. Horcajada, L. Sorlí, M. Montero</i>	
6. INFECCIÓN URINARIA EN LA MUJER EMBARAZADA	73
<i>J.C. Melchor Marcos, R. Uceda Somoza</i>	
7. INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: FACTORES PREDISONENTES	85
Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN	
<i>C. Pigrau Serrallach</i>	
8. CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PROSTATITIS	105
<i>E. Broseta</i>	
9. INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A CATÉTERES URINARIOS	121
<i>J.A. Martínez, F. Nazaret Cobos-Trigueros, J. Mensa</i>	
10. INFECCIÓN URINARIA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS	137
DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO	
<i>J. Rodríguez Baño</i>	
11. PAPEL DE LA UROLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES	147
URINARIAS RECURRENTE	
<i>J. Conejero</i>	
12. INFECCIÓN URINARIA EN PEDIATRÍA	161
<i>C. Rodrigo Gonzalo de Liria</i>	

1

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA COMUNITARIA EN ADULTOS. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS PRINCIPALES UROPATÓGENOS Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA RESISTENCIA*

Juan Ignacio Alós

*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid.
Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid.*

**El presente capítulo es una actualización del artículo Alós JJ. 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.*

■ EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema frecuente en adultos en Atención Primaria. Un tercio de las visitas a las consultas de Atención Primaria lo son por procesos infecciosos. De estos, un 10% son ITU. Si añadimos las que se autotratan y las que acuden a las urgencias hospitalarias o ambulatorias, nos hacemos una idea del importante problema de esta patología, en cuanto a número que no gravedad, lo que conlleva un gran consumo de antibióticos. La mayoría de las ITU ocurre en mujeres sin enfermedades de base y sin anomalías funcionales o estructurales del tracto urinario, por lo que se consideran ITU no complicadas.

En el año 2007, en Estados Unidos, hubo 8,6 millones de consultas médicas por ITU, el 84% de mujeres. Las mujeres jóvenes que mantienen relaciones sexuales tienen aproximadamente 0,7 episodios de cistitis por persona-año, y según un estudio poblacional, las mujeres postmenopáusicas, 0,07 episodios por persona-año. En otro

trabajo, cerca del 10% de mujeres postmenopáusicas contactadas por teléfono afirmaron haber tenido un episodio de ITU en el año previo. Se calcula que el 50-60% de las mujeres adultas tendrá al menos un episodio de ITU en su vida.

Aunque de poca gravedad en comparación con otras infecciones, su impacto es considerable. Cada episodio en una universitaria supone una media de 6 días de síntomas y 2,4 días de actividad restringida.

El pico de incidencia de ITU no complicada en mujeres se da en las edades de máxima actividad sexual, de los 18 a los 39 años. El factor de riesgo más importante es el haber tenido relaciones sexuales recientes. Otros factores de riesgo son el uso de espermicidas o de diafragma, así como factores genéticos.

Las ITU recurrentes no complicadas son comunes en mujeres jóvenes sanas. En un estudio en universitarias con su primer episodio de ITU, el 27% tuvo al menos una recurrencia confirmada por cultivo en los seis meses siguientes, y el 2,7% una segunda recurrencia

en el mismo periodo. Cuando el agente causal del primer episodio es *Escherichia coli* es más probable que tengan una recurrencia en los seis meses siguientes que si se trata de un microorganismo distinto. En otro estudio en mujeres de edades entre 17 y 82 años con cistitis por *E. coli*, el 44% tuvieron al menos una recurrencia en el siguiente año.

La pielonefritis aguda no complicada es mucho menos común que la cistitis (relación 1/28), con un pico anual de incidencia de 25 casos por 10.000 mujeres de 15 a 35 años de edad. En un estudio poblacional se calculó que cada año hay unos 250.000 casos de pielonefritis en Estados Unidos, sobre todo en mujeres de 18 a 49 años de edad, con una incidencia de 28 casos por 10.000, de los que el 7% se hospitalizan. Los factores de riesgo más importantes, (relaciones sexuales, historia personal y familiar de ITU, diabetes e incontinencia) son similares a los de cistitis.

La incidencia de ITU sintomática en pacientes de edad avanzada es menos conocida. En un estudio, la incidencia de ITU sintomática fue del 0,17/1.000 días en varones no institucionalizados, del 0,9/1.000 días en mujeres que residían en pisos tutelados geriátricos y del 0,1-2,4 por 1.000 días de estancia en ancianos ingresados en residencias geriátricas. Los factores de riesgo de ITU sintomática en el anciano son la edad, el sexo, la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, las enfermedades de base, la instrumentación urinaria, los problemas de vaciado, es decir, cualquier obstrucción anatómica o funcional (vejiga neurógena), y la diabetes.

Hasta el 10% de los varones y el 20% de las mujeres mayores de 65 años tienen bacteriuria asintomática. Hay un alto tanto por ciento de desaparición y aparición espontánea de ésta en ambos sexos. En esas edades la bacteriuria asintomática es mucho más frecuente que la ITU sintomática.

ITU complicada se refiere a la infección en un tracto urinario con anomalías funcionales y/o estructurales. En varones, casi todas las ITU se consideran complicadas. La prevalencia de bacteriuria en varones es baja, y aumenta con los años como consecuencia de patologías de la próstata e instrumentación del tracto urinario. La incidencia de ITU sintomática en varones adultos es mucho menor que en mujeres, cada año se dan 5-8 episodios por 10.000 varones menores de 65 años.

■ ETIOLOGÍA

La invasión del aparato urinario sano está restringida a un grupo de microorganismos, conocidos como "uropatógenos", que son capaces de sobrepasar, soslayar o minimizar los mecanismos de defensa del huésped. Por ejemplo, en *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos (A, B1, B2 y D); mientras que las cepas comensales derivan en su mayoría del A y B1 y poseen muy pocos factores de virulencia, las cepas uropatógenas derivan principalmente del B2 y tienen bastantes genes de virulencia.

Los microorganismos que se aíslan de orina van a variar según las circunstancias del paciente y sus enfermedades de base. La etiología de las ITU se ve modificada por factores como la edad, la diabetes, la obstrucción del tracto urinario, las lesiones de médula espinal o la cateterización urinaria. Por ello, microorganismos raramente implicados en ITU de población sana pueden causar enfermedad en pacientes con trastornos anatómicos, metabólicos o inmunológicos. La exposición a antibióticos y el antecedente de hospitalización también van a condicionar diferencias en el perfil etiológico.

Más del 95% de las ITU están causadas por una única especie bacteriana. *E. coli* causa entre el 75-95% de los episodios de cistitis aguda no complicada. *Staphylococcus saprophyticus*, *Pro-*

teus mirabilis, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y enterococos son responsables de la gran mayoría de los episodios restantes. Los uropatógenos en la gran mayoría de las veces vienen de la propia microbiota intestinal. En pielonefritis no complicada, los agentes etiológicos son similares a los que causan cistitis no complicada y también es similar su patrón de resistencia a los antibióticos. En más del 80% de los casos de pielonefritis aguda el agente causal es *E. coli*.

En la tabla I pueden observarse las especies bacterianas más frecuentes aisladas de urocultivos de mujeres entre 18-65 años con ITU bajas no complicadas en España y Europa-Brasil (estudio ARESC).

En ITU recurrente y especialmente en ITU complicada (uropatía obstructiva, anomalías urinarias congénitas, vejiga neurógena, etc.), aunque *E. coli* sigue siendo el principal agente causal, la frecuencia relativa de infección causada por *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, enterococos y estafilococos se incrementa de forma significativa. En presencia de anomalías estructurales no es infrecuente aislar más de un microorganismo en el urocultivo. En estos pacientes es común la instrumentación del tracto urinario y tratamientos antibióticos repetidos, lo que hace que las bacterias aisladas, incluidas las más habituales como *E. coli*, sean más resistentes a antibióticos.

La etiología de la ITU en los ancianos (> 65 años) varía en función de su estado de salud, del lugar de residencia (institucionalizado o no), de la edad, de la presencia de diabetes, sondaje o patología en la médula espinal, de la instrumentación previa del tracto urinario y de la administración previa de antibióticos. La gran mayoría de las ITU en el anciano no institucionalizado están causadas por una única especie bacteriana, principalmente *E. coli*. Sin embargo, en presencia de anomalías estructurales y sobre todo en pacientes sondados e instrumentaliza-

dos, no es raro aislar más de una especie bacteriana en el urocultivo. El mayor uso de catéteres y de instrumentación en estos pacientes los predispone a infecciones por bacilos gramnegativos como *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*. Los pacientes con diabetes mellitus tienden a estar infectados por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Candida*.

Los microorganismos causales de las ITU asociadas a sondaje vesical proceden de la flora fecal endógena del propio paciente, modificada por la presión selectiva antibiótica. Con frecuencia son infecciones polimicrobianas, especialmente en los casos de cateterismo prolongado, en donde disminuye la proporción de *E. coli* y es frecuente el aislamiento de bacilos gramnegativos como *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, de grampositivos como *Enterococcus faecalis* y de levaduras del género *Candida*, mostrando además elevadas tasas de resistencia a los antibióticos.

■ RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

El conocimiento de los patrones de sensibilidad de las bacterias más frecuentes que causan ITU en el ámbito local es importante para seleccionar una terapia empírica apropiada y coherente. Se recomienda que los laboratorios de Microbiología lleven a cabo estudios periódicos de vigilancia activa para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos y que hagan llegar a los clínicos la información sobre las tasas locales de resistencia. Estos estudios realizados de manera continuada en el tiempo son útiles para que los clínicos optimicen la selección de la terapia empírica, en cuanto a eficacia clínica e impacto ecológico (resistencias).

La última guía clínica de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) resalta la importancia de considerar los efectos adversos ecológicos de los antimicrobianos (resistencia,

TABLA I.

Principales especies/grupos bacterianos aislados en urocultivos de mujeres con ITU bajas no complicadas en España (n=650) y Europa y Brasil (n = 3.018), estudio ARESC

Especie/grupo	% España	% Europa-Brasil
<i>Escherichia coli</i>	79,2	76,7
<i>Proteus mirabilis</i>	4,3	3,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,3	3,5
Otras enterobacterias	2,5	3,3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,5	3,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,2	4,1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,8	1,8

multirresistencia) cuando se selecciona un tratamiento antibiótico.

Las tasas de resistencia han sufrido importantes variaciones con los años, por lo que el tratamiento empírico de la ITU requiere la constante actualización de la sensibilidad antibiótica de las principales bacterias causantes de la zona, país o institución donde trabajemos, en particular de *E. coli*, el principal uropatógeno. No debemos utilizar los datos procedentes de otros países ya que pueden ser diferentes. Como ejemplo citaremos Estados Unidos, donde la resistencia de *E. coli* a las quinolonas es excepcional y a cotrimoxazol alcanza el 10-20%; en nuestro país la resistencia a quinolonas y a cotrimoxazol es significativamente superior.

Estudios recientes internacionales de sensibilidad *in vitro* de *E. coli* causante de ITU no complicada han informado de una alta tasa de resistencia a amoxicilina, superior al 20% y en muchos casos al 50%, y resistencias variables al cotrimoxazol, en algunas zonas por encima del 20% y en otras por debajo. En general, las resistencias a fluoroquinolonas, cefalosporinas orales y amoxicilina/clavulánico están por debajo del 10%, aunque en el caso de las fluoroquinolonas, con tendencia a incrementarse con el paso de los años. Los menores porcentajes de resistencia se obtienen con fosfomicina y nitrofurantoina.

TABLA II.

Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de aislados de *E. coli* de ITU baja no complicada en mujeres en España (n = 515) y Europa-Brasil (n = 2.315) (estudio ARESC)

Antibiótico	% S España	% S Europa-Brasil
Ampicilina	35,3	45,1 ⁵
Amoxicilina-clavulánico	77,6 ¹	82,1 ^{3,5}
Cefuroxima	75,3 ²	82,5 ^{4,5}
Fosfomicina	97,2	98,1
Cotrimoxazol	66,2	70,5 ⁵
Nitrofurantoina	94,1	95,2
Ácido nalidixico	73,5	81,4 ⁵
Ciprofloxacino	88,1	91,8 ⁵

¹ 18,6% de cepas intermedias y 3,6% de cepas resistentes. ² 22,9% de cepas intermedias y 1,7% de cepas resistentes. ³ 14,1% de cepas intermedias y 3,8% de cepas resistentes. ⁴ 15,2% de cepas intermedias y 2,3% de cepas resistentes. ⁵ Diferencias estadísticamente significativas entre países ($p < 0,001$).

En la tabla II pueden observarse datos actuales de España y Europa-Brasil (estudio ARESC) de sensibilidad antibiótica de aislados de orina de *E. coli* de infecciones urinarias bajas no complicadas en mujeres. Como puede observarse, hay diferencias importantes de sensibilidad antimicrobiana entre España y el resto, y también entre los diferentes países. Estas diferencias también se han puesto de manifiesto en estudios de otros países. Gupta et al. encontraban una resistencia al cotrimoxazol del 10% en el este-norte de Estados Unidos, frente al 20% en el oeste y centro-norte.

En España, los resultados de estudios recientes indican una alta prevalencia (> 50%) de resistencia de *E. coli* a aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), lo que desaconseja su uso como tratamiento empírico. La tasa de resistencia a cotrimoxazol es también elevada, del 20-35%, por lo que en general debe obviarse como terapia empírica. Desde principios de la década de 1990 hemos asistido a un continuo aumento de la resistencia de los uropatógenos, y principalmente de *E. coli*, a las quinolonas. Actualmente, la tasa de resistencia de cepas de *E. coli* de

urocultivos a fluoroquinolonas oscila entre el 10-30%. La resistencia a ácido nalidíxico (26,1% en el estudio ARESC) implica resistencia de alto nivel (11,5%) y de bajo nivel (14,6%) a todas las fluoroquinolonas, y la resistencia de bajo nivel puede jugar un papel importante en la extensión de la resistencia.

Amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, cefixima y nitrofurantoina muestran una buena actividad *in vitro*, aunque en el caso de amoxicilina/clavulánico y cefuroxima, un tanto por ciento importante de los aislados presentan sensibilidad intermedia, quizá por problemas metodológicos.

Un antibiótico oral con excelente actividad *in vitro* es fosfomicina, de uso terapéutico específico limitado únicamente al tratamiento de las ITU bajas no complicadas, que no suele utilizarse en la alimentación animal ni en veterinaria; más del 97% de las cepas de *E. coli* que se aíslan actualmente de orina son sensibles.

Sin embargo, es muy probable que los datos aportados por algunos estudios estén sesgados, ya que los laboratorios de microbiología no reciben muchas muestras de orina de infecciones urinarias no complicadas (se tratan de forma empírica y en general evolucionan bien), pero sí reciben un tanto por ciento importante de muestras de orina de recurrencias y de infecciones complicadas, en las que se aíslan las bacterias más resistentes. Extrapolar datos de ITU complicada o de patógenos hospitalarios tiene sus limitaciones, se tiende a sobreestimar la resistencia.

Cuando los resultados del estudio realizado en España por Andreu et al. se analizan detalladamente, se objetiva que en algunos antibióticos la resistencia varía significativamente según el sexo y la edad. El 29,1% de los aislados de *E. coli* de varones eran resistentes a ciprofloxacino, frente al 20,8% de mujeres ($p < 0,01$). El 6,7% de los aislados de pacientes menores de 40 años eran resistentes a ciprofloxacino frente al 33,9% de los de mayores de 60 años ($p < 0,01$). Asimismo

había diferencias de sensibilidad entre regiones, por ejemplo, el 23% de los aislados de *E. coli* del País Vasco eran resistentes a cotrimoxazol frente al 37% de los de Andalucía; el 12% de los de País Vasco y Galicia eran resistentes a ciprofloxacino frente al 37% de la Comunidad Valenciana. En otro estudio realizado en la Urgencia de un Hospital español, donde se solicitaba urocultivo a toda sospecha de infección urinaria, se encontró que el porcentaje de resistencia de *E. coli* a norfloxacino y ciprofloxacino era del 14%, y a ácido nalidíxico, del 20,1%. Cuando se analizaban individualmente los episodios se observó que en las infecciones complicadas, la resistencia a las fluoroquinolonas era del 19,5% y al ácido nalidíxico del 25,6%, mientras que en las infecciones no complicadas era del 8,5% y el 14,6% respectivamente; estas diferencias eran estadísticamente significativas. Asimismo, había diferencias significativas de resistencia a las quinolonas según el sexo, la edad y el tratamiento previo.

En un estudio en mujeres con ITU no complicada confirmada por cultivo, se encontró que la resistencia a trimetoprim era mucho menos frecuente que la esperada de los datos globales de los urocultivos enviados al laboratorio, 14% versus 24-27%.

Por tanto, para una correcta interpretación de los datos globales de sensibilidad, es necesario tener en cuenta en cada paciente el tipo de ITU (no complicada vs. complicada), el sexo, la edad y la antibioterapia previa.

En los últimos años se ha constatado en España y otros países un aumento de las infecciones urinarias del medio extrahospitalario producidas por cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que por lo tanto condicionan resistencia a las cefalosporinas, entre ellas la cefuroxima y la cefixima. Los aislados con una BLEE suelen llevar asociada resistencia a otros grupos de antibióticos como quinolonas y/o cotrimoxazol y/o amino-

glucósidos, lo cual complica el escenario terapéutico.

En *Proteus mirabilis* la sensibilidad es superior al 90% a ciprofloxacino, fosfomicina, cefuroxima, cefixima y amoxicilina/clavulánico, y presenta unos datos mediocres a ampicilina y cotrimoxazol. Esta especie es intrínsecamente resistente a nitrofurantoína.

En *Klebsiella* la sensibilidad es superior al 90% a ciprofloxacino, fosfomicina, cefuroxima, cefixima, cotrimoxazol y amoxicilina/clavulánico. Es intrínsecamente resistente a ampicilina.

La gran mayoría de los enterococos son sensibles a ampicilina, amoxicilina y nitrofurantoína.

S. saprophyticus presenta una sensibilidad superior al 90% a ciprofloxacino, cefuroxima, nitrofurantoína y amoxicilina/clavulánico, y una resistencia intrínseca a fosfomicina.

En un estudio reciente se observó que, en infecciones no complicadas recurrentes en mujeres, si se detectaba *E. coli* previo resistente a ampicilina, trimetoprim o ciprofloxacino, el aislamiento de los siguientes 3 meses sería probablemente resistente, lo que desaconsejaba su uso. Si *E. coli* previo era sensible a nitrofurantoína, trimetoprim o ciprofloxacino lo probable es que el causante de reinfección entre los 3 meses y el año posterior fuese también sensible.

■ SIGNIFICADO CLÍNICO Y REPERCUSIONES DE LA RESISTENCIA

La desaparición de la bacteriuria está estrechamente relacionada con la sensibilidad del microorganismo a la concentración del antimicrobiano alcanzada en la orina.

En general, la resistencia complica la elección del tratamiento, provoca cambios en tratamientos empíricos y puede llevar a fallos terapéuticos. Se define de dos formas: una (resistencia microbológica), referida a la población bacteriana nor-

mal que existe antes de la exposición al antimicrobiano, y otra (resistencia clínica), en términos de fracaso/mala evolución de la infección si el paciente recibe ese antimicrobiano.

En ciertas infecciones, la resistencia del patógeno causante, determinada por el laboratorio, se correlaciona con una pobre o nula respuesta clínica. En ITU no complicada, el significado clínico de la resistencia es más difícil de precisar que en otras como bacteriemia o meningitis. En primer lugar habrá que tener en cuenta la historia natural de la infección. En 2-4 semanas se resuelven sin tratamiento el 25-50% de las cistitis agudas no complicadas. Por otra parte, los puntos de corte definidos por los organismos internacionales (CLSI, EUCAST y otros) se basan en los niveles séricos que alcanzan los antibióticos. Estos puntos de corte sirven a los laboratorios de Microbiología para clasificar una bacteria en sensible, intermedia o resistente a un determinado antibiótico. Muchos antimicrobianos se eliminan por vía renal y se concentran en orina, por lo que los niveles que hay allí son muy superiores a los séricos. A modo de ejemplo, con dosis de 250-500 mg de amoxicilina se obtienen a las 6 horas unos niveles en orina de 300-1.300 mg/L (el punto de corte de resistencia definido por el CLSI es >16 mg/L). Los niveles de trimetoprim en orina son 35 veces superiores a los niveles séricos.

El significado clínico dependerá del tipo de ITU que se quiera tratar; en casos de cistitis habrá que valorar los niveles urinarios (en muchos casos muy superiores a los séricos), y en casos de pielonefritis habrá que valorar además los niveles en tejido renal.

En la práctica clínica, una minoría de pacientes recibe antibióticos a los que el patógeno causante de la infección es resistente, lo que permite estudiar el impacto clínico de la resistencia, ya que no es ético ni moral hacerlo en estudios prospectivos. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado de dos fluoroquinolonas *versus*

cotrimoxazol, se observó que los aislados resistentes a cotrimoxazol se asociaban con menores porcentajes de erradicación bacteriológica y mayores porcentajes de fracaso clínico que los aislados sensibles.

Un estudio prospectivo de cohortes, realizado en mujeres con síntomas de ITU no complicadas tratadas empíricamente con trimetoprim, tenía como objetivo evaluar si las ITU producidas por una cepa resistente a trimetoprim evolucionaban peor que las producidas por una cepa sensible. Las variables consideradas y los resultados fueron los siguientes: a) duración de los síntomas: 7 días en los casos resistentes por 4 días de los sensibles ($p = 0,0002$); b) presencia de bacteriuria significativa durante el primer mes: 42% de los casos resistentes y 20% de los sensibles ($p < 0,04$); c) asistencia a consulta médica durante el primer mes por síntomas de ITU: 39% de los casos resistentes y 6% de los sensibles ($p < 0,0001$), y d) uso de otras pautas antibióticas en la primera semana: 36% de los casos resistentes y 4% de los sensibles ($p < 0,0001$). Encontraron que la respuesta clínica en pacientes con cepa resistente era similar a la descrita para los que reciben placebo, lo que en el caso del trimetoprim no es de extrañar, sus concentraciones en orina (75 mg/L) son muy inferiores a las CMI de este antibiótico en la mayoría de las cepas resistentes (> 512 mg/L).

En el estudio de Raz et al. en cistitis agudas no complicadas tratadas con cotrimoxazol, se obtuvo una cura clínica del 54% y una cura bacteriológica del 42% en aquéllas en que el aislado de *E. coli* era resistente al cotrimoxazol, y una cura clínica del 88% y una cura bacteriológica del 86% en aquéllas en que era sensible. Hay que tener en cuenta, que por la historia natural, en ambos grupos un 25-50% del total se resolverían espontáneamente.

En pielonefritis aguda no complicada la resistencia tiene más importancia. Talan et al. trataron 90 episodios con cotrimoxazol y obtu-

vieron una cura clínica del 35% y una cura bacteriológica del 50% en aquéllas en que el aislado de *E. coli* era resistente al cotrimoxazol, y una cura clínica del 92% y una cura bacteriológica del 96% en aquéllas en que era sensible ($p < 0,001$).

Por tanto, podríamos concluir que la resistencia en ITU no complicada tiene significado clínico (aunque no tanto como en otras infecciones sistémicas como bacteriemia), que depende de si se trata de cistitis o de pielonefritis, y que tiene un significado ecológico (las cepas resistentes seleccionadas serán las causantes potenciales de futuras infecciones).

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Sanz, M, Abad Bécquer MI. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120: 361-4.
2. Alós JI, Serrano MG, Gomez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:199-203.
3. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:4-9.
4. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130:481-6.
5. Baldassarre JS, Kaye D. Special problems of urinary tract infection in the elderly. *Med Clin North Am*. 1991;75: 375-390.

6. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:273-80.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing –EUCAST. EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values. <http://www.srga.org/Eucastwt/eucastdefinitions.htm>. Consultado en septiembre de 2012.
8. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:296-301.
9. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health*. 1990;80:331-3.
10. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103-e120.
11. 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;33:89-94.
12. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:75-80.
13. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996;335:468-74.
14. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22:91-9.
15. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med*. 2004;117:903-11.
16. Junquera S, Loza E, Baquero F. [Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from nosocomial versus community-acquired urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:197-201.
17. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:450-9.
18. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(suppl 2):7-16.
19. Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:222-6.
20. McCarty J, Richard G, Hucks W, et al. A randomised trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. *Am J Med*. 1999;106:292-9.
21. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, et al. Clinical relevance of laboratory reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1000-8.
22. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333-40.
23. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54:1164-78.
24. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 2008; 35:1-12.
25. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Grupo colaborador español del estudio ARESC. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:1-7.
26. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34: 1165-9.

27. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089-94.
28. Ronald A: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med*. 2002;113 (Suppl 1A):14S-19S.
29. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat*. 2011;169:1-38.
30. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. 2010; 184:564-9.
31. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med*. 2005; 142:20-7.
32. Shortliffe LM, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med*. 2002;113(Suppl 1A):55S-66S.
33. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005 875-905.
34. Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, et al: Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract infections. *N Engl J Med*. 1974;291:1159-1163.
35. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1150-8.
36. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283:1583-90.
37. Ti TY, Kumarasinghe G, Taylor MB, et al. What is true community-acquired urinary tract infection? Comparison of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22:242-5.
38. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value from antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of reinfection. *Br J Gen Pract* 2010;60:511-13.
39. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:468-75.

2 LA MICROBIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Marina de Cueto

*Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

■ INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la presencia y multiplicación de microorganismos en la vía urinaria con invasión de los tejidos y, generalmente, cursa con la presencia de un gran número de bacterias en orina (bacteriuria). Sin embargo, pueden encontrarse bacterias en orina sin que exista infección, por contaminación de la muestra con bacterias de la flora de la uretra distal, de los genitales externos, o por un tiempo de conservación excesivo antes del procesamiento; por ello, la sola presencia de bacterias en orina no puede considerarse como criterio diagnóstico de ITU. En la mayoría de las ITU aparecen leucocitos en orina (leucocituria o piuria) como respuesta inflamatoria a la invasión tisular por bacterias. La presencia de leucocitos en orina sí se considera un indicador fiable de ITU y su determinación ayuda a establecer el diagnóstico.

El diagnóstico de certeza de la infección del tracto urinario se realiza mediante cultivo de orina (urocultivo) que permite cuantificar el número de bacterias presentes en orina. Tradicionalmente se ha considerado que la presencia en orina de 100.000 o más bacterias/ml es indicativo de bacterias multiplicándose activamente

en el tracto urinario y, por tanto, recuentos bacterianos iguales o superiores a este umbral se han considerado como bacteriuria significativa indicativa de ITU, mientras que recuentos inferiores se han interpretado como contaminación de la muestra, con bacterias de la flora uretral o genital^(1,2).

Actualmente, el clásico número de 100.000 bacterias/ml no puede considerarse globalmente válido, y cifras muy inferiores (100-1.000 bacterias/ml) deben valorarse como bacteriuria significativa, indicativa de ITU, cuando proceden de muestras obtenidas adecuadamente y se acompañan de síntomas urinarios específicos y piuria⁽³⁻⁷⁾.

Aunque el cultivo de orina sigue siendo la técnica de referencia para el diagnóstico de ITU, se han desarrollado numerosas técnicas de diagnóstico rápido que permiten realizar en poco tiempo un diagnóstico presuntivo de ITU e instaurar tratamiento precozmente.

La fiabilidad del diagnóstico microbiológico depende en gran medida de las condiciones en que la orina haya sido recogida (encaminadas a evitar la contaminación con la flora uretral y vaginal), y de las condiciones de transporte y conservación hasta su procesamiento⁽⁷⁻⁹⁾.

■ TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Obtención de muestras para diagnóstico microbiológico

Las técnicas de obtención de muestras de orina, salvo la punción suprapúbica, no permiten excluir totalmente la contaminación con bacterias de la uretra distal, lo que puede dar lugar a interpretaciones equivocadas de los resultados. El problema diagnóstico que plantea la diferenciación entre contaminación e infección requiere el conocimiento de los métodos diagnósticos de laboratorio y de la respuesta del huésped a la infección.

La orina de micción media es la muestra más frecuentemente obtenida para diagnóstico microbiológico. Aunque su obtención es fácil, exige una recogida cuidadosa para evitar la contaminación, especialmente en mujeres. Tradicionalmente se ha recomendado el lavado del área genital antes de la obtención de la muestra⁽⁷⁻¹⁰⁾, sin embargo, diferentes estudios sugieren que el complicado procedimiento de obtención de muestras por micción media en mujeres, puede no ser absolutamente necesario y que el punto realmente importante es la obtención de la muestra sin que la orina tenga contacto con los genitales externos^(11,12). En hombres, es menos frecuente la contaminación y para una recogida correcta basta generalmente con retraer la piel del prepucio. Para reducir la contaminación de la muestra con bacterias de la flora uretral, la primera parte de la micción, más contaminada, debe descartarse recogiendo la micción media en un contenedor estéril⁽⁷⁻¹⁰⁾.

La concentración de bacterias es mayor en la primera orina de la mañana y aunque no es imprescindible, es el momento óptimo para obtener muestras para cultivo; también, en esta muestra la sensibilidad de la prueba de los nitritos es mayor^(3,7,9,10).

Antes de la obtención de la muestra es necesario informar adecuadamente al paciente del procedimiento a seguir, facilitándole instrucciones simples y precisas que permitan obtener una muestra de calidad que asegure resultados microbiológicos valorables.

La muestra de orina para cultivo puede también obtenerse directamente de la vejiga por sondaje vesical, evitando la posible contaminación con la flora uretral. Sin embargo, con el sondaje vesical es posible la introducción de microorganismos en la vejiga produciendo una ITU yatrogénica, y sólo se considera indicada cuando no es posible obtener muestra por micción media, como es el caso de pacientes inmovilizados, obesos, con alteraciones neurológicas, niños, etc.⁽¹³⁾. En pacientes con sondaje vesical permanente, la recogida de orina para cultivo se realiza aspirando con aguja y jeringa, a través del cono de la sonda, después de desinfectarlo con un antiséptico. Nunca debe obtenerse muestra de la bolsa colectora; tampoco, los sistemas de drenaje cerrados deben abrirse desconectando la sonda de la bolsa colectora para la recogida de la muestra, ya que ello convertiría el circuito en abierto, aumentando el riesgo de infección del tracto urinario⁽⁶⁻¹⁰⁾.

La punción-aspiración suprapúbica permite obtener orina directamente de la vejiga a través de la pared vesical y es la técnica de elección en pacientes en los que no es posible obtener orina libre de contaminantes. Resulta especialmente útil y fácil de realizar en niños y suele realizarse bajo control ecográfico. Estas muestras están exentas de contaminación y cualquier hallazgo microbiológico debe considerarse significativo^(6-9,14).

En niños pequeños sin control de esfínteres, es práctico el empleo de bolsas colectoras que se aplican con un adhesivo después de lavar el área perineal y genital. Sin embargo, es muy frecuente la contaminación y aún aplicándolas correctamente sólo se obtienen resultados valorables en el 50-60% de los casos. Para muchos

autores, los resultados del cultivo de muestras obtenidas con esta técnica sólo tiene valor para descartar ITU cuando el cultivo resulta negativo. Los cultivos positivos son de difícil interpretación y deben confirmarse con una nueva muestra obtenida por otro procedimiento, como sondaje vesical o punción suprapúbica^(6,7,9,15).

Una vez obtenida la muestra de orina, el transporte al laboratorio debe realizarse en el plazo de tiempo más breve posible ya que, después de dos horas a temperatura ambiente, la multiplicación de microorganismos en la muestra puede dar lugar a resultados microbiológicos erróneos. Si el transporte o procesamiento no pueden realizarse inmediatamente, es necesario refrigerar las muestras a 4°C lo cual permite su conservación durante unas 24 horas. Otra alternativa para evitar el sobrecrecimiento bacteriano en la muestra es el empleo de contenedores que contienen antisépticos débiles como el ácido bórico, aunque su uso puede inhibir algunos uropatógenos⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Cultivo cuantitativo (urocultivo)

El cultivo de orina se realiza para cuantificar el número de bacterias por mililitros y se expresa como unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml). Teóricamente, cada UFC en el cultivo representa una bacteria viable en la muestra; sin embargo, cuando las bacterias en orina existen como agregados (estafilococos) o como cadenas (estreptococos) el número de UFC es inferior al número real de bacterias en la muestra^(3,6-10).

La técnica de cultivo cuantitativo más utilizada es la siembra con asa calibrada, que permite depositar sobre la superficie del medio de cultivo un volumen determinado de orina. En general, se suelen emplear asas de 0,001 ml o 0,01 ml, de forma que se puede cuantificar bacteriurias entre 100–1.000 UFC/ml y más de 100.000 UFC/ml. Actualmente, se utilizan asas calibradas de plástico desechables que obtienen un volumen fijo de muestra. Sin embargo, la

forma en que se introduce el asa en el contenedor para obtener la muestra puede originar diferencias importantes, de hasta el 100%, en el volumen de muestra examinado⁽⁷⁻⁹⁾.

Si se sigue una correcta técnica de siembra y el volumen obtenido con el asa es homogéneamente distribuido en la superficie del medio de cultivo, el recuento de colonias sigue la aproximación normal de la distribución de Poisson, y así, en un recuento de 100 colonias, utilizando un asa de 0,001 ml, la cifra real es de $100 + 20 \times 1.000 \text{ UFC/ml}$ ($p = 0,05$)⁽⁷⁻⁹⁾.

Derivados de esta técnica se han desarrollado diferentes métodos de cultivo semicuantitativo de los que el más empleado es el método del *Dip-Slide*. Este método representa una alternativa útil al cultivo clásico cuando no hay un fácil acceso al laboratorio. El método consiste en una lengüeta de plástico recubierta por un medio de cultivo, que se introduce directamente en la orina. Una vez sumergida, se coloca nuevamente en su envase y se envía al laboratorio. El recuento de colonias se realiza por comparación con un estándar. La ventaja de este método es que puede ser realizado por el paciente, comenzando la incubación durante el transporte, evitando el deterioro de la muestra cuando el procesamiento se demora. La sensibilidad y especificidad de esta técnica, comparada con el urocultivo convencional es del 70% y del 94%, respectivamente^(16,17).

Medios de cultivo

Los medios de cultivo para orina deben permitir el crecimiento de la mayoría de los uropatógenos.

Tradicionalmente se ha recomendado el empleo de dos medios de cultivo, un medio selectivo y diferencial, como agar McConkey o eosina azul de metileno (EMB), que permiten el crecimiento de *Enterobacteriaceae* y bacilos Gram negativo no fermentadores, y un medio de agar sangre para Gram positivo y levaduras.

Como único medio de cultivo puede emplearse el agar CLED (cistina-lactosa deficiente en electrolitos), un medio diferencial no selectivo, que permite el crecimiento de bacterias gram-negativas, grampositivas y levaduras, inhibiendo el fenómeno de *swarming* de *Proteus spp.*^(6-9,18).

En los últimos años, muchos laboratorios han introducido medios de cultivo que incorporan sustratos cromogénicos y permiten la identificación directa de los microorganismos en el medio. En presencia de enzimas específicas, los sustratos son modificados y los cromógenos colorean específicamente las colonias. Estos medios permiten realizar la identificación directa de los uropatógenos más frecuentes, sin necesidad de realizar pruebas bioquímicas adicionales, facilitando además enormemente la detección de cultivos polimicrobianos, que se traduce en un menor número de cultivos con resultados falsamente positivos^(19,20).

Ante diagnósticos concretos o grupos individuales de pacientes, por ejemplo, gestantes, deben incluirse además, medios de cultivo específicos, como medio Granada o agar sangre con colistina-nalidixico para el aislamiento de *Streptococcus agalactiae*. La presencia de *S. agalactiae* en muestras de orina de gestantes siempre debe ser valorada ya que, aún formando parte de un cultivo polimicrobiano, es indicativa de un alto grado de colonización vaginal que representa un factor de riesgo de infección neonatal⁽²¹⁾.

Como técnica de cultivo, resulta práctico utilizar la mitad del medio de cultivo para recuento cuantitativo y la otra mitad para aislamiento, que permite comprobar si el cultivo es polimicrobiano y efectuar pruebas de identificación y sensibilidad a partir de las colonias aisladas.

La decisión de cómo debe ser procesada una muestra depende del procedimiento de obtención y las características del paciente^(3,5,7,10). Esta información, que debe ser facilitada al laboratorio por los clínicos, en muchas ocasiones no se recibe, lo que influye en que el procesamiento de

las muestras no sea óptimo y en la calidad del resultado.

Métodos rápidos de diagnóstico indirecto

Durante las últimas décadas se han desarrollado numerosas pruebas para la detección de bacteriuria y /o piuria que permiten realizar de forma rápida un diagnóstico presuntivo de ITU. Las más empleadas son las técnicas microscópicas, enzimáticas, bioluminiscencia y citometría, y algunas han sido adaptadas a sistemas automáticos de screening para selección de orinas positivas para cultivo. Estas técnicas han sido ampliamente evaluadas y la mayoría presentan una buena correlación con el cultivo cuando se usan como referencia bacteriurias iguales o superiores a 105 UFC/ml. Con recuentos bacterianos menores, los resultados son en general menos favorables^(18,22,23).

Métodos microscópicos

Aunque el diagnóstico de ITU se establece demostrando por cultivo la existencia de bacteriuria significativa, la existencia de leucocituria o piuria es un buen indicador de ITU. El examen microscópico permite, además, la observación de cilindros leucocitarios sugerentes de afectación renal y de células escamosas vaginales, que indican contaminación de la muestra e invalidan los resultados del cultivo.

La cuantificación de leucocitos en orina se realiza generalmente mediante recuento en cámara cuentaglobulos, determinando leucocitos/mm³ (L/mm³), o tras centrifugación, determinando leucocitos/campo (L/c) en el sedimento urinario. Esta última técnica, aunque muy utilizada, está sujeta a numerosos errores y se correlaciona mal con la técnica de referencia (tasa de excreción de leucocitos) y con el número de L/mm³; aparte de su pobre estandarización y por ello baja reproducibilidad, se suele realizar en laboratorios de urgencias, en orina recogida sin ninguna precaución que evite la contamina-

ción y en mujeres, es frecuente la aparición de falsas leucociturias debidas a la contaminación de la muestra con secreción vaginal.

Como límite normal se establece la presencia de 10 L/mm³ que groseramente se corresponde con 5 L/c en el sedimento urinario^(5-10,24,25).

Aunque la existencia de piuria es un buen indicador de ITU, su presencia debe valorarse siempre en relación a la situación clínica del paciente y a otros hallazgos de laboratorio.

El examen microscópico de preparaciones de orina teñidas mediante tinción de Gram, para observar la presencia de bacterias en la muestra, es un método simple, rápido, barato y fiable para identificar muestras de orina con recuentos bacterianos iguales o superiores a 10⁵ UFC/ml^(7,9,10).

En el examen, mediante tinción de Gram, de una gota (0,01 mL) de orina sin centrifugar con objetivo de inmersión de 100 aumentos, la visión de al menos un microorganismo por campo señala una concentración de bacterias en la orina mayor o igual a 10⁵ UFC/mL, con una sensibilidad próxima al 90%. Sin embargo, las muestras con bajos recuentos en el cultivo (inferiores a 10⁵ UFC/mL) no son detectadas con este método^(23,26). El examen individual de cada muestra por esta técnica lleva demasiado tiempo y resulta impracticable como método de rutina, sin embargo, debe estar disponible para casos seleccionados que requieran un examen rápido de orina. Así, la tinción de Gram puede ser muy útil para establecer tratamiento empírico en sepsis de origen urinario. Otras técnicas de tinción, como azul de metileno o naranja de acridina, no presentan ventajas sobre la tinción de Gram.

Métodos químicos

Estos métodos permiten la detección de bacteriuria y/o piuria. Se basan en reacciones químicas que el microorganismo produce frente a sustratos propios de la orina, o bien frente a sustratos específicos adicionados que cambian de

color por acción de enzimas que poseen las bacterias presentes en orina.

Las pruebas enzimáticas más frecuentemente utilizadas para detección de bacteriuria o piuria se comercializan en tiras reactivas (*Dip-sticks*) e incluyen la detección de nitritos (prueba de Griess), que es una medida indirecta de la presencia de bacterias en orina, y esterasa leucocitaria, que determina la presencia de piuria.

La prueba se realiza introduciendo la tira reactiva en la orina y extrayéndola rápidamente para evitar la dilución de los reactivos; el tiempo de lectura es inferior a los 2 minutos y la reacción debe leerse con la tira en posición horizontal comparando el cambio de color con una tabla de colores de referencia; para grandes cantidades de muestras se dispone de procesadores de lectura automáticos.

Las pruebas enzimáticas son fáciles de realizar, rápidas y baratas; sin embargo, presentan una sensibilidad muy variable dependiendo del tipo de población estudiada, en general inferior al 80%. Los resultados obtenidos en distintos trabajos de evaluación de estas técnicas son muy discordantes debido a lo heterogéneo de los grupos de pacientes incluidos en cada serie. En general, se obtienen mejores resultados valorando conjuntamente los dos parámetros⁽²⁷⁻²⁹⁾.

■ Reducción de nitratos: prueba de Griess

Las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* producen una enzima denominada nitrato reductasa, que transforma los nitratos en nitritos. La reacción en medio ácido proporciona un compuesto de color rojo (arilhidracina). El cambio a color rojo se interpreta como una prueba positiva. La presencia de nitritos es altamente específica de bacteriuria (95-98%) con un valor predictivo positivo del 94%, pero su sensibilidad es baja (< 80%). Además, la prueba requiere orina de primera hora de la mañana, ya que al menos son necesarias cuatro horas de permanencia de la orina en la vejiga

para obtener niveles detectables. Aunque, un resultado negativo no permite excluir ITU, en general, un resultado positivo permite realizar un diagnóstico rápido y fiable de ITU.

■ Esterasa leucocitaria

Esta prueba detecta leucocituria o piuria de manera indirecta. En este caso, la tira reactiva está impregnada con un éster del ácido indoxil carboxílico, que la esterasa transforma en indoxilo, y produce un color azul-violeta. Tiene la capacidad de detectar leucocitos intactos y lisados. En general, presenta baja sensibilidad y especificidad, y bajo valor predictivo positivo, aunque su valor predictivo negativo es alto.

Los factores que contribuyen a la baja sensibilidad de estas pruebas incluyen: baja concentración de nitratos en orina (por bajos recuentos bacterianos); ITU por bacterias que no reducen los nitratos (*Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, levaduras, etc.); pH bajo (< 6); ausencia de leucocituria como sucede en la bacteriuria asintomática del embarazo; presencia de sustancias que interfieren con la reacción, e interpretaciones erróneas de la lectura. Leucociturias falsamente positivas pueden deberse a la presencia de *Trichomonas vaginalis*, grandes cantidades de ácido ascórbico, conservantes como el ácido bórico, ciertos fármacos (nitrofurantoina, gentamicina, imipenem, meropenem, ácido clavulánico) y concentraciones elevadas de albúmina^(7-10,26-29).

■ Detección simultánea de nitritos y esterasa leucocitaria

Las evaluaciones sobre la capacidad de ambas pruebas en simultáneo para detectar una infección del tracto urinario, presentan resultados muy variables por la poca homogeneidad de los estudios. En general, al mejorar el valor predictivo negativo, el resultado negativo de las dos pruebas permite excluir ITU con mayor fiabilidad⁽⁶⁾.

■ Bioluminiscencia

Se fundamenta en que el ATP bacteriano en presencia del sistema enzimático luciferin-luciferasa produce emisión de luz, proporcional a la cantidad de ATP presente y por tanto, en relación con la concentración bacteriana. Presenta la ventaja de la rapidez y buena sensibilidad. Sin embargo, la instrumentación es cara y no permite realizar la extracción exclusiva del ATP de origen bacteriano, leucocitos y otras células que también lo tienen pueden originar resultados falsos positivos^(30,31).

Métodos físicos

■ Citometría de flujo

Tiene la capacidad de detectar microorganismos en orina independientemente de su número y viabilidad. El problema radica en la interferencia que producen ciertas sustancias presentes en la orina, por lo que no se recomienda su empleo en orinas con gran turbidez o hematurias. Otra limitación de la técnica es determinar el punto de corte de positividad óptimo, que resulta variable en función del tipo de población estudiada y el sistema empleado. El punto de corte de 50 bacterias/ μ l es el recomendado por la mayoría de los autores, con este cutoff la sensibilidad y especificidad de esta técnica, aplicada al cribado de orinas para selección de muestras positivas, es del 80-90% y 70-80%, respectivamente^(32,33).

Métodos automatizados

Los diferentes sistemas automatizados disponibles para screening de ITU detectan bacteriuria y/o piuria por diferentes métodos, y la mayoría de los laboratorios de microbiología utilizan alguno de estos sistemas para descartar orinas negativas. La sensibilidad y especificidad de cada sistema, aunque variables, resultan generalmente aceptables pero su coste es elevado^(23,30-33). Aunque permiten descartar un gran número de muestras negativas, no permiten descartar las muestras

TABLA I.

Características más importantes de las principales pruebas de diagnóstico indirecto de ITU

Pruebas de diagnóstico indirecto	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Rapidez	Coste	Falsos positivos	Falsos negativos
Tinción de Gram	Baja	Alta (90-95)	Sí	Bajo		Recuentos < 10 ⁶ UFC/ml
Reducción de nitratos	Baja (<40-70)	Alta (90-97)	Sí	Bajo	Fármacos que colorean orina Contaminación flora saprófita Errores de interpretación	Recuentos bacterianos bajos Bacterias que no sintetizan la enzima Diuréticos Orina diluida
Esterasa leucocitaria	Baja (<40-70)	Baja (60-70)	Sí	Bajo	<i>Trichomonas vaginalis</i> Presencia ácido ascórbico, detergentes o conservantes Antibióticos Procesos inflamatorios	Recuento leucocitario bajo Inmunodepresión Bacteriuria asintomática
Reducción de nitratos + Esterasa leucocitaria	Baja (50-70)	Alta (90)	Sí	Bajo		
Bioluminiscencia	Alta (90)	Baja (70-80)	Sí	Alto	ATP de origen no bacteriano Contaminación flora saprófita	
Citometría de flujo	Alta (90)	Baja (70-80)	Sí	Alto	Detritus celulares Contaminación flora saprófita	Puntos de corte de positividad elevados

contaminadas y entretienen el procesamiento, ya que obligan a conservar todas las muestras refrigeradas y recuperar las positivas cuando se dispone del resultado del screening para realizar el cultivo convencional. Por ello, antes de su implantación en un laboratorio debe ser evaluada su potencial utilidad.

En opinión de algunos expertos, la técnica de cultivo con asa calibrada puede resultar más rápida, barata y fácil de realizar que cualquiera de las técnicas automatizadas de detección disponibles⁽²³⁾.

En la tabla I se presentan las características más relevantes de las pruebas de diagnóstico indirecto de ITU.

INDICACIONES DEL UROCULTIVO

Actualmente no se recomienda la realización sistemática de urocultivo en mujeres con

ITU comunitaria no complicada, ya que su etiología y los patrones de sensibilidad a antibióticos, de los uropatógenos más frecuentes, son predecibles. Por el contrario, en las ITU complicadas y en las de adquisición nosocomial, el espectro etiológico es muy amplio y muchos de los patógenos causales son resistentes a antibióticos, por lo que para administrar un tratamiento adecuado se requiere realizar cultivo y antibiograma.

Las principales indicaciones para la práctica de un urocultivo se pueden resumir en los siguientes apartados fundamentales^(7,10,34,35).

Diagnóstico de bacteriuria asintomática en pacientes con factores de riesgo

El diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática está indicado únicamente en gestantes durante el primer trimestre de gestación y en pacientes que van a ser sometidos

TABLA II.

Criterios de interpretación del resultado del urocultivo

Tipo de muestra y paciente	Resultado significativo (UFC/mL)	Resultado probablemente no significativo	Datos adicionales
Micción media, mujer sintomática	≥ 100 UFC/mL (habitualmente, ≥ 100.000); Piuria	Cultivo polimicrobiano Flora saprófita	Si se encuentran varias especies bacterianas se recomienda repetir
Micción media, mujer con pielonefritis	≥ 100.000 UFC/mL Piuria	Cultivo polimicrobiano Flora saprófita	Presencia de cilindros leucocitarios
Micción media Bacteriuria asintomática	≥ de 100.000 UFC/mL* Presencia o ausencia de piuria	< 100.000 UFC/mL o varios uropatógenos	Repetir urocultivo en caso de resultado no concluyente
Micción media, varón sintomático	≥ 1.000 UFC/mL Piuria	< 1.000 UFC/ml Cultivo polimicrobiano	Presencia de cilindros leucocitarios en pielonefritis. Hemocultivos pueden ser positivos
Orina obtenida por catéter en paciente sintomático	≥ 100 UFC/mL Piuria	< 100 UFC/mL Ausencia de piuria	
Paciente con catéter permanente	≥1.000 UFC/mL Puede haber varios tipos de bacterias	Paciente asintomático	No realizar urocultivo en pacientes asintomáticos

*Se requieren dos urocultivos con recuentos ≥ 100.000 UFC/mL del mismo uropatógeno, o una prueba de nitritos positiva en el segundo urocultivo.

a cirugía urológica. Aunque se ha recomendado también en otros grupos de pacientes como neutropénicos o pacientes con trasplante renal, de momento, no existe evidencia suficiente que demuestre la utilidad del diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática en estos pacientes⁽³⁵⁾.

Está contraindicado el diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática de pacientes sin factores de riesgo, como son los pacientes de la tercera edad y los pacientes sondados⁽³⁵⁾.

Infecciones recurrentes

Debidas a recidivas por persistencia del uropatógeno o a reinfecciones por patógenos diferentes^(7,9,34).

ITU complicadas

ITU en pacientes con patología de base (diabetes, inmunodepresión, insuficiencia renal, etc.) o anomalías funcionales o estructurales del tracto urinario, ITU altas, ITU en varones e ITU durante el embarazo^(7,9,34).

ITU nosocomiales^(7,9)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El número de bacterias que deben encontrarse en orina para considerar una bacteriuria significativa, indicativa de ITU, difiere según la edad y sexo del paciente, técnica de recogida empleada (micción media, sondaje vesical, aspiración suprapúbica, etc.) y el microorganismo implicado, y un criterio numérico rígido no puede aplicarse por igual a todas las muestras⁽¹⁻⁴⁾.

Cada muestra debe ser evaluada individualmente considerando junto al recuento bacteriano, el tipo de paciente, la sintomatología y la existencia de leucocituria, teniendo en cuenta que algunos procesos, como la bacteriuria asintomática del embarazo, pueden cursar sin leucocituria (Tabla II).

La definición de bacteriuria significativa propuesta por Kass como 100.000 o más UFC/ml sigue siendo válida para los grupos de pacientes para los que se definió inicialmente:

mujeres con pielonefritis aguda y mujeres asintomáticas. La bacteriuria asintomática debe ser confirmada con un segundo urocultivo o con una prueba de nitritos positiva en la segunda muestra^(2,35). Recuentos menores en pacientes asintomáticas representan contaminación en la mayoría de los casos y no deben valorarse^(1,2).

Recuentos iguales o superiores a 10^2 UFC/ml deben considerarse significativos en mujeres con síntomas urinarios sugestivos de cistitis. Utilizando este criterio, la sensibilidad del cultivo es del 95% vs 51% cuando se valoran recuentos de 10^5 UFC/ml, con una especificidad ligeramente más baja, 85% vs 99%. La evidencia que sugiere que estos recuentos bajos traducen una ITU se ha conseguido demostrando el mismo patógeno en muestras obtenidas por punción suprapúbica, presencia de piuria, persistencia de la sintomatología en pacientes no tratadas y respuesta clínica y bacteriológica tras tratamiento antibiótico. Numerosos estudios sugieren que estas bacteriurias con recuentos bajos pueden representar el inicio de una ITU y sin tratamiento, en muchos casos, se alcanzan en pocos días bacteriurias mucho más elevadas, superiores a 10^5 UFC/ml^(4,6,7,9,10,34).

En varones sintomáticos, donde la contaminación de la muestra es poco probable, bacteriurias de 10^3 UFC/ml se consideran significativas^(4,6,7,9,10).

Para muestras obtenidas a través de catéter vesical se han propuesto un amplio rango de recuentos bacterianos (10^2 – 10^5 UFC/ml), como criterio de bacteriuria significativa. Diversos estudios realizados a principios de los años noventa demostraron, en pacientes con bajos recuentos bacterianos (10^2 – 10^4 UFC/ml) en muestras obtenidas a través de catéter, un incremento significativo del número de bacterias en orina (hasta alcanzar más de 10^5 UFC/ml), al cabo de 1 a 3 días, lo que confirmó que estas bajas bacteriurias son significativas en este grupo de pacientes^(6,7,9,10).

La orina obtenida directamente de la vejiga mediante aspiración se considera libre de contaminantes y cualquier recuento bacteriano en estas muestras se considera significativo. Aunque realmente es posible la contaminación de la muestra por bacterias de la flora uretral, por reflujo de orina en el momento de la aspiración, esta técnica se considera la técnica de referencia para el diagnóstico microbiológico de ITU^(3-10,34).

No se ha definido el recuento bacteriano indicativo de bacteriuria significativa después de realizar tratamiento antibiótico. Aunque no existen datos que permitan adoptar una conducta en estos casos, parece razonable considerar significativas bacteriurias iguales o superiores a las detectadas antes del tratamiento, siempre que se trate del mismo aislamiento⁽³⁾.

La bacteriuria polimicrobiana, sólo en el 5% de los casos traduce una verdadera ITU; salvo en portadores de catéter permanente o infecciones complicadas que la justifiquen, suelen representar contaminación de la muestra y antes de dar como válido un cultivo polimicrobiano deben conocerse las características del paciente y comprobarse con el estudio de otra muestra^(3,6,9,10).

Los resultados falsos positivos del urocultivo se deben, generalmente, a una técnica de obtención inadecuada con contaminación de la muestra, excesivo tiempo de conservación desde la obtención hasta el procesamiento, y conservación o transporte inadecuados. Los resultados falsos negativos son frecuentemente debidos al empleo previo de antibióticos y, más excepcionalmente, se trata de infecciones por microorganismos de difícil crecimiento, existencia de una uropatía obstructiva o muestras muy diluidas.

En mujeres sexualmente activas que presentan disuria y piuria con urocultivo negativo debe sospecharse un síndrome uretral agudo debido a uretritis o vaginitis, por lo que debe excluirse infección por *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida spp* y *Trichomonas vaginalis*.

También, en pacientes con piuria y urocultivo reiteradamente negativo (piuria estéril) debe excluirse infección por micobacterias. La detección de micobacterias en muestra de orina requiere tres muestras de primera orina de la mañana obtenidas durante 3 días consecutivos. Las muestras no deben recogerse en contenedores con conservante y se requiere un volumen mínimo de 20 ml por muestra.

En cada centro, microbiólogos y clínicos deben consensuar criterios de petición e interpretación del urocultivo que permitan realizar un procesamiento adecuado de las muestras y una correcta valoración de los resultados.

■ ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS

Actualmente no se recomienda la realización de urocultivo en mujeres con ITU no complicada⁽³⁴⁾. Por el contrario, el espectro etiológico de las ITU complicadas y las de adquisición nosocomial es mucho más amplio, y muchos de los agentes causales son resistentes a los antibióticos, por lo que el tratamiento debe establecerse según antibiograma. De igual forma, ante infecciones recurrentes y bacteriuria asintomática en pacientes de riesgo, debe realizarse siempre estudio de sensibilidad de los uropatógenos aislados⁽³⁵⁾.

El método de difusión con disco (Kirby-Bauer) es un método cualitativo muy bien estandarizado que permite total flexibilidad en la elección de los antibióticos estudiados⁽³⁶⁾. Aunque su coste es bajo y la técnica es de fácil realización, la lectura e interpretación de resultados lleva demasiado tiempo, especialmente si se procesan un gran número de muestras. Actualmente, se encuentran disponibles sistemas de lectura digital que permiten la lectura e interpretación de esta técnica mediante ordenador.

En la mayoría de los laboratorios clínicos, se utilizan sistemas automatizados o semiautoma-

tizados que permiten obtener resultados de identificación y sensibilidad en el día. Estos sistemas utilizan paneles con antibióticos deshidratados o liofilizados y por métodos modificados de microdilución permiten obtener la CMI. En la mayoría de los casos, el programa informático (sistema experto) transforma las CMI obtenidas en categorías clínicas en función de la identificación⁽³⁶⁾.

El incremento, tanto en las tasas de resistencia como en la diversidad de los mecanismos que las determinan, ha hecho necesario incluir en los estudios de sensibilidad un mayor número de antimicrobianos, tanto de interés clínico como otros antibióticos necesarios para una lectura interpretada del antibiograma, que permitan inferir los posibles mecanismos de resistencia, detectar nuevos fenotipos o patógenos con bajo nivel de resistencia.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Int Med.* 1957;100:709-714.
2. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Trans Assoc Am Phys.* 1959;72:257-264.
3. Hooton TM. The epidemiology of urinary tract infection and the concept of significant bacteriuria. *Infection.* 1990;Suppl.2: S40-S43.
4. Kunin CM, VanArsdale L, Hua T. A reassessment of the importance of "low count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med.* 1993;119:454-460.
5. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993;329:1328-1334.
6. Kunin CM. An overview of urinary tract infections. In Kunin CM. Ed. *Urinary tract infection. Detection, prevention and management.* 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:2-21.
7. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de la infección del tracto urinario. Procedi-

- mientos en Microbiología Clínica SEIMC. 2010. Disponible en: www.seimc.org/protocolos/microbiologia/.
8. Baron EJ, Thomson RB. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (Eds). *Manual of Clinical Microbiology* 10th ed. Washington D.C. American Society for Microbiology. 2011;1:228-271.
 9. Pezlo M, York MK, Church DL. Urine cultures. In Garcia LS (ed), *Clinical Microbiology Procedures Handbook* 3th ed. Washington DC. American Society for Microbiology. 2010;(1):3.12.1- 3.12.31
 10. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds) *Principles and practice of infectious diseases* 7th ed. Philadelphia PA. Churchill Livingstone. 2010;(1): 957-985.
 11. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Evaluation of urine sampling techniques: bacterial contamination of samples from women students. *Br J Gen Pract.* 1992;42: 241-243.
 12. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med.* 2000 Sep 11;160(16): 2537-40.
 13. Cheng YW, Wong SN Diagnosing symptomatic urinary tract infections in infants by catheter urine culture. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(8):437-440.
 14. Jodal U. Suprapubic aspiration of urine in the diagnosis of urinary tract infection in infants. *Acta Paediatr.* 2002;91(5):497-498.
 15. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health.* 2002;20(1):22-24.
 16. Morandi PA, Mauris A, Deom A, Rohner P. External quality control results of urine dip-slide devices. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3):235-241.
 17. Palmqvist E, Aspevall O, Burman E, Nordin G, Svahn A, Forsum U. Difficulties for primary health care staff in interpreting bacterial findings on a device for simplified urinary culture. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(4):312-6.
 18. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):20-28.
 19. Aspevall O, Osterman B, Dittmer R, Sten L, Lindback E, Forsum U. Performance of four chromogenic urine culture media after one or two days of incubation compared with reference media. *J Clin Microbiol.* 2002;40 (4):1500-1503.
 20. Chang JC, Chien MI, Chein HM, Yan JJ, Wu JJ. Comparison of CPS ID3 and chromagar orientation chromogenic agars with standard biplate technique for culture of clinical urine samples. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41:422-427.
 21. Tamayo J, Gomez-Garces JL, Alos JI. Evaluation of Granada agar plate for detection of *Streptococcus agalactiae* in urine specimens from pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(8):3834-3836.
 22. Nys S, van Merode T, Bartelds AI, Stobbering EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic test versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5): 955-958.
 23. Church D, Gregson D. Screening urine samples for significant bacteriuria in the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Newsletter.* 2004;26(23):179-183.
 24. Lin DS, Huang FY, Chiu NC, Koa HA, Hung HY, Hsu CH, Hsieh WS, Yang DI Comparison of hemocytometer leukocyte counts and standard urinalyses for predicting urinary tract infections in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(3):223-227.
 25. Hiraoka M, Hida Y, Mori Y, Tsukahara H, Ohshima Y, Yoshida H, Mayumi M. Quantitative unspun-urine microscopy as a quick, reliable examination for bacteriuria. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(2):125-132.
 26. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1076-1079.
 27. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* 2004; 4:4.
 28. Ramlakhan SL, Burke DP, Goldman RS. Dipstick urinalysis for the emergency department evaluation of urinary tract infections in infants aged less than 2 years. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(4):221-4.
 29. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dips-

- tick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Pediatr.* 2010;99(4):581-584.
30. Semeniuk H, Noonan J, Gill H, Church D. Evaluation of the Coral UTI Screen system for rapid automated screening of significant bacteriuria in a regional centralized laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44:7-10.
 31. Velasco D, Gil E, Garcia P, Guerrero A. Eficacia de dos métodos semiautomáticos para detección de bacteriuria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(1):22-24.
 32. Pieretti B, Brunati P, Pini B, Colzani C, Congedo P, Rocchi M, Terramocci R. Diagnosis of bacteriuria and leucocyturia by automated flor cytometry compared with urine culture. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):3990-3996.
 33. Muñoz-Algarra M, Martínez-Ruiz R, Orden-Martínez B. Evaluación del sistema automatizado UF-1000i en el diagnóstico de infección urinaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.05.017>.
 34. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. 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-e120.
 35. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643-654.
 36. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement M100-S22 National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne 2012.
-

3

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Antònia Andreu Domingo

Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebrón. Profesora Titular de Microbiología y Parasitología. Universitat Autònoma. Barcelona.

■ INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles, mientras que la uretra distal está colonizada por flora cutánea y vaginal: corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc., pudiendo en ocasiones y de forma transitoria, albergar a otros bacilos Gram negativo.

La producción de una infección urinaria en una mujer sana es un hecho complejo. Se inicia cuando un microorganismo potencialmente patógeno, desde el intestino, o más excepcionalmente desde la vagina (como resultado de una inoculación directa durante la actividad sexual), coloniza la mucosa periuretral y asciende a través de la uretra hasta la vejiga, y en algunos casos a través del uréter hasta la pelvis renal. Las circunstancias bajo las que esto último ocurre no están claras, ya que la pielonefritis es rara en mujeres con cistitis no tratada y en hombres y mujeres con bacteriuria asintomática no tratada. Se ha demostrado que en los días previos a un episodio de IU, aumenta sustancialmente la prevalencia de colonización periutretal y la bacteriuria por *E. coli*, así como la piuria, y que al menos en el 90% de episodios de IU, la cepa de *E. coli* productora de la misma se encuentra también en la flora fecal.

Las bacterias que alcanzan vejiga o pelvis renal, tienden a ser eliminadas por el flujo uri-

nario. También colaboran en su eliminación las propiedades antibacterianas de la orina (principalmente la osmolaridad, la concentración de urea, de ácidos orgánicos y el pH), la presencia de citoquinas y de IgA secretora y los escasos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Contribuyen también ciertas glicoproteínas como la Tamm-Horsfall (THP), producida por las células tubulares del asa ascendente de Henle y secretada a la orina, que a concentraciones $\geq 30 \mu\text{g/mL}$ inhibe la adherencia bacteriana al uroepitelio. Si dichas bacterias en vejiga o pelvis renal no pueden ser eliminadas por estos mecanismos, se inicia su adhesión al uroepitelio y la posterior infección, dependiendo del equilibrio entre el potencial virulento de dichas bacterias, su capacidad para evadir los mecanismos defensivos del huésped, lesionar o invadir las células y tejidos del huésped y estimular la respuesta inflamatoria. El tamaño del inóculo inicial, la presencia de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario y ciertos factores genéticos, aumentan el riesgo de producir dicha infección.

Así pues, la mayoría de episodios de infección urinaria se producen por vía ascendente, a partir de microorganismos provenientes del colon, mientras que una minoría posee una etiología exógena, estando producidos por microorganismos ambientales con frecuencia introducidos en las vías urinarias durante su manipulación. La

Figura 1.

Principales factores de riesgo asociados a IU, en mujeres.

**FACTORES BIOLÓGICOS,
DE COMPORTAMIENTO/
AMBIENTALES**

- Coito
- Diafragma/espermicida
- Espermicida
- Antibioticoterapia previa
- Pérdida de estrógenos
- Incontinencia
- Cistocele
- Residuo postmiccional
- Estado mental alterado

FACTORES GENÉTICOS

- Estatus no secretor
- Grupo sanguíneo P1 y Lewis
- Expresión de CXCR1
- Polimorfismos de los TLR

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

- Deficiencias inmunológicas
- Diabetes

**ALTERACIONES ANATÓMICAS/
FUNCIONALES DEL TRACTO URINARIO**

- Cirugía urogenital
- Cateterización vesical
- Sonda vesical permanente
- Litiasis
- Obstrucción
- Embarazo

ALTERACIÓN DE LA FLORA VAGINAL

pielonefritis de origen hematógeno es extremadamente rara, está producida sobre todo por *Staphylococcus aureus* y levaduras y se da en pacientes graves.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA

Una proporción importante de IU ocurren en personas sin anomalías de su tracto urinario, son las denominadas infecciones no complicadas, en contraste con las infecciones complicadas que implican alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario o presencia de cuerpos extraños, constituyéndose en factores predisponentes de infección.

Los factores de riesgo asociados a la infección no complicada del tracto urinario son cambiantes y dependen fundamentalmente de la edad, de los hábitos de conducta, de las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario y de ciertos factores genéticos (Fig. 1). Estudios caso-control han demostrado que no existe asociación significativa entre infección del tracto urinario y vaciado vesical pre o postcoital, aumento de la ingesta líquida diaria, micción

frecuente, retención de la micción, hábitos de limpieza de los genitales, uso de tampones vaginales, práctica de duchas vaginales, utilización de bañeras o tipo de ropa interior.

En el intervalo de edad comprendido entre los 15 y los 50 años, los principales factores son el coito, nueva pareja sexual en el año previo, uso de espermicidas, antibioticoterapia previa, IU previas, antecedentes de IU en la infancia e historia de IU en mujeres familiares en primer grado. Algunos autores han sugerido que en mujeres jóvenes, las diferencias anatómicas en la distancia entre la uretra y el ano podrían ser un factor de riesgo, y en cambio no lo serían ni la longitud de la uretra ni el volumen del residuo postmiccional. El coito, en estas edades, es el principal factor de riesgo de IU, ya que facilita tanto la colonización periuretral por *E. coli* como el ascenso del mismo desde la periuretra hasta la vejiga. Muchas mujeres nunca experimentan una infección urinaria hasta que comienzan su actividad sexual. El inicio de la actividad sexual incrementa el riesgo de padecer una IU en 3,5 veces, posteriormente según la frecuencia de su práctica se dispara desde 0 (no coitos en 7 días) a 2,6 (3 coitos en 7 días) y a 9 veces (7 coitos en 7 días). El uso de espermicidas (frecuentemente

se trata de los espermicidas que recubren los condones masculinos y los diafragmas femeninos) y la antibioticoterapia alteran el hábitat vaginal, disminuyendo los lactobacilos y aumentando la colonización vaginal y periuretral por *E. coli*, lo que favorece la IU. Existen evidencias epidemiológicas que sugieren que los *E. coli* productores de IU pueden ser transmitidos entre parejas sexuales y que esta transmisión es dos veces más frecuente si *E. coli* posee fimbrias P o si las parejas mantienen sexo oral.

Sugiere una predisposición genética a la infección urinaria la estrecha relación observada en algunas pacientes, entre historia de IU en una o más de sus parientes femeninas en primer grado y su riesgo aumentado de padecer cistitis o pielonefritis recurrente, así como también el marcado cluster de pielonefritis aguda entre los parientes de niños que padecen pielonefritis. Se ha demostrado que el riesgo de IU en una mujer que combina una historia familiar de IU y factores de riesgo de comportamiento como coitos frecuentes, es considerablemente más alto que si estuviera expuesta exclusivamente a una sola categoría de factores de riesgo.

Las células de los epitelios vaginal y bucal de las mujeres con IU recurrentes demuestran *in vitro* más adherencia bacteriana que las células de las mujeres que nunca han experimentado infecciones urinarias. Ello sugiere que la composición de las superficies, celulares de estas dos poblaciones es diferente y que estas diferencias probablemente están determinadas genéticamente.

Existe controversia sobre si el fenotipo no secretor de los grupos sanguíneos ABH es o no es factor de riesgo para las IU. Stapleton et al. pusieron de manifiesto que las células epiteliales de las mujeres no secretoras (aquellas que poseen antígenos H, A o B en sus hemáties, pero ni los sintetizan en sus células epiteliales ni los excretan) expresan dos únicos globósidos: sialosil-galglobósido (SGG) y disialosil-galglobósido

(DSGG), que no son expresados por las mujeres secretoras y que actúan como receptores de *E. coli* uropatógenos. El gen secretor, Se, codifica una glicosiltransferasa que transfiere un residuo fucosa, resultando antígenos de grupo sanguíneo detectables en las células epiteliales incluidas las del uroepitelio y en las secreciones incluidas la vaginal, de la población con fenotipo secretor. Por tanto, el fenotipo no secretor, genéticamente determina que la mucosa urinaria sea más susceptible a la adherencia de las enterobacterias. Diversos estudios demostraron que las mujeres con fenotipo no secretor padecían IU recurrentes con una frecuencia significativamente mayor que la de las mujeres secretoras. Sin embargo, posteriormente, Schoeles et al. observan que el fenotipo no secretor no constituye un factor de riesgo en población joven (en la cual las prácticas sexuales y contraceptivas continúan siendo los factores de riesgo más importantes); sin embargo, en mujeres mayores podría emerger como un factor relativamente más importante. Los grupos sanguíneos P1 y Lewis fueron también implicados como factores de riesgo para las IU, aunque últimamente han perdido valor. Por otro lado, la expresión de CXCR1, receptor de la IL-8, es significativamente menor en niños con pielonefritis de repetición y en sus familiares que en niños de la misma edad sin esta patología; se han identificado dos polimorfismos del gen que codifica CXCR1 que pueden predisponer a la pielonefritis ya que desarmar a los neutrófilos.

Entre los 50 y los 70 años, en mujeres postmenopáusicas sanas no portadoras de catéteres urinarios, los factores predisponentes comprenden la depleción estrogénica, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, el estatus no secretor y la historia de IU en el periodo premenopáusico. En este grupo de edad, la disminución o ausencia de estrógenos juega claramente un importante papel en su predisposición a la adquisición

de IU, ya que aumenta el pH vaginal y altera su ecosistema disminuyendo la población de *Lactobacillus* y aumentando la de *E. coli*. El mecanismo mediante el cual los estrógenos y el pH afectan la adherencia y colonización de la mucosa vaginal es bastante desconocido. La receptividad de las células del epitelio vaginal a los uropatógenos varía significativamente a lo largo del ciclo menstrual, siendo más intensa en los primeros días del ciclo y disminuyendo en la fase de ovulación, sugiriendo que las fluctuaciones estrogénicas hormonales pueden modificar la receptividad de las células vaginales y la patogenia de la IU. Raz et al., en un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas aquejadas de IU recurrentes, demostraron que la administración de estradiol disminuía de manera significativa el número de episodios de infección y la población vaginal de enterobacterias a la vez que aumentaba la de *Lactobacillus*, concluyendo que la estrogenización de la mucosa vaginal promueve el restablecimiento de la flora vaginal normal.

A partir de los 70 años, la incontinencia urinaria, la sonda permanente, la cirugía urogenital, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos constituyen los principales factores predisponentes de IU. En mujeres ancianas ingresadas en instituciones sanitarias, el principal factor de riesgo es el sondaje vesical y el estado funcional de su aparato urinario. A medida que este último se deteriora, el riesgo de padecer una IU aumenta, con independencia de la presencia o ausencia de sonda vesical.

En varones menores de 50 años, la IU puede ocurrir asociada a falta de circuncisión, infección por HIV, relaciones sexuales con mujeres con IU por *E. coli* y coito anal sobretodo en homosexuales. En los restantes casos, la IU debería ser considerada indicadora de una anomalía urológica subyacente, sobretodo si se acompaña de fiebre y hematuria. Una infección recurrente, con recurrencias en cortos intervalos de tiempo y por

la misma cepa, sugiere un foco bacteriano, siendo el más frecuente la prostatitis crónica. En varones mayores de esta edad, los principales factores de riesgo los constituyen cualquier impedimento al flujo de la orina (cálculo, hipertrofia prostática, tumor, etc.), la sonda permanente, la cirugía urológica, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos.

En niños menores de 5 años, la pielonefritis puede producir cicatrices renales, y, en el 20-30%, hipertensión e insuficiencia renal crónica. Un tercio de los niños con pielonefritis tienen un reflujo vesicoureteral subyacente; cuanto mayor es el grado de reflujo, mayor es el riesgo de padecer pielonefritis de repetición y por tanto, de insuficiencia renal.

En resumen, la susceptibilidad a la infección del tracto urinario depende en gran medida del equilibrio entre la virulencia de la bacteria infectante y la magnitud de las deficiencias en la defensa del huésped. Las infecciones complicadas se asocian a anomalías anatómicas, funcionales o metabólicas del tracto urinario que incapacitan las defensas naturales y pueden conducir a una destrucción importante del tejido renal. Las infecciones no complicadas se asocian a alteraciones más sutiles, gobernadas por factores genéticos, biológicos, de conducta o ambientales, los cuales promueven el acceso de los uropatógenos al tracto urinario y la colonización/infección del mismo.

■ INTERACCIONES *ESCHERICHIA COLI*-HUÉSPED EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA

Respuesta innata precoz desencadenada por la entrada y unión de los uropatógenos al uroepitelio

La respuesta del huésped a la IU incluye una primera línea defensiva parcialmente menciona-

da previamente, que implica producción de citoquinas y de péptidos antimicrobianos denominados defensinas, como la α y β -defensinas y la catelicidina, además de la afluencia de polimorfonucleares, apoptosis y exfoliación de las células del huésped. El uroepitelio contribuye a la esterilidad del tracto urinario excretando proteínas como la Tamm-Horsfall, que bloquea la adhesión bacteriana, y la lipocalina y la lactoferrina, que limitan la presencia de hierro libre en el tracto urinario.

A pesar de todo ello, algunos uropatógenos son capaces de evadir esta primera línea defensiva y colonizar el uroepitelio. Esta colonización se produce mediante la adhesión de las distintas fimbrias que posee el uropatógeno infectante a sus receptores específicos localizados en la membrana de las células del epitelio urinario. Simultáneamente, el uropatógeno es reconocido por los receptores *Toll-like* (TLR). Los TLR son proteínas situadas en la membrana de las células eucariotas del huésped, que actúan como receptores reconocedores de patógenos asociados a patrones moleculares (PAMP). Este reconocimiento desencadena la cascada de respuesta inmunitaria innata. La fijación de las PAMP en los TLR implica la activación de factores de transcripción (NF- κ B, AP-1, IRF3 y IRF7, entre otros) los cuales regulan múltiples genes, entre ellos algunos que codifican importantes citoquinas proinflamatorias, por lo que se activa la producción de tumor necrosis factor (TNF), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 y interferón tipo 1 (α y β).

Cada tejido corporal puede expresar uno o más TLR, siendo el TLR4 el más importante en las células epiteliales del tracto urinario. El lipopolisacárido (LPS) contenido en la membrana externa de la pared de los bacilos Gram negativo uropatógenos se fija al TLR4, lo que desencadena la respuesta inmunológica. En el desencadenamiento de esta respuesta, el LPS actuaría en conjunción con las fimbrias tipo 1 y las fimbrias P

después de adherirse a sus receptores del uroepitelio (como se verá en el siguiente apartado). Otros TLR, como el TLR5 que reconoce a la flagelina y el TLR11, están también involucrados en la defensa del huésped contra los uropatógenos.

Se ha demostrado que los ratones con una mutación en el dominio TIR del TLR4 se defieren peor de la IU experimental, y que los ratones *tlr4*^{-/-} tienen en su vejiga una carga bacteriana significativamente más alta que los ratones salvajes. Ciertos polimorfismos de los TLR pueden modificar la susceptibilidad a la IU. Así, se han asociado ciertos polimorfismos de los TLR4 y TLR2 con un aumento de susceptibilidad a las IU en niños, a los polimorfismos TLR1-G180ST y TLR4-A896G con protección frente a la pielonefritis y a las IU recurrentes en adultos respectivamente y al polimorfismo TLR5-C1174T con susceptibilidad aumentada a las IU recurrentes en adultos.

Invasión de las células del huésped y supervivencia intracelular de los *E. coli* uropatógenos

Estudios experimentales han demostrado que *E. coli* es capaz de invadir las células epiteliales vesicales, replicándose en el interior de las mismas y creando lo que se ha denominado "comunidades bacterianas intracelulares" (IBC) también denominados "biofilms" o "pods". Estos IBC consisten en bacterias agregadas bañadas en una matriz rica en polisacáridos y rodeadas por una envoltura de uroplactina. La señal para la internalización de los *E. coli* y la posterior formación de IBC sería la adhesión de las fimbrias tipo 1. Estos IBC pueden constituir un reservorio para los *E. coli* productores de las IU recurrentes, ya que su etapa final se caracteriza por las bacterias fluyendo al exterior de las células vesicales en forma de largos filamentos. Existe evidencia de la formación de IBC en IU humanas y se han observado IBC y bacterias filamentosas en la orina de mujeres aquejadas de cistitis.

ESCHERICHIA COLI UROPATÓGENO O UPEC

E. coli uropatógeno (UPEC), el patógeno que produce más del 80% de las IU no complicadas constituyen un subgrupo específico de entre los *E. coli* patogénicos extraintestinales (ExPEC), con potencial para realzar su virulencia en el aparato urinario.

La filogenia y la virulencia de un microorganismo condicionan en gran medida su potencial para establecer una infección. No todas las cepas de *E. coli* poseen la misma capacidad para infectar el aparato urinario. En *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos a los que se denominan A, B1, B2 y D. Las cepas comensales derivan en su mayoría de los grupos A y B1, y poseen muy pocos factores de virulencia. Estas cepas constituyen el núcleo de la flora fecal, están adaptadas a una pacífica convivencia con el huésped, no producen enfermedad intestinal y sólo causan infección extraintestinal cuando existen factores favorecedores. Las cepas ExPEC, entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D, y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia. Las infecciones que producen pueden afectar a casi todos los órganos y localizaciones anatómicas, excepto el tracto intestinal. Los *E. coli* del grupo B2 producen el 69% de las cistitis, el 67% de las pielonefritis y el 72% de las sepsis urinarias. Estos ExPEC uropatógenos son tanto más virulentos cuanto más factores de virulencia concurren en ellos.

Los genes que codifican los factores de virulencia se encuentran en el cromosoma bacteriano agrupados en fragmentos de ADN muy particulares denominados "islas de patogenicidad" o PAI. Estas PAI poseen un gran tamaño (entre 20-200 kb) y un contenido G+C y un *codon usage* distinto al resto del ADN de la bacteria. Se trata de piezas genéticas con estructura en forma de mosaico, lo que sugiere que han sido generadas en un

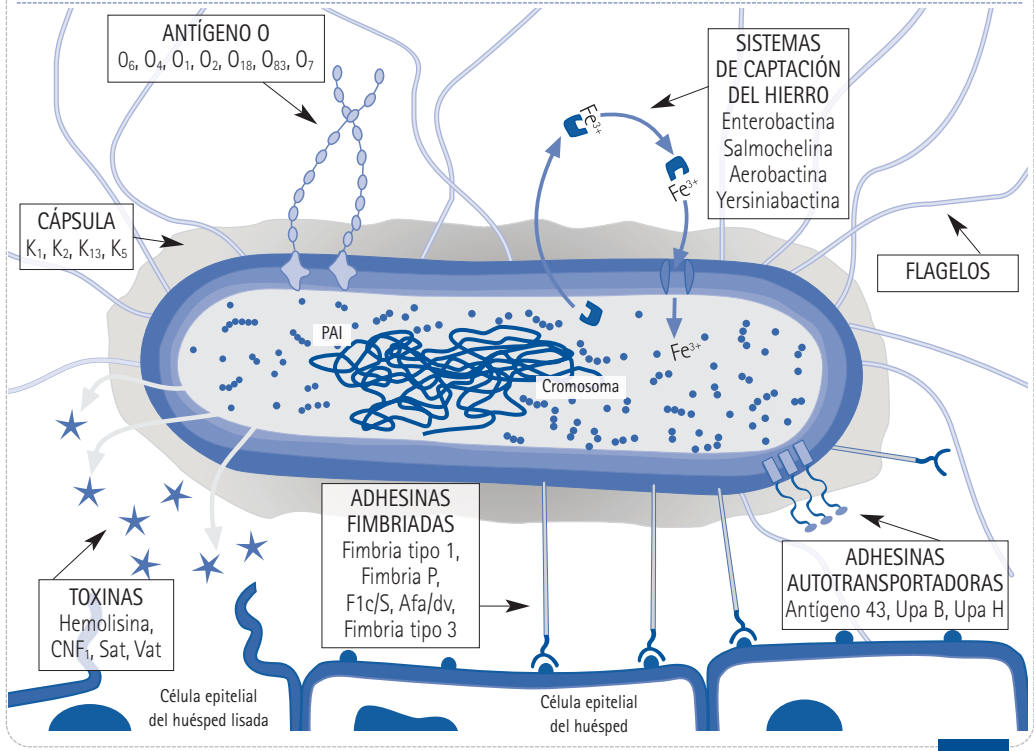
proceso secuencial, que con el tiempo experimentan mutaciones que homogenizan su código genético con el general de la bacteria, pierden fragmentos no favorables y se confunden con el genoma propio de la bacteria, en un proceso denominado de maduración genética. El mecanismo de movilidad de las PAI es poco conocido, se postula que se comportan como transposones conjugativos, lo que permite, en condiciones de presión selectiva, la difusión a otras bacterias de los genes de virulencia que contienen. En *E. coli* se han descrito 9 PAI, cada una codificando distintos factores, aunque algunos pueden coincidir en más de una PAI. Una misma cepa de *E. coli* puede albergar diversas PAI. El 91% de los *E. coli* productores de IU contienen PAI, con una media de tres PAI por cepa infectante, siendo la PAI IV536 la más frecuente, seguida de PAI ICFT073. Así mismo, los *E. coli* del grupo filogenético B2 son los que contienen más PAI, con una media de 3,9, en contraste con una media de 0,9 para los *E. coli* del grupo D, de 0,4 para los del grupo A y de 0,3 para los del B1.

Los principales factores de virulencia de *E. coli* descritos hasta el momento se detallan en la figura 2. Se pueden subdividir en adhesinas, toxinas, sistemas de captación de hierro y mecanismos evasores de las defensas del huésped. Algunos autores han implicado a los flagelos como un factor que contribuye a la virulencia.

Indudablemente, la adherencia al epitelio urinario es una etapa crítica en el establecimiento de la infección. La adherencia permite a los uropatógenos resistir las fuerzas hidrodinámicas del flujo de la orina y desencadenar en el huésped y en la bacteria la señal que resulta en inflamación y colonización respectivamente. En *E. coli*, la mayoría de estructuras adherentes son fimbrias proteicas que se unen a receptores específicos situados en las membranas de las células epiteliales del huésped. Una misma cepa puede contener simultáneamente varias adhesinas. La fimbria tipo 1 es la más universal, pues la poseen

Figura 2.

Principales factores de virulencia de los UPEC.

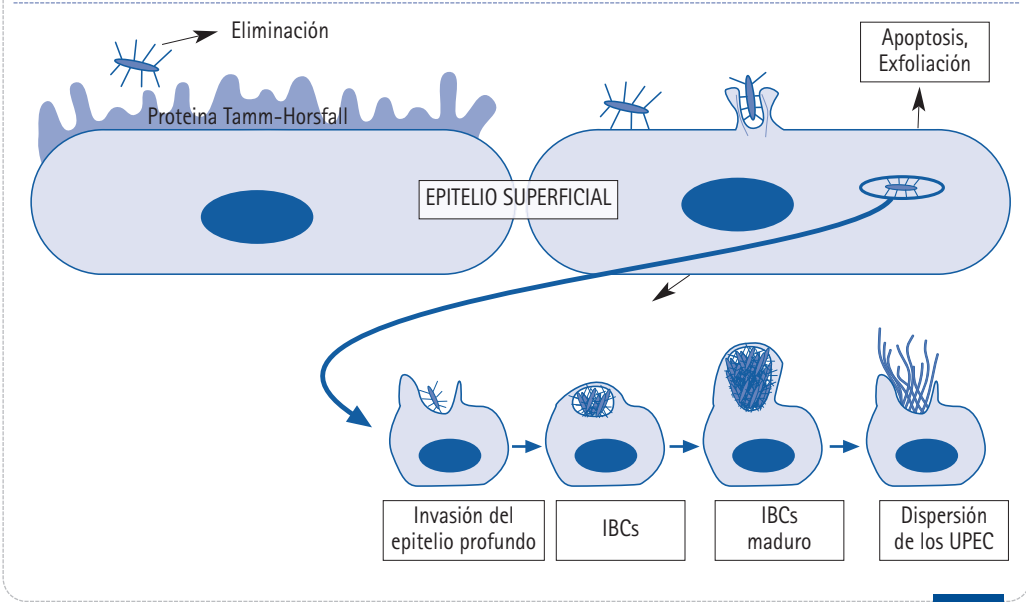


casi la totalidad de las cepas de *E. coli* y de los restantes miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. En su biosíntesis, expresión y función intervienen 8 genes. Su receptor es la α -D-manosa, presente en las membranas de la mayoría de las células del huésped. En las vías urinarias se une además a la proteína Tamm-Horsfall, unión que actúa como un mecanismo de defensa inespecífico ya que evita la unión de la fimbria tipo 1 y de las restantes fimbrias de *E. coli* al epitelio subyacente. Por ello, esta unión de la fimbria tipo 1 a la proteína Tamm-Horsfall favorece la eliminación del *E. coli*. Estudios experimentales demostraron que cuando la capa formada por la proteína Tamm-Horsfall se daña, quedan adheridos al epitelio gran número de *E. coli*, proceso que podría explicar la evolución a brotes observado en las IU de repetición.

La fimbria tipo 1 es fundamental en la patogénesis de la infección, ya que en el modelo animal facilita la colonización, induce la respuesta defensiva del huésped, y promueve la formación de IBCs y la invasión de las células del huésped (Fig. 3). Fim H, la adhesina presente en el extremo distal de la fimbria tipo 1, se une e interacciona con proteínas α -D-manosiladas como las uroplactinas (especialmente uroplactina Ia y la Ib) abundantes en las membranas de las células epiteliales de la vejiga. Esta unión parece ser la señal para activar la cascada defensiva del huésped que incluye la muerte programada y exfoliación de las células superficiales del epitelio vesical, como parte de la respuesta defensiva innata y la activación de los mediadores de respuesta inflamatoria, principalmente interleuquinas y TNF. Algunos de estos *E. coli* evaden estos mecanismos defensivos y continúan inva-

Figura 3.

Efectos patógenos desencadenados por la fimbria tipo 1.



diendo las células vesicales de capas más profundas donde forman los IBC antes mencionados.

Las fimbrias P se asocian a pielonefritis aguda. Presentan tres variantes moleculares (I, II y III) que son codificadas por los correspondientes alelos (papG alelo I, papG alelo II, papG alelo III) y se unen a receptores distintos. Probablemente las tres variantes ejercen misiones patogénicas distintas, siendo la variante II de especial importancia en la producción de pielonefritis. Ello se debe a que su receptor constituido por glicoesfingolípido α -D-galactopiranosil-(1-4)- β -D-galactopiranosido, se encuentra en vagina, vejiga, uréteres y túbulos renales, lo que facilita la ascensión de los *E. coli* con fimbrias P a la pelvis renal.

Las fimbrias F1C se parecen a la fimbria tipo 1 en su organización genética, pero su receptor es un galactosilceramide presente en las células epiteliales vesicales y renales, así como un globotriaosilceramide presente exclusivamente en el riñón. Otras fimbrias que han sido estudiadas en los uro-

patógenos incluyen a la fimbria S cuyo receptor son los ácidos siálic glicolípidos o glicoproteínas, la fimbria Afa/Dr que se adhiere al *factor decay-accelerating*, al colágeno IV y al *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules*, la fimbria F9, fimbria tipo 3 y fimbria Auf.

Otra clase de adhesinas, estrechamente relacionadas con los *E. coli* uropatógenos, son las proteínas autotransportadoras (AT). Estas proteínas representan el mayor grupo de proteínas tipo V segregadas por las bacterias. Los UPEC pueden contener múltiples genes diferentes codificadores de AT. Las proteínas AT de los *E. coli* uropatógenos despliegan diversas funciones, incluyendo adhesión, agregación, formación de IBCs y citotoxicidad. En el animal de experimentación, las proteínas autotransportadoras Ag43, UpaB y UpaH contribuyen a la colonización de la vejiga del ratón y la expresión de Ag43 se asocia a la formación intracelular de IBCs o biofilm.

Los UPEC también secretan toxinas que dañan las células epiteliales del huésped. Apro-

ximadamente el 50% producen α -hemolisina y su expresión se asocia fuertemente con IU sintomática. La secreción de α -hemolisina causa lisis celular, como consecuencia de la misma se produce una liberación de nutrientes y otros factores de crecimiento como el hierro, que son utilizados por la bacteria infectante.

CNF-1 (*cytotoxic necrotizing factor 1*) es otra toxina que es segregada por un tercio de los UPEC. Mediante la desanimación de la glutamina actúa activando el *GTP-binding proteins*, de la familia Rho, resultando la interrupción del normal funcionamiento de las células eucariotas. Las toxinas Sat y Vat son también producidas por los *E. coli* uropatógenos. Sat induce efectos citopáticos en las células vesicales y renales, y Vat también induce efectos citopáticos en las células epiteliales.

El hierro es vital para el crecimiento bacteriano y existe en poca cantidad en el tracto urinario, por lo que los sistemas de captación del mismo son importantes para los UPEC. Un método eficiente para captar hierro es mediante la producción y excreción de sideróforos, que poseen más afinidad por unirse al hierro que las proteínas específicas del huésped. En *E. coli* se han identificado cuatro sideróforos distintos: enterobactina, salmochelina, yersiniabactina y aerobactina, que pueden ser codificados y expresados simultáneamente en diferentes combinaciones.

Continuamente se describen nuevos factores de virulencia en *E. coli*, pero su repertorio completo está aún por determinar. Hasta el momento no se ha descrito ningún factor de virulencia específico que capacite a un *E. coli* para causar una infección en un sitio anatómico determinado (p. ej., IU o meningitis). Mas bien, los ExPEC tienden a acumular diversos factores virulentos, lo que les dota de múltiples perfiles y sugiere la existencia de varias alternativas para causar infección en una determinada localización. Por todo ello, el término UPEC se refiere a cepas con habilidad para causar IU, ya que acumulan factores de virulencia que se observan con frecuen-

cia en cepas productoras de infección en esta localización, pero estas mismas cepas pueden también causar infecciones en localizaciones extraintestinales no urinarias.

En general, las cepas productoras de IU no son clonales, si se entiende por clonalidad el que pertenezcan a un mismo serotipo, posean idénticos factores de virulencia y la misma impronta genética cuando se estudia su DNA. Sin embargo, se han descrito brotes de IU producidos por *E. coli* pertenecientes a un mismo clon. Así, en Londres, en 1987-1988, *E. coli* O15:K52:H1, derivado del grupo filogenético D y resistente a las fluoroquinolonas, fue causa de un brote de cistitis, pielonefritis y septicemias adquiridas en la comunidad; este mismo clon se describió en Barcelona en el año 2000. En Estados Unidos, en el año 2001, se describe un clon denominado *E. coli* grupo clonal A (CGA), que también pertenece al grupo filogenético D y a los serogrupos O77 y O11 y posee varios factores virulentos, como cápsula grupo 2, fimbria P, aerobactina y yersiniabactina. CGA es resistente al cotrimoxazol y en la actualidad con frecuencia también a las fluoroquinolonas y se ha diseminado por todo el mundo. Otro ejemplo más reciente lo constituye el clon *E. coli* O25b:H4-ST131, asociado a la producción de CTX-M-15 y con frecuencia resistente también a las fluoroquinolonas; *E. coli* ST131 deriva del filogrupo B2 y posee como factores de virulencia fimbrias tipo 1, toxina Sat, aerobactina y malX marcador de una isla de patogenicidad, estando exento de fimbrias P y S. Este *E. coli* ST131 es productor de IU y bacteriemias tanto en pacientes comunitarios como institucionalizados, y en los últimos 5 años se ha publicado su diseminación global.

■ FLORA FECAL. DINÁMICA DE LAS POBLACIONES DE ESCHERICHIA COLI

Dado que la gran mayoría de episodios de IU están producidos por microorganismos que pro-

vienen del colon, la flora fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la IU. En las heces de personas sanas coexisten una media de tres clones distintos de *E. coli*, con un rango de 1 a 9. Predominan los *E. coli* de los grupos filogenéticos A y D, seguidos por el B1 y el B2. Sin embargo, el 36% de mujeres sanas albergan al menos un clon B2, el cual suele comportarse como clon dominante y exhibe un gran potencial virulento.

En aproximadamente el 90% de mujeres con IU no complicada producida por *E. coli*, el clon urinario está presente en la flora fecal ya sea solo o acompañado de otros clones. En las heces de mujeres con infección urinaria, la prevalencia de las distintas poblaciones de *E. coli* es distinta a la de las mujeres sanas, predominando el grupo A, seguido del B2, D y B1, pero lo más llamativo es que la proporción de mujeres que albergan un clon B2 se incrementa hasta un 71%, asociándose a abundancia, dominancia, pauciclinalidad y gran virulencia. Todo ello sugiere que la colonización fecal por *E. coli* B2 puede promover la abundancia del mismo y la pauciclinalidad, y ello contribuir a las posteriores etapas de la patogénesis de la IU.

Aproximadamente un 20% de mujeres jóvenes que presentan un primer episodio de cistitis, padecerán infecciones recurrentes. La mayoría de estas recurrencias están producidas por la misma cepa de *E. coli*, pero hay que considerarlas reinfecciones ya que entre episodios el cultivo de la orina es repetidamente negativo. Entre episodios, el reservorio de esta cepa podría ser, como se ha dicho, los "IBCs", "biofilms" o "pods" localizados en el interior de las células superficiales de la vejiga, o bien el intestino como demostraron Ruso et al., al comprobar mediante estudios de impronta genética (RFLP) que en el 92% de las mujeres con IU de repetición la cepa re infectante se encontraba en heces en los periodos libres de IU.

■ PAPEL PROTECTOR DE LACTOBACILLUS FRENTE A LA INFECCIÓN URINARIA

Todas las situaciones en las que existe una alteración de la flora vaginal normal consistente en una disminución de la población de *Lactobacillus* y un aumento de la colonización por *E. coli* y otros uropatógenos (menopausia, vaginosis bacteriana, utilización del espermicida nonoxinol-9 u otros, antibioticoterapia, etc.), se relacionan con un aumento de la frecuencia de IU. Ello enfatiza el importante papel que *Lactobacillus* juega como árbitro del ecosistema vaginal y en la prevención de la IU.

A pesar de que es ampliamente conocido que *Lactobacillus* es el microorganismo predominante en la vagina premenopáusica (10^7 - 10^8 UFC/g de flujo), ni la composición ni la dinámica de sus diversas poblaciones está bien caracterizada. Parece que la mayoría de mujeres albergan en la vagina a una sola especie de *Lactobacillus* en un momento dado. De las 35 especies existentes, las halladas con más frecuencia son *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus jensenii*.

Lactobacillus protege a la vagina frente a la colonización por uropatógenos fundamentalmente porque interfiere la adherencia de los mismos al epitelio vaginal al bloquear sus receptores por mecanismos de exclusión o desplazamiento, y porque inhibe la multiplicación de estos uropatógenos mediante la producción y excreción de H_2O_2 , ácido láctico y bacteriocinas. Se ha demostrado que no todas las cepas de *Lactobacillus* expresan estas propiedades con la misma intensidad, sino que existen enormes diferencias entre especies e incluso entre cepas de una misma especie. Así, solo un 10% de las cepas estudiadas por Andreu et al. se adhieren de forma potente a las células del epitelio vaginal. Además, una misma cepa de *Lactobacillus* puede exhibir diferentes capacidades bloqueantes frente a distintos uropatógenos. Más aun, la

actividad inhibitoria y el espectro de los uropatógenos inhibidos varía enormemente entre las distintas cepas de lactobacilos, sugiriendo que *Lactobacillus* produce diversas sustancias inhibitorias. En resumen, algunos lactobacilos se adhieren ávidamente a las células del epitelio vaginal, otros bloquean eficientemente la adherencia al mismo de los uropatógenos y otros inhiben su crecimiento, siendo estas propiedades independientes y acumulativas en una determinada cepa. Además, una misma cepa de *Lactobacillus* puede exhibir diferentes capacidades bloqueantes e inhibitoras frente a distintos uropatógenos.

Otro mecanismo con el que *Lactobacillus* podría prevenir la infección, ha sido descrito más recientemente y consiste en una inmunomodulación. Se ha comprobado que las células vesicales coestimuladas por ciertas cepas de *Lactobacillus* y *E. coli* muestran un aumento de la expresión de TLR4, lo que da lugar a un aumento de la activación de la proteína NF-kappaB y el subsiguiente incremento de la secreción de TNF, amplificando así la respuesta inmune.

De todo lo anterior se puede deducir la importancia de caracterizar a las cepas de *Lactobacillus* previamente a su utilización como probióticos en aplicaciones clínicas, a fin de que estos sean eficaces.

El uso de probióticos para la prevención de la IU y para restablecer la ecología vaginal está ganando aceptación como una alternativa a la terapia antibiótica convencional, pero hasta hoy han sido realizados muy pocos ensayos clínicos con cepas bien caracterizadas. En una revisión de la literatura se identifican cinco ensayos randomizados con *Lactobacillus* para prevenir la IU recurrente y solo en dos de ellos se demuestra una reducción significativa de la tasa de recurrencias. El primero es el publicado por Reid et al., que utilizando o bien supositorios vaginales que contienen *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentans* B-54 ($\geq 1,0 \times 10^9$ CFU por supositorio) o factor de

crecimiento de *Lactobacillus* (LGF) durante 12 meses, demostraron una reducción de las IU recurrentes del 73%, con ambos productos. El segundo es el publicado por Stapleton et al. que en un estudio a doble ciego utilizando óvulos vaginales de *L. crispatus* CTV-05 durante 10 semanas versus placebo, demostraron una reducción de la tasa de IU recurrente en un 50% de mujeres. Es más, en el grupo de *L. crispatus* CTV-05 las mujeres en las que se consiguió un alto nivel de colonización vaginal por dicho lactobacilo (85%) mostraron una reducción significativa del número de recurrencias comparado con las mujeres en las que no se consiguió esta colonización.

■ INFECCIONES URINARIAS EN EL PACIENTE SONDADO

El sondaje vesical permanente constituye el factor predisponente más importante de la IU nosocomial, ya que perturba los mecanismos defensivos del huésped y facilita el acceso de los uropatógenos a la vejiga.

En el paciente sondado, los microorganismos pueden entrar en el aparato urinario durante la inserción de la sonda, lo que ocurre en el 1% de personas sanas y en el 30% de ancianos, o mientras el paciente esta sondado. El sondaje además de facilitar la entrada al tracto urinario de los microorganismos procedentes de la piel, recto y periuretra del propio paciente o de la bolsa colectora de la orina, impide el vaciado completo de la vejiga e implica su frecuente manipulación, durante la cual pueden depositarse microorganismos presentes en las manos del personal que lo manipula.

Aproximadamente dos tercios (79% de cocos Gram positivo y 54% de bacilos Gram negativo) de los uropatógenos ascienden por vía extratransluminal, entre la sonda y la mucosa uretral, y un tercio por vía intraluminal. La vía extratra-

luminal parece más frecuente en mujeres y en circuitos cerrados y la intratraluminal en hombres y en circuitos abiertos.

La bacteriuria aumenta proporcionalmente al tiempo del sondaje. Si se utiliza un sistema de drenaje cerrado, la incidencia de bacteriuria es del 3–8%/día y a los 30 días casi el 100% de los pacientes presentan bacteriuria. Si se utiliza un sistema abierto, se detecta bacteriuria asintomática en casi el 100% de los pacientes a las 72 horas. Otros factores de riesgo de bacteriuria en el paciente sondado incluyen el no recibir tratamiento antimicrobiano sistémico, sexo femenino, cultivo positivo del exudado del meato uretral, colonización microbiana de la bolsa de drenaje, inserción de la sonda fuera del quirófano, malos cuidados de la sonda, edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad subyacente rápidamente mortal y creatinina elevada en suero.

Las complicaciones del sondaje de larga duración, además de la omnipresente bacteriuria, incluyen la infección del tracto urinario inferior y superior, bacteriemia, episodios febriles frecuentes, obstrucción de la sonda, formación de cálculos vesicales y renales asociados a la producción de ureasa por parte de los uropatógenos, formación de fistulas, incontinencia y cáncer vesical.

La piuria evidencia inflamación del tracto genitourinario y normalmente está presente tanto en IU asociada a sonda permanente como a bacteriuria asintomática asociada a sonda permanente. Por tanto, la piuria no es diagnóstica de IU y su presencia, ausencia o su grado no diferencian IU asociada a sonda permanente de bacteriuria asintomática asociada a sonda permanente. La piuria que acompaña a una bacteriuria no tiene, por tanto, que interpretarse como indicación de antibioticoterapia. Sin embargo, la ausencia de piuria en un paciente con sonda permanente y sintomático sugiere un diagnóstico diferente al de infección urinaria.

Muchas de las características tanto etiológicas como patológicas de la IU en el paciente sondado se deben a que los microorganismos construyen alrededor de la sonda un biofilm, intra y/o extraluminal. Las sondas o catéteres facilitan la colonización vesical por los uropatógenos al facilitar la adhesión de los mismos a su superficie, así como también al dañar la mucosa uroepitelial, lo que supone que queden expuestos nuevos receptores de las adhesinas bacterianas. Por otro lado, las bacterias necesitan menos factores de virulencia para producir una infección complicada, como es el caso de un paciente portador de sonda, que para producir una IU en una persona sin factores de riesgo. Una vez adheridas a la superficie del catéter, la bacteria cambia fenotípicamente y produce exopolisacáridos que atrapan y protegen a las bacterias replicantes, formando microcolonias y posteriormente biofilms. La proteína Tamm-Horsfall y diversas sales urinarias, se incorporan con frecuencia interior del biofilm. Después de la inserción, se forman biofilms en las superficies interna y/o externa de los catéteres y entre 1 y 3 días estos biofilms migran a la vejiga. Normalmente, el biofilm es iniciado por una sola especie bacteriana, pero se vuelve polimicrobiano, sobretodo en sondas de larga duración. Dentro del biofilm, entre las distintas especies bacterianas existe un frecuente intercambio de material genético, lo que facilita la diseminación, entre otros, de genes de resistencia antimicrobiana.

Una vez establecido, el biofilm protege a los uropatógenos de los fármacos antimicrobianos y de la respuesta inmune del huésped. Algunos microorganismos, como ciertas especies de *Proteus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *Providencia spp*, albergadas en los biofilms y con capacidad para hidrolizar la urea contenida en la orina, pueden producir incrustaciones al aumentar el pH y, por tanto, facilitar la precipitación de minerales y la producción de cristales de hidroxapatita y estruvita. Estas incrustaciones pueden obstruir el

flujo de la orina por la sonda. Actualmente ningún tipo de sonda uretral de las comercializadas es capaz de resistir *in vitro* incrustaciones del biofilm por *Proteus mirabilis*.

La existencia de los biofilm y la multiplicación de distintas poblaciones bacterianas en su interior, puede hacer que en un paciente con sonda permanente, las bacterias aisladas en un cultivo de orina obtenida mediante punción del catéter no coincidan con las del biofilm. Por ello, se recomienda que en los pacientes con sonda de más de dos semanas, cuando se sospecha una IU, se cambie la sonda y la orina para el cultivo se recoja a través de la nueva sonda.

■ BASES PATOGENICAS DE LA PROFILAXIS DE LAS IU

En la profilaxis de la IU coexisten varias estrategias formuladas a partir de los mecanismos patogénicos productores de IU. Su objetivo principal no es destruir y eliminar a los agentes infectantes como hacen los antibióticos, sino proteger al huésped frente a la infección. En la actualidad para la mayoría de estas estrategias no hay datos que soporten su eficacia, pero comportan un bajo riesgo de efectos adversos y pueden ser útiles.

A lo largo del capítulo, ya se han comentado las bases patogénicas de algunas estrategias, como la administración tópica de estrógenos en mujeres postmenopáusicas o la administración de probióticos, por lo que no se repetirá en este apartado donde se describirán las bases de las restantes estrategias.

Profilaxis antibiótica

En humanos, una medida clásica de profilaxis para evitar nuevos episodios de IU en mujeres con infecciones recurrentes es la administración de antibióticos a dosis bajas. Su eficacia

comprobada inicialmente con cotrimoxazol, ha sido también demostrada con trimetoprim, diversos betalactámicos, nitrofurantoina, fluorquinolonas y fosfomicina-trometamol. Se ha sugerido que a dosis bajas los antibióticos actuarían, por un lado, reduciendo el número de uropatógenos del reservorio fecal (hecho no siempre demostrable) y por otro, inhibiendo la expresión de las fimbrias tipo 1 y, por tanto, la unión de los uropatógenos al epitelio vesical y consecuentemente la puesta en marcha del proceso patológico.

Arándanos

La administración oral de preparados a base de arándanos es otra medida profiláctica para evitar las IU recurrentes. Inicialmente se sugirió que su efecto protector era debido a su capacidad para acidificar la orina, pero posteriormente se observó su capacidad para reducir la adherencia de *E. coli* y otros uropatógenos. Este efecto inhibidor de la adherencia se creyó debido a la fructosa (contenida en gran cantidad en los arándanos, aunque también en otras frutas) que actuaría como receptora de las fimbrias tipo 1 impidiendo la unión de estas al uroepitelio, aunque más tarde se comprobó que los arándanos contienen también elevadas proporciones de proantocianidinas (PAC) del tipo A (contenidas exclusivamente en esta fruta), compuestos no dializables, polifenólicos del grupo de los taninos, que inhibirían la adhesión de las fimbrias P a las células uroepiteliales.

Los estudios clínicos existentes sobre la efectividad de los arándanos en la prevención de la IU arrojan resultados controvertidos. Ello se debe en parte a que los diferentes estudios utilizan distintas preparaciones de arándanos (zumos, comprimidos, etc.), distintas dosificaciones de las mismas y distinta duración del estudio. Un problema potencial es la necesidad de ingerirlos 2 o 3 veces al día y el excesivo aporte calórico que puede suponer su ingestión; por ello en la actua-

lidad se prefieren las cápsulas o comprimidos concentrados.

En un estudio *in vitro*, Gupta et al. demostraron que el extracto purificado de PAC inhibe la adherencia de *E. coli* a las células epiteliales vesicales y vaginales, y que esta inhibición es dosis dependiente. Sin embargo, estos hallazgos no se siempre se correlacionan con estudios *in vivo*. Se ha evaluado esta sustancia para prevenir la IU en distintos tipos de población, como niños y adultos con vejiga neurógena, hombres y mujeres ancianos, mujeres embarazadas y mujeres jóvenes y sanas con cistitis. Los resultados de algunos de estos estudios sugieren que los arándanos podrían reducir la incidencia de bacteriuria y de IU, sobretodo en mujeres jóvenes afectas de cistitis aguda no complicada. Sin embargo, un estudio realizado recientemente con un zumo de arándanos bien caracterizado y estandarizado, ha puesto de manifiesto que la ingestión del mismo reducía el riesgo de IU en mujeres jóvenes con cistitis no complicada, pero no de forma significativa. Un hallazgo interesante de este estudio fue la reducción observada de la proporción de *E. coli* con fimbrias P en el grupo de mujeres que ingerían zumo de arándanos y hacían IU, respecto a las del grupo control, lo que corrobora la hipótesis de que los arándanos inhiben la adhesión de las fimbrias P a las células uroepiteliales. Otro estudio, utilizando el mismo zumo estandarizado en una población similar llegó a la misma conclusión, al observar que la distribución de recurrencias fue similar entre el grupo de mujeres que ingerían zumo de arándanos y el grupo control.

Vacunas

Una potencial estrategia para prevenir la IU es la instilación intravesical de *E. coli* avirulentos manipulados genéticamente. Podría ser útil en pacientes con infecciones complicadas recurrentes y factores de riesgo, en los que falla la profilaxis convencional. En un estudio utilizando

esta cepa en pacientes con lesión medular, se obtuvo una reducción de IU sintomáticas del 50%, aunque este beneficio no se ha demostrado en otros tipos de pacientes.

Basándose en la hipótesis de que las vacunas anti-IU incrementarían el nivel de anticuerpos en las superficies mucosas del tracto genitourinario, lo cual prevendría la adherencia de las bacterias al mismo, se han desarrollado vacunas de células enteras que contienen combinaciones de uropatógenos muertos por calor. Se suelen presentar en forma de supositorios vaginales que contienen 2×10^9 células/supositorio. Estas vacunas, que se podrían clasificar como convencionales, han mostrado mínimos efectos adversos, pero no acaban de funcionar, probablemente debido a la gran variabilidad antigénica de los UPEC y a la gran diversidad de sus mecanismos de virulencia.

Actualmente y con el fin de obviar los problemas de las vacunas convencionales, se tiende a las vacunas que se podrían denominar funcionales, basadas en la idea de que los anticuerpos dirigidos contra factores de virulencia de los uropatógenos, pueden inhibir su actividad biológica y consecuentemente disminuir su infectividad y/o persistencia. Una de las vacunas desarrolladas es contra la proteína FimH de las fimbrias tipo 1 de *E. coli*. En experimentos *in vitro* el suero de los animales vacunados con ella inhibe la adhesión de los *E. coli* uropatógenos a las células epiteliales vesicales. En un modelo murino de experimentación animal, la inmunización con FimH reduce la colonización de la mucosa vesical en más del 99%.

También se están desarrollando vacunas antihemolisina, antifimbrias P, antirreceptores de hierro, etc., aunque la baja solubilidad de los antígenos y la gran diversidad de factores de virulencia que actúan conjunta y simultáneamente, son los obstáculos más importantes para que estas vacunas ejerzan una acción protectora contra la mayoría de agentes cau-

santes de infecciones urinarias. La alternativa más prometedora parece ser una vacuna basada en una combinación de varias proteínas que codifican todos o la gran mayoría de UPEC, y que serían identificadas mediante estudios genómicos. Es el tipo de vacunas a las que se denomina *subtractive reverse vaccinology*.

La inmunoestimulación producida por la administración oral de extractos bacterianos podría ser considerada otra vacuna. Estos extractos son lisados bacterianos provenientes de cepas distintas de *E. coli*, de los serotipos que con más frecuencia producen IU. Estos lisados actuarían como inmunoestimuladores, activando tanto la inmunidad innata como la adquirida y consecuentemente reforzando las defensas del huésped. Los lisados están compuestos fundamentalmente por proteínas ácidas, péptidos y aminoácidos y en menor medida por lipopolisacáridos, moléculas lipídicas A, azúcares y ácidos grasos hidrolizados y detoxificados. Después de su ingestión, los extractos bacterianos transitan por el estómago, para ello las proteínas y péptidos que contienen D-aminoácidos se modifican químicamente para hacerlos resistentes a las proteasas digestivas. A nivel intestinal, estos extractos estimularían los TLR4 de las células dendríticas del tejido linfóide de las placas de Peyer, lo que pone en marcha las defensas innatas. Estas células posteriormente activarían la proliferación y recirculación de linfocitos T y B en los órganos del sistema linfóide asociado a mucosas, incluyendo la del tracto urinario, con la consecuente secreción de IgA e IgG. Uro-Vaxon es el único inmunoestimulador oral en el mercado con estudios en fases II y III para tratar las IU. La experiencia clínica en humanos para prevenir la IU recurrente con estos inmunoestimuladores se describe en el capítulo sobre estrategias de prevención de las infecciones urinarias recurrentes.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Andreson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301:105-7.
2. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Coordinador: Andreu A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. En: Procedimientos en microbiología clínica, de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Número 14b, 2ª edición. Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón, 2010.
3. Andreu A, Stapleton AE, Fennel CL, Hillier SL, Stamm WE. Hemagglutination, adherence, and surface properties of vaginal *Lactobacillus* species. *J Infect Dis*. 1995;171:1237-40.
4. Andreu A. Infecciones urinarias: aspectos puntuales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995;13:527-31.
5. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(supl.4):15-21.
6. Balish MJ, Jensen J, Uehling DT. Bladder mucin: a scanning electron microscopy study experimental cystitis. *J Urol*. 1982; 128:1060-3.
7. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52:23-30.
8. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008;30:453-68.
9. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, Roberts PL, Hawn TR, Scholes D, Samadpour M, Hultgren SJ, Hooton TM. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis*. 2009;200:528-36.
10. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: an overview. *J Spinal Cord Med*. 2000;23:136-41.
11. Foxman B, Manning SD, Tallman P, Bauer R, Zhang L, Koopman JS, Gillespie B, Sobel JD, Marrs CF. Uropathogenic *Escherichia coli* are more likely than commensal

- E. coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1133-40.
12. Foxman B, Zhang L, Tallman P, Andree BC, Geiger AM, Koopman JS, Gillespie BW, Palin KA, Sobel JD, Rode CK, Bloch CA, Marrs CF. Transmission of uropathogens between sex partners. *J Infect Dis.* 1997Apr;175(4):989-92.
 13. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol.* 2007;177:2357-60.
 14. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, Stapleton AE, Janer M, Aderem A, Stamm WE, Zhao LP, Hooton TM. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One.* 2009;4:e5990.
 15. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:625-63.
 16. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, Stamm WE. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1600-1.
 17. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028-37.
 18. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD001321.
 19. Karlsson M, Scherbak N, Reid G, Jass J. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 enhances NF-kappaB activation in *Escherichia coli*-stimulated urinary bladder cells through TLR4. *BMC Microbiol.* 2012;12:15.
 20. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley L. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 2001;345:1007-13.
 21. Moreno E, Andreu A, Pigrau C, Kuskowski MA, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2529-34.
 22. Moreno E, Johnson JR, Pérez T, Prats G, Kuskowski MA, Andreu A. Structure and Urovirulence Characteristics of the Fecal *Escherichia coli* Population among Healthy Women. *Microbes Infect* 2009;11:274-80.
 23. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, Hultgren SJ. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998;282:1494-7.
 24. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, Hultgren SJ. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science.* 1998;282(5393):1494-7.
 25. Osset J, Bartolomé RM, García E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Inf Dis.* 2001;183:485-91.
 26. Prats G, Navarro F, Mirelis B, Dalmau D, Margall N, Coll P, Stell A, Johnson JR. *Escherichia coli* serotype O15:K52:H1 as a uropathogenic clone. *J Clin Microbiol.* 2000;8:201-209.
 27. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329:753-6.
 28. Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis* 1995;172:440-5.
 29. Sabaté M, Moreno E, Pérez T, Andreu A, Prats G. Pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:880-6.
 30. Schaeffer AJ. What do we know about the urinary tract infection-prone individual? *J Infect Dis.* 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S66-9.
 31. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, Stamm WE, Hooton TM. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* 2010;184:564-9.
 32. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182:1177-82.

33. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 1999;28:723-5.
34. Stapleton A, Stroud MR, Hakomori SI, Stamm WE. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor in vitro for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infect Immun*. 1999;66:3856-61.
35. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am*. 2003;17:457-71.
36. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1212-7.
37. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, Gupta K. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting. *ranberry juice daily: a randomized controlled trial*. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:143-50.
38. Stapleton AE, Stroud MR, Hakomori SI, Stamm WE. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor in vitro for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infect Immun*. 1998;66:3856-61.
39. Tabel Y, Berdeli A, Mir S. Association of TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with urinary tract infection in children. *Int J Immunogenet*. 2007;34:399-405.
40. Totsika M, Moriel DG, Idris A, Rogers BA, Wurpel DJ, Phan MD, Paterson DL, Schembri MA. Uropathogenic *Escherichia coli* mediated urinary tract infection. *Curr Drug Targets*. 2012 May 28. [Epub ahead of print].
41. Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis*. 2001;183 (Suppl1):S81-3.

4 BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Dolors Rodríguez Pardo

*Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona*

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

El término bacteriuria asintomática (BA) hace referencia a la existencia de bacterias en el tracto urinario en un recuento significativo en una muestra de orina correctamente recogida, en una persona asintomática. Muchas personas con BA no presentan efectos adversos derivados de la misma, por lo que muchos episodios no son detectados.

En las mujeres el diagnóstico de bacteriuria significativa se define por la presencia de más de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de un único uropatógeno en dos muestras consecutivas de orina recogida por micción espontánea, mientras que en el hombre es suficiente hallar estos valores en una única muestra. Si la muestra de orina se obtiene por sondaje vesical, valores superiores a 10^2 UFC/ml son diagnósticos de BA y cualquier número de UFC/ml lo es si la orina se obtiene por punción suprapúbica.

■ EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la BA es frecuente, pero varía según la edad, el sexo y la presencia o no de anomalías genitourinarias en los pacientes (Tabla I).

En la mujer sana la detección de BA aumenta con la edad, desde el 1% entre niñas en edad

escolar a más del 20% entre mujeres de más de 80 años que viven en la comunidad. En estas pacientes la incidencia de BA se correlaciona con la actividad sexual, aunque otros factores como la diabetes mellitus o la gestación también están asociados.

En el niño y en el varón joven, tanto la BA como la ITU sintomática son poco comunes, pero a partir de los 50 años su prevalencia aumenta progresivamente en relación con la obstrucción causada por la patología prostática, de forma que en varones mayores de 75 años que residen en la comunidad su prevalencia es del 6 al 15%.

La prevalencia de BA en pacientes geriátricos es del 10-50% siendo más elevada en mujeres, en pacientes ingresados en centros sociosanitarios, en diabéticos, en pacientes con patología neurológica y en pacientes sometidos a hemodiálisis, y aumenta progresivamente con la edad del paciente.

En el paciente portador de sonda urinaria, la adquisición de BA se ha establecido entre el 2-7% por día; en los enfermos con sonda permanente la prevalencia es prácticamente del 100%.

■ FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, la orina y las vías urinarias son estériles y sólo la uretra distal está

TABLA I.

Prevalencia de bacteriuria asintomática en distintas poblaciones

Mujeres premenopáusicas sanas	1-5%
Embarazadas	2-11%
Mujeres posmenopáusicas entre 50-70 años	3-9%
Diabéticos	
• Mujeres	9-27%
• Varones	1-11%
Ancianos > 70 años no institucionalizados	
• Mujeres	11-16%
• Varones	4-19%
Ancianos institucionalizados	
• Mujeres	25-50%
• Varones	15-40%
Hemodializados	28%
Portadores de sonda urinaria	
• Sondaje corto	9-23%
• Sonda permanente (> 1 mes)	100%

colonizada por flora cutánea y vaginal (lactobacilos, estreptococos, etc.) aunque transitoriamente puede albergar bacilos gramnegativos, principalmente *E. coli*, que provienen del colon. El paso previo a una ITU es la colonización vaginal y periuretral persistente por estos bacilos gramnegativos que, desde estas localizaciones, ascienden a la vejiga. En circunstancias normales, estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antimicrobianas de la orina, así como por la presencia de IgA secretora en la superficie vesical. Si estas bacterias no pueden ser eliminadas se inicia una colonización, de forma que estos microorganismos quedan adheridos al uroepitelio, se reproducen y se eliminan por la orina. La ausencia de síntomas en los pacientes puede ser debido a características específicas del patógeno o del huésped.

La microbiología de la BA es similar a la de la cistitis o la pielonefritis, aunque algunas cepas de microorganismos capaces de ocasionar BA pueden haber sufrido diferentes meca-

nismos de adaptación. Se ha descrito una reducción de la capacidad de *E. coli* de expresar la producción de fimbrias, pese a lo cual estos microorganismos siguen presentando un crecimiento rápido y colonización de la vejiga, produciendo así la BA. También se especula que las cepas causantes de BA podrían ser menos virulentas y, por tanto, no ser necesariamente patógenas. Por ejemplo, se ha descrito que cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con lesión medular y BA tienen disminuida su capacidad de producir hemaglutinación y hemólisis en comparación con otras cepas implicadas en la aparición de ITU sintomática, por lo que, incluso en caso de colonización persistente por estas cepas menos virulentas, los pacientes no desarrollarían ITU. Basándose en esta idea, se ha sugerido el posible papel terapéutico como prevención de las ITU de la colonización por cepas no virulentas, que impedirían la acción de otros uropatógenos más virulentos. Siguiendo esta línea, en un estudio reciente sobre BA en mujeres premenopáusicas, se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de *Enterococcus faecalis* en los urocultivos de seguimiento en las mujeres no tratadas *versus* la presencia de bacilos gramnegativos en las tratadas. Esta observación ha llevado a los autores a la hipótesis de que cepas específicas de *E. faecalis*, pueden adherirse a la mucosa vesical y, sin ser suficientemente virulentas como para ocasionar infección, interferir y evitar la acción de *E. coli*.

■ MICROBIOLOGÍA

E. coli sigue siendo el microorganismo más frecuentemente aislado en las mujeres con BA, aunque con menos frecuencia que en las mujeres con cistitis o pielonefritis agudas sintomáticas. También son frecuentes otras *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae* y otros

microorganismos como *Staphylococcus coagulans* negativos (sondados), *Enterococcus spp.*, *Streptococcus* del grupo B o *Gardnerella vaginalis*. En los varones, los *Staphylococcus coagulans* negativos son también frecuentes, particularmente en sondados, además de los bacilos gramnegativos y *Enterococcus spp.*

La BA en la embarazada también está causada principalmente por bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae*, siendo *E. coli* el responsable en el 75-90% de los casos. Entre los grampositivos, el germen más frecuentemente aislado es *Streptococcus agalactiae* y su detección en cualquier momento del embarazo obliga a la profilaxis antibiótica durante el parto para prevenir la sepsis neonatal, independientemente de que la infección haya sido tratada de forma adecuada. La identificación de más de una especie bacteriana en el urocultivo o la presencia de *Lactobacillus spp.* o *Propionibacterium spp.* pueden indicar que la muestra de orina está contaminada. Sin embargo, la identificación de *Lactobacillus spp.* como único microorganismo aislado de forma repetida y con un número de UFC elevado es indicación de tratamiento, pese a que no está claramente definido el significado de este hallazgo.

Los estudios que evalúan la etiología de la BA y de las ITU en los pacientes portadores de sonda urinaria (SU) son escasos y, aunque la prevalencia varía según los distintos trabajos, demuestran que están también causadas principalmente por *Enterobacteriaceae*, principalmente *E. coli*. Otros microorganismos como *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus spp.*, también son frecuentes, todos ellos en proporciones que, según nuestra experiencia, oscilan entre el 15-30% de los casos. Menos frecuentes son otras especies de *Proteae* diferentes a *Proteus mirabilis*, como *Providencia spp.* o *Morganella morganii* y otras enterobacterias como *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* o *Citrobacter spp.*, así como

cocos gram positivos (incluidos *Staphylococcus aureus*). Una característica destacable en la flora aislada en el paciente sondado es su naturaleza polimicrobiana en un porcentaje elevado de casos, con 2-6 microbios por espécimen, todos en concentraciones superiores a 10^5 UFC/ml y con un carácter cambiante de la población microbiana tanto en especie como en concentración. También es frecuente la colonización urinaria por *Candida spp.*, especialmente en aquellos pacientes que han sido sometidos a tratamientos antibióticos previos. La presencia de SU es un factor de riesgo reconocido de colonización por *S. aureus* resistente a cloxacilina y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido principalmente en ancianos institucionalizados.

■ VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES

La detección de la BA es apropiada en aquellos casos en los que ésta se asocia a efectos adversos a corto plazo (bacteriemia y sepsis, deterioro del estado funcional) o a largo plazo (progresión de una nefropatía existente a enfermedad renal crónica, etc.), potencialmente evitables con el tratamiento antibiótico. Como contrapartida, el tratamiento de la BA puede asociarse a efectos indeseables, como la aparición de resistencias antimicrobianas o de efectos adversos asociados a los antibióticos, además del coste económico que suponen los tratamientos. Así pues, es importante definir qué grupos de pacientes se beneficiarán del tratamiento de la BA, puesto que en los que este tratamiento no sea beneficioso no deberá realizarse su detección sistemática. A continuación analizaremos diferentes grupos de pacientes de riesgo para valorar la actitud indicada en cada uno de ellos.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN LOS NIÑOS

LA BA afecta al 1-3% de niños en edad preescolar y aproximadamente al 1% de niños más mayores. Inicialmente se postulaba que la BA puede ocasionar complicaciones graves en forma de sepsis e insuficiencia renal en niños menores de 5 años, sobre todo si se asocia a reflujo vesicoureteral, por lo que en este grupo de pacientes se creía indicada su detección sistemática y tratamiento.

Actualmente se cree que en la mayoría de los casos en los niños la BA se resuelve espontáneamente sin causar afectación renal, disminución del filtrado glomerular o alteración del crecimiento renal. Un metaanálisis reciente en el que se valoran tres estudios aleatorizados concluye que no hay suficiente evidencia para determinar los riesgos y beneficios del tratamiento de la BA en estos pacientes, y que es poco probable que el tratamiento antibiótico beneficie a estos niños. A partir de estas observaciones, algunos autores no recomiendan el tratamiento de la BA en los niños.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS NO EMBARAZADAS

Diferentes estudios de cohortes han demostrado que las ITU sintomáticas ocurren con mayor frecuencia en las mujeres jóvenes con BA respecto a las que no la tienen. El periodo de mayor riesgo es la primera semana tras la toma del urocultivo (8% de las mujeres con BA se hacen sintomáticas en comparación con el 1% de las que no tienen BA) y este riesgo aumenta o sigue existiendo durante todo el mes siguiente a la detección de la BA. Pese a ello, el tratamiento de la BA no reduce la frecuencia de la BA ni de ITUs sintomáticas. Al contrario, un estudio

reciente demuestra que la BA en estas pacientes tiene un papel protector en la prevención de la recurrencia sintomática, por lo que concluye que el tratamiento de la BA no sólo no es beneficioso sino incluso perjudicial (al cabo del año, el 76% de las no tratadas están asintomáticas vs. el 17% de las tratadas). Además, aunque el tratamiento antibiótico inicialmente esteriliza la orina en casi todas las pacientes, al cabo de un año la prevalencia de BA es similar en las mujeres tratadas respecto a las no tratadas. La BA no se asocia con efectos adversos a largo plazo, como hipertensión, enfermedad renal crónica, cáncer renal o menor supervivencia en las pacientes no tratadas respecto a las tratadas, y sí favorece la colonización por microorganismos resistentes, lo que dificultará la antibioterapia ulterior. Estas observaciones llevan a la recomendación de no realizar detección sistemática ni tratamiento de la BA en las mujeres premenopáusicas no embarazadas.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN LA MUJER EMBARAZADA

En el embarazo, debido a la coexistencia de diferentes factores mecánicos y hormonales, se producen cambios anatómicos y funcionales que elevan el riesgo de BA y de ITU. La BA es detectable al inicio de la gestación y su incidencia alcanza el 2-11% de embarazos. Aunque la mayoría de las mujeres con BA la presentan de forma previa al embarazo, el riesgo de aparición de la misma también aumenta conforme progresa la gestación, del 0,8% en la 12ª semana hasta el 1,93% al final de la misma.

Fisiopatología

Debido a la acción de factores mecánicos y hormonales, en el embarazo se produce una dilatación pielocalicilar y ureterohidronefrosis, lo que eleva el riesgo de BA y de ITU. Entre los

factores mecánicos destacamos la compresión mecánica del útero y de la vena ovárica sobre el uréter derecho, que se inicia al final del primer trimestre, así como la dextrorrotación uterina y la interposición del colon sigmoide en el lado izquierdo. Estos factores favorecen el predominio derecho de la compresión ureteral y explican que nueve de cada diez pielonefritis afecten al lado derecho. A nivel hormonal, debido a la acción de la progesterona y de algunas prostaglandinas, el tono y la contractibilidad del uréter están disminuidos, lo que favorece el reflujo vesicoureteral. El vaciado vesical incompleto facilita también el reflujo y la migración bacteriana ascendente y, por influencia de los estrógenos, se produce una hiperemia del trigono que favorece indirectamente la adherencia de los gérmenes al epitelio. Otros factores que favorecen el crecimiento bacteriano son el aumento en la concentración urinaria de azúcares, aminoácidos y estrógenos, así como el aumento del filtrado glomerular por incremento del volumen circulante, lo que favorece la estasis urinaria. Así pues, la patogenia implica una colonización ascendente resultado de las modificaciones gravídicas, junto con alguno o varios de los factores de riesgo descritos a continuación.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el antecedente de ITU previo al embarazo, de manera que entre el 24-38% de las mujeres que presentan BA en la gestación tienen antecedentes de ITU sintomática. Otros factores de riesgo conocidos son el nivel socioeconómico bajo (las gestantes en esta situación presentan una incidencia 5 veces mayor de BA durante la gestación), la drepanocitemia (afecta fundamentalmente a la raza negra y duplica el riesgo de adquirir BA), la diabetes mellitus (incluida la diabetes gestacional), la paridad y la actividad sexual. Otras patologías predisponentes incluyen aquéllas no específicas de la gestación: trasplantadas renales, pacientes

con alteraciones del tracto urinario, o gestantes con lesiones medulares o portadoras de reservorios ileales.

Efectos de la bacteriuria sobre el embarazo

La BA representa un riesgo importante para la salud de la embarazada, por lo que su detección y tratamiento son fundamentales. La BA predispone a la progresión a pielonefritis aguda (PA) y sepsis, de forma que hasta el 40% de las gestantes con BA desarrollarán una PA si no reciben tratamiento, mientras que éste reduce la incidencia de progresión a PA al 3-4%. Además, la BA aumenta el riesgo de parto pretérmino, de bajo peso al nacer y de mortalidad perinatal. Un metaanálisis publicado por Romero et al., demuestra que las gestantes con BA tratada reducen el riesgo de parto pretérmino a la mitad (5,28% vs. 9,02%) y en dos tercios el riesgo de tener un recién nacido de bajo peso (7,8% vs. 13,3%). Otros efectos adversos de la BA sobre el embarazo incluyen la anemia materna y la hipertensión arterial.

Diagnóstico de la BA durante el embarazo

Aunque el diagnóstico de BA se establece por la presencia de más de 10^5 UFC/ml de un único uropatógeno en dos muestras de orina consecutivas obtenidas por micción espontánea, en la práctica, un único urocultivo positivo es suficiente para establecer el diagnóstico e indicar el tratamiento. Tanto los servicios de Prevención de Estados Unidos como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) aconsejan el establecimiento de programas de cribado universal de la BA en el embarazo, ya que estos programas son capaces de detectar del 40 al 70% de las gestantes que van a desarrollar alguna complicación derivada de la BA. La etapa ideal para establecer la presencia de BA es entre la 12ª y la 16ª semanas de gestación, debido a su mayor prevalencia en este periodo. La prueba de

TABLA II.

Dosis de antibiótico y duración del tratamiento de la bacteriuria asintomática en el embarazo

Antibiótico	Categoría FDA	Dosis	Días
Fosfomicina-trometamol	B	3 g/día	1 día
Nitrofurantoína	B	100 mg/12 h	5 días
Amoxicilina	B	250 mg/8 h	5 días
Amoxicilina/ác.clavulánico	B	250* mg/8 h	5 días
Cefuroxima	B	250 mg/12 h	5 días
Cefixima	B	400 mg/día	3 días
Sulfamidas	B	Evitar 1º y 3º trimestre	3 días
Fluoroquinolonas	C	Contraindicadas	Contraindicadas

*Referidos a amoxicilina.

elección es el urocultivo, ya que otros métodos como el Uriscreen® o el test mediante tiras reactivas para detectar nitritos no son suficientemente eficaces (alta sensibilidad pero baja especificidad y valor limitado para detectar infección por grampositivos). Además, el resultado del urocultivo y el antibiograma del aislado permitirán establecer de forma segura el tratamiento antibiótico más adecuado. La SEGO recomienda la realización de un cultivo de orina a todas las gestantes en la primera consulta perinatal.

Manejo terapéutico de la BA en el embarazo

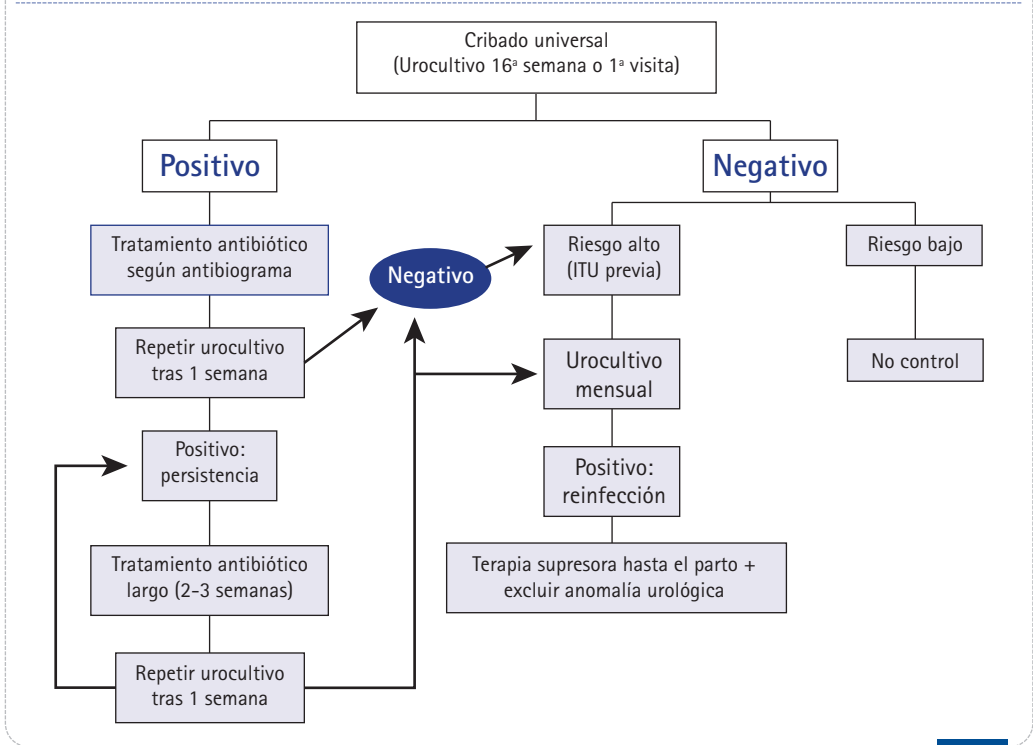
En cuanto al manejo terapéutico, los antibióticos más empleados son los betalactámicos y la fosfomicina-trometamol, ambos incluidos en la categoría B de la FDA (Tabla II). Las pautas cortas de tratamiento son efectivas para erradicar la BA. En concreto, en el caso de fosfomicina-trometamol, la pauta corta en monodosis de 3 g ha mostrado una eficacia similar respecto a las pautas largas (tasa de erradicación del 77-94% vs. el 68-94%) y ofrece las ventajas de un menor coste, mejor cumplimiento, menor dosis empleada, menor riesgo de selección de cepas resistentes, menor alteración de la flora intestinal y menor incidencia de candidiasis vaginal. La

nitrofurantoína y las sulfamidas, también categoría B de la FDA, han sido asociadas, en un estudio reciente publicado por Crider et al., a defectos congénitos. Aunque esta afirmación debe ser tomada con cautela debido al reducido tamaño de la muestra expuesta en dicho estudio, parece prudente evitar la utilización de estos fármacos en el primer trimestre de gestación. También se ha asociado la nitrofurantoína con anemia hemolítica materna y fetal en el caso de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6PD), con un riesgo estimado del 0,0004% de casos, por lo que este fármaco también debe ser evitado en el tercer trimestre.

La BA recidiva hasta en un 30% de las gestantes tras haber recibido un tratamiento adecuado. Ello se debe a la persistencia de los factores de riesgo descritos propios del embarazo y al hecho de que con frecuencia existirá una infección parenquimatosa renal asintomática, responsable de la recolonización de la orina. Por este motivo, es necesario un seguimiento de las pacientes tratadas, repitiendo el urocultivo al cabo de una semana posttratamiento y mensualmente hasta la finalización del embarazo para evaluar la persistencia o recurrencia de la BA (Fig. 1). En el caso de que el urocultivo de seguimiento sea positivo ($> 10^5$ UFC/ml) al mismo microorga-

Figura 1.

Manejo de la BA en el embarazo. Adaptado de Herraiz Ma, et al. *Enf Infecc Med Clin*. 2005;23(Supl.4):40-6.



nismo aislado previamente (persistencia), se realizará otro curso de tratamiento antibiótico en función del antibiograma, ya sea utilizando el mismo antibiótico aunque en pauta más larga (p. ej., un régimen de 7 días si el previo fue de 3), o un régimen alternativo. Si los cultivos de seguimiento son positivos a una bacteria diferente o si el cultivo de seguimiento inicial es negativo pero los posteriores vuelven a ser positivos, nos encontraremos ante una bacteriuria recurrente y de nuevo será necesario un tratamiento antibiótico. El fracaso en la erradicación de la BA tras dos o más cursos habituales de tratamiento obligarán a plantear una terapia supresiva hasta el parto y excluir la existencia de una anomalía urológica (litiasis, absceso renal, etc.). En esta situación ya no será necesario repetir el urocultivo mensualmente, aunque sí realizar un urocultivo

de control en el tercer trimestre para detectar y tratar una posible bacteriuria de brecha.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN EL PACIENTE VARÓN

En el hombre basta la presencia en un único urocultivo recogido por micción espontánea de más de 10^5 UFC/ml de un único uropatógeno para diagnosticar BA en ausencia de síntomas clínicos. Su detección es infrecuente en el paciente varón y en edades avanzadas su prevalencia es inferior que en las mujeres (6% vs. 18% respectivamente). La menor incidencia de BA en el varón respecto a las mujeres puede explicarse por la mayor longitud de la uretra, lo que hace menos frecuente la colonización periur-

retral por microorganismos, y por la acción antibacteriana del fluido prostático.

La detección y el tratamiento de la BA en el hombre es importante previamente a que éste sea sometido a procedimientos quirúrgicos urológicos, como resecciones transuretrales, en los que es probable que se produzca hematuria, ya que el riesgo de bacteriemia y sepsis tras estos procedimientos es elevado (hasta el 60% y 10% ,respectivamente). Antes del procedimiento debe estudiarse la presencia de BA mediante la práctica de un urocultivo, a partir del cual se indicará el tratamiento antibiótico. Se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico la noche anterior o inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico y discontinuarlo inmediatamente después del procedimiento si el paciente no queda sondado. Algunos autores aconsejan prolongar el tratamiento hasta la retirada de la sonda urinaria (SU) si es necesario mantenerla en el postoperatorio durante un período limitado de tiempo.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES QUE DEBEN SOMETERSE A CIRUGIA ORTOPÉDICA

No hay suficiente evidencia científica que apoye el tratamiento de la BA en los pacientes que deben ser sometidos a cirugía ortopédica de cadera o fusión espinal de segmentos lumbares, pero los uropatógenos no son infrecuentes como causa de infección en el postoperatorio, con las consecuencias que ello conlleva. Aunque en dichas cirugías no se recomienda un despistaje sistemático de la presencia de bacteriuria, la detección de un urinoanálisis patológico obligará a la práctica de un urocultivo y en caso de detectar $>10^5$ UFC/ml recomendamos el tratamiento antibiótico de la BA antes de que el paciente sea sometido al procedimiento quirúrgico. También parece prudente el despistaje de

la BA en pacientes que deban mantener la SU postoperatoriamente durante un período prolongado, situación observada con cierta frecuencia en pacientes sometidos a cirugía espinal compleja. En nuestra experiencia, la erradicación de la BA en el paciente que debe ser sometido a cirugía de fusión dorsal de raquis lumbar se asocia a una disminución de la tasas de infección precoz de la herida quirúrgica causada por gramnegativos, por lo que recomendamos el tratamiento de la BA en esta situación.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES PORTADORES DE CATÉTER URINARIO

En el caso de los pacientes con SU, aunque los CDC norteamericanos siguen estableciendo el criterio de la presencia de $>10^5$ UFC/ml de un uropatógeno en una muestra de orina en ausencia de clínica acompañante, la Sociedad Americana (IDSA) define bacteriuria por la presencia de $>10^2$ UFC/ml de un único uropatógeno en orina obtenida por cateterización reciente. Esto es debido a que se considera que, si el procedimiento de recogida es correcto, es menos probable la contaminación de las muestras obtenidas por cateterización que por micción espontánea, por lo que un recuento inferior de bacterias es significativo. Este criterio no queda tan claro en el caso de pacientes con sondaje vesical crónico (de más de 30 días). Los pacientes que, pese a habérseles retirado ya la SU han estado sondados hasta 72 horas antes de la obtención de la muestra, también se incluyen en este grupo.

Epidemiología y factores de riesgo

La bacteriuria en el paciente portador de SU ocurre con una tasa del 3-10% por día de cateterización. Los pacientes que están bajo tratamiento antimicrobiano tienen un riesgo inferior de adquisición de la bacteriuria únicamente

durante los primeros cuatro días del tratamiento. Los pacientes portadores de SU crónica tienen una prevalencia de bacteriuria o funguria del 100% y la incidencia de adquisición de un nuevo microorganismo causante de bacteriuria es del 3-7%. Tras la cateterización intermitente se adquiere BA en un 3-5% de los episodios. Entre los pacientes con bacteriuria, entre un 10-25% desarrollarán síntomas de ITU, siendo factores de riesgo reconocidos: el sexo femenino, la diabetes mellitus, la cateterización prolongada, la colonización bacteriana de la bolsa de drenaje y el mal cuidado del catéter (falta de mantenimiento del sistema de drenaje cerrado, errores en la técnica estéril, etc.).

Patogénesis

En el paciente sin bacteriuria al que se le coloca una SU conectada a un sistema de drenaje cerrado, la superficie externa del catéter, y a través de ella, la orina vesical es alcanzada primariamente por los organismos que colonizan el meato uretral vía exoluminal ascendente a partir del biofilm formado alrededor del catéter en la uretra. Con independencia de la naturaleza química del material con el que se haya fabricado el catéter vesical, látex siliconado o silicona pura, cualquier bacteria o especie de *Candida* es capaz de adherirse al mismo y formar biopelículas en un tiempo corto (3-7 días). Una vez constituidas, las biopelículas microbianas son muy resistentes a la acción bactericida de los antibióticos y antisépticos, y constituyen un reservorio a partir del cual se inocula continuamente la orina vesical. En esta situación, la adquisición de la bacteriuria se correlaciona con la duración de la cateterización. También es posible la inoculación directa en la vejiga de los microorganismos existentes en la zona periuretral en el momento del sondaje vesical.

La vía de acceso intraluminal parece ser utilizada por las bacterias gramnegativas con la misma frecuencia que la exoluminal. El acceso

primario a la luz del catéter puede resultar de la apertura del sistema cerrado o de la contaminación de la orina obtenida en la bolsa de recogida, o debido a la estasis urinaria ocasionada por una obstrucción del sistema de drenaje. Las biopelículas también están directamente implicadas en la obstrucción de los catéteres cuando la flora contiene bacterias productoras de ureasa, particularmente *P. mirabilis*. Una vez las bacterias alcanzan la vejiga urinaria, el acceso a la superficie luminal es inmediato, produciéndose una infección ascendente.

Diagnóstico

En los pacientes con SU permanente, la recogida de orina para cultivo se realiza a través del dispositivo de obtención de muestras y nunca de la bolsa colectora. Si el paciente lleva un sistema de drenaje cerrado, para la recogida de la muestra la sonda no debe desconectarse de la bolsa recolectora, ya que ello convertiría al circuito en abierto, lo que aumenta el riesgo de BA y de ITU. Como ya se ha comentado previamente, para muestras obtenidas a través de catéter vesical se han propuesto un amplio rango de recuentos bacterianos (10^2 - 10^5 UFC/ml) como criterio de bacteriuria significativa. Estudios realizados a principios de la década de los noventa demostraron, en pacientes con bajos recuentos bacterianos (10^2 - 10^4 UFC/ml) en muestras obtenidas a través de catéter vesical, un incremento significativo del número de bacterias en la orina (hasta más de 10^5 UFC/ml) al cabo de 1-3 días, lo que confirmó que estas bacteriurias de bajo grado son significativas en estos pacientes.

Manejo terapéutico

El significado de la BA en el paciente sondado es incierto y su evaluación se recomienda sólo en el embarazo o en el caso de que el paciente deba ser sometido a algún proceso urológico en el que se prevé un sangrado de la mucosa. En estos casos, el tratamiento antimicro-

crobianos se indicará según el resultado del urocultivo practicado.

Fuera de estas situaciones, la realización del urocultivo de forma rutinaria en el paciente sondado no está recomendada. Un ensayo clínico realizado en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos demostró que el tratamiento de la BA y el cambio de la SU en los pacientes portadores de catéter vesical, en comparación con la abstención de la intervención, no se asoció a ninguna mejoría en la evolución de los pacientes tratados. Otro estudio prospectivo aleatorizado valoró el tratamiento con cefalexina *versus* la abstención terapéutica en pacientes con BA portadores de SU de forma crónica, mostrando la misma incidencia de infecciones sintomáticas durante el periodo de seguimiento (12-14 semanas) entre los pacientes tratados y los no tratados. Así mismo, las tasas de reinfección fueron similares, pero con la circunstancia de que el 75% de los microorganismos aislados en las reinfecciones en los pacientes no tratados resultaron sensibles a cefalexina y sólo el 36% en los tratados. Estos estudios demuestran la limitada efectividad del tratamiento antibiótico para erradicar la BA en el paciente sondado y el hecho de que esta actitud favorece el desarrollo de resistencias antimicrobianas entre los aislados posteriores. Estas mismas observaciones y conclusiones son aplicables a los pacientes que se someten a autosondajes.

En cuanto a la profilaxis de la BA en el paciente portador de SU, ninguna medida explorada ha demostrado ser efectiva para prevenir su aparición en pacientes con cateterismo prolongado (más de 30 días), por lo que la profilaxis debe ir encaminada a evitar la infección clínica o la obstrucción del catéter debida a la formación de biopelículas bacterianas. En cuanto a las bacteriurias relacionadas con el cateterismo de corta duración, la mayoría de ellas son asintomáticas y las principales medidas destinadas a su prevención incluyen la utilización de

un equipo estéril, una técnica aséptica en el momento de la inserción, reducir al mínimo inevitable las desconexiones de la SU con el sistema colector y asegurar que este último esté siempre en una posición declive respecto a la vejiga, evitando que el tubo caiga por debajo de la bolsa de recogida. Diferentes estudios indican que la administración de antibióticos sistémicos reduce la incidencia de BA e ITU durante los 5-14 primeros días de cateterización, aunque las ITU observadas durante la profilaxis son causadas, obviamente, por microorganismos resistentes al antibiótico utilizado. Considerando, pues, que la mayoría de bacteriurias asociadas al catéter son BA y el riesgo elevado de seleccionar microorganismos resistentes, creemos que la profilaxis antibiótica debe limitarse a los pacientes de riesgo elevado de desarrollar infección sintomática, como son: pacientes sometidos a intervenciones genitourinarias, neutropénicos o con inmunodepresión grave, trasplantados renales y embarazadas.

No existen estudios adecuados sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica en el recambio de la sonda urinaria. Pese a que se ha descrito una incidencia de bacteriemia tras el recambio de la sonda urinaria del 4-10%, si se realizan hemocultivos de forma sistemática tras el mismo, se advierte que esta bacteriemia suele ser transitoria. A partir de este hecho se recomienda la profilaxis sólo en pacientes neutropénicos, trasplantados renales y si se detecta sangrado uretral tras la manipulación, ya que este hecho se asocia a un mayor riesgo de bacteriemia. El tratamiento antimicrobiano de las mujeres con bacteriuria asintomática tras sondaje de corta duración, que persiste tras 48 horas de retirada de la SU, ha demostrado ser efectivo en cuanto a evitar la aparición de sintomatología, por lo que en esta situación puede considerarse el tratamiento antibiótico.

En los pacientes portadores de sonda vesical, especialmente en aquéllos que han estado

sometidos a tratamientos antibióticos o que son diabéticos, es frecuente la detección de candiduria. En la mayoría de los casos, la funguria es asintomática y representa una colonización. Los estudios realizados no han demostrado el beneficio de su tratamiento en el paciente sondado y han evidenciado que su evolución a candidemia es excepcional (1,3% en un serie publicada), por lo que no se recomienda su tratamiento.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En las mujeres postmenopáusicas, diferentes estudios han demostrado que aunque el tratamiento de la BA disminuye su prevalencia a los 6 meses, no disminuye la incidencia de episodios de ITU sintomáticas ni hay un aumento de efectos adversos.

En el paciente anciano, la presencia de BA se asoció inicialmente a un aumento en la mortalidad, pero posteriormente se comprobó que este hecho estaba condicionado por la presencia de enfermedades de base más graves y no por la existencia de bacteriuria. La BA en estos pacientes es transitoria y en la mitad de los casos la BA tratada con antibióticos recurre antes de los 6 meses, lo que condiciona múltiples pautas terapéuticas y la selección de microorganismos resistentes a los antimicrobianos habituales. Su presencia tampoco aumenta la incidencia o gravedad de una incontinencia urinaria y sólo excepcionalmente finaliza en una sepsis. Por todos estos motivos expuestos se considera que no hay indicación de tratamiento de la BA en los pacientes de edad avanzada.

En los pacientes institucionalizados, aunque aproximadamente la mitad de las mujeres y entre el 10-40% de los varones de edad avanzada en esta situación tienen BA, el tratamiento antibiótico de la misma tampoco ha demostrado beneficio ni mejora de la severidad o cronicidad

de la incontinencia, y sí una tendencia a recurrir. En cambio, sí que se ha observado la aparición de efectos adversos en relación con los tratamientos antibióticos y la selección de microorganismos resistentes. Por todos estos motivos, el tratamiento de la BA en los pacientes mayores institucionalizados tampoco está indicado.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Dado que en los diabéticos se realiza rutinariamente el cribado para detectar la presencia de microalbuminuria, estas evaluaciones frecuentemente llevan a detectar la BA. En esta situación es importante considerar que los pacientes diabéticos tienen un riesgo cinco veces mayor de sufrir ITU sintomática respecto a los no diabéticos, y que la BA precede a la ITU sintomática. En un estudio prospectivo comparando 216 pacientes postmenopáusicas diabéticas con 799 mujeres no diabéticas, se observó que las pacientes tratadas con insulina y aquellas con mayor duración de la diabetes (más de 10 años) y mal control de las cifras de glucosa tienen mayor riesgo de BA (riesgos relativos 3,7 y 2,6 respectivamente).

Pese a la mayor incidencia de BA en los pacientes diabéticos, se ha demostrado que su tratamiento no reduce el número de ITU sintomáticas a los 2 años de seguimiento, que existe una alta tasa de recolonización una vez suspendido el tratamiento antibiótico y que la presencia de BA no condiciona complicaciones graves ni un deterioro de la función renal. Por todo lo anterior, no se aconseja el tratamiento de la BA en este subgrupo de pacientes. En un estudio en el que se siguieron 10⁵ mujeres diabéticas con BA de forma prospectiva tras ser aleatorizadas a seguir 14 días de tratamiento antibiótico versus placebo, se observó que a las cuatro semanas de finalizar el tratamiento, 80 pacientes tra-

tadas con antibiótico *versus* 22 pacientes con placebo habían erradicado la BA. Estas pacientes se siguieron durante 27 meses y cada tres meses se controló la existencia de bacteriuria o ITU sintomática. El tratamiento antibiótico no retrasó o disminuyó la frecuencia de aparición de ITU sintomáticas ni disminuyó el número de ingresos hospitalarios por ITU u otras causas.

Tampoco se ha evidenciado una aceleración en la progresión de nefropatía asociada a la diabetes en los pacientes con BA no tratada. En cambio, las pacientes diabéticas tratadas presentan un consumo de antibióticos cinco veces superior, así como efectos secundarios asociados al mismo.

Así pues, concluimos, a partir de las observaciones descritas, que no está indicado el cribado y el tratamiento de la BA en el paciente diabético.

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Diferentes estudios realizados en los inicios del trasplante demostraron una prevalencia de BA de hasta el 50% en los pacientes trasplantados renales, especialmente en los primeros seis meses posteriores al mismo. La evolución del manejo clínico de estos pacientes ha hecho que en la actualidad se utilicen pautas de antibiótico profilácticas perioperatorias y se minimice el uso de la sonda urinaria, lo cual ha reducido drásticamente la incidencia de la infección urinaria en el postoperatorio. Estas intervenciones también previenen la BA. Por otro lado, los estudios más recientes han demostrado que no existe una relación entre la prevalencia de BA y la supervivencia del injerto. Los pacientes trasplantados con ITU y mal pronóstico del injerto se caracterizan por tener anomalías urológicas asociadas y presentar ITU sintomáticas, y no BA.

A partir de estas consideraciones parece poco probable que el cribado sistemático de la BA en

estos pacientes pueda ser beneficioso y existe controversia respecto a si debe hacerse o no. Las guías recientes de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas afirman que no puede establecerse una recomendación específica respecto a la detección sistemática y tratamiento de la BA en el paciente trasplantado renal. Tampoco existe recomendación específica para otros tipos de trasplante de órgano sólido ni de médula ósea.

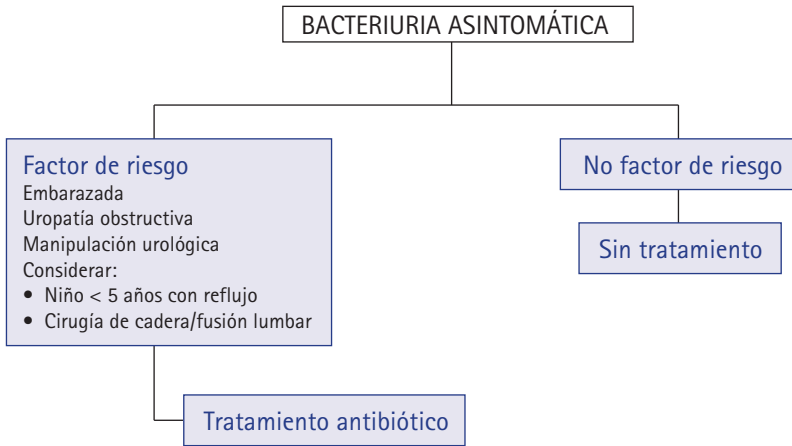
■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR

Los pacientes con lesión medular tienen una alta prevalencia de BA (se calcula hasta el 50% en pacientes sometidos a autosondajes) e ITU sintomáticas, con una frecuencia similar en hombres y mujeres. En una cohorte de pacientes afectados de lesión medular que se sometían a autosondajes, se observó al tratar la BA que los pacientes presentaban recurrencia precoz de la misma. Tras 7-14 días de tratamiento antibiótico, el 93% de los pacientes presentaban de nuevo bacteriuria a los 30 días y, tras un curso antibiótico de 28 días, la bacteriuria era de nuevo detectable a los 30 días en el 85% de los casos. En este estudio, los aislados causantes de la recurrencia de la bacteriuria tenían mayor resistencia antimicrobiana.

En otro estudio de 52 pacientes con lesión medular aguda seguidos prospectivamente durante un periodo de 4-26 semanas, el 78% de los urocultivos practicados semanalmente fueron positivos, pero sólo se diagnosticaron seis casos de ITU sintomática que respondieron rápidamente al tratamiento antimicrobiano. La BA tiende a recurrir precozmente tras el tratamiento de estos pacientes, con independencia del tratamiento antibiótico administrado, y es frecuente la aparición de resistencias a los antimicrobianos. Tras estas observaciones, la recomendación

Figura 2.

Manejo de la BA (adaptado de Pigrau C, et al. *Enf Infecc Med Clin.* 2005;23(Supl.4):28-39).



es no realizar la detección sistemática ni tratar la BA en los pacientes con lesión medular. En estos pacientes se recomienda tratar únicamente los episodios de ITU sintomática.

CONCLUSIONES

La detección y el tratamiento de la BA sólo está indicada en aquellos pacientes en los que ésta se asocia a efectos adversos potencialmente evitables con el tratamiento antibiótico (Fig. 2). Evitar el tratamiento de la BA en otras situaciones reduce el riesgo de desarrollo de resistencias a los antibióticos comúnmente utilizados. Según esta premisa y las evidencias expuestas previamente, no está indicada la detección sistemática ni el tratamiento de la BA en las siguientes situaciones: mujeres premenopáusicas no embarazadas, pacientes diabéticos, pacientes con lesión medular, pacientes portadores de catéter urinario o pacientes de edad avanzada tanto si viven en la comunidad como institucionalizados. Esto es debido a que, en estas situaciones, la BA raramente es causa de complicaciones, suele recidi-

var a las pocas semanas del tratamiento y la antibioterapia repetida selecciona cepas resistentes.

Tampoco constituye indicación de tratamiento antibiótico la detección de piuria acompañando la BA, ya que esta está presente en la mayoría de los pacientes con BA, persiste en el tiempo y su presencia no se asocia a un incremento de infecciones urinarias sintomáticas cuando los pacientes son seguidos durante periodos prolongados.

Creemos indicada la búsqueda sistemática y tratamiento de la BA en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que deben someterse a cirugía o manipulación de la vía urinaria en los que es probable que se produzca hematuria, debido al elevado riesgo de ocasionar bacteriemia (25-80%). También se recomienda su tratamiento antes de realizar un estudio urodinámico, colocar un stent y extraer cálculos uretrales.
- Aunque no hay recomendación específica, puede considerarse en los primeros 6 meses posteriores al trasplante renal y en el paciente neutropénico,

TABLA III.

Antibióticos y dosis de los mismos utilizadas en el tratamiento de la bacteriuria asintomática

Antibiótico	Dosis	Días
Fosfomicina-trometamol	3 g/día	1 día
Ac pipemídico	400 mg/12 h	3 días
Norfloxacino	400 mg/12 h	3 días
Ciprofloxacino	250 mg/12 h	3 días
Ofloxacina	200 mg/12 h	3 días
Levofloxacina	500 mg/24 h	3 días
Cotrimoxazol	160/800 mg/12 h	3 días
Nitrofurantoína	100 mg/12 h	5 días
Amoxicilina	250 mg/8 h	5 días
Amoxicilina/Ác. clavulánico	250* mg/12 h	5 días
Cefalexina	250 mg/6 h	5 días
Cefadroxilo	500 mg/12 h	5 días
Cefaclor	250 mg/8 h	5 días
Cefuroxima	250 mg/12 h	5 días
Cefixima	400 mg/día	3 días
Cefpodoxima	100 mg/12 h	3 días
Ceftibuteno	400 mg/día	5 días

*Referidos a amoxicilina.

así como en los pacientes que deben someterse a cirugía ortopédica de cadera o fusión espinal de segmentos lumbares.

- Aunque recientemente se ha cuestionado el beneficio del tratamiento sistemático de la BA en los niños, en los menores de 5 años, especialmente si presentan reflujo vesicoureteral, deberá individualizarse la actitud a seguir.

El tratamiento de la BA, en los casos en los que está indicado, se elegirá en función del resultado del urocultivo y del antibiograma del aislado (Tabla III). Aunque clásicamente se ha aconsejado una duración de 7 días, existen estudios, especialmente en las embarazadas, que demuestran que pautas cortas de 3 días e incluso monodosis de 3 g de fosfomicina-trometamol tienen una eficacia similar, por lo que no

parece razonable realizar pautas más prolongadas que en el tratamiento de la cistitis. En la profilaxis de las manipulaciones urológicas probablemente sea suficiente administrar una sola dosis de antibiótico previa a la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrutyn E, Mosses J, Berlin JA, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med.* 1994;120:827-33.
2. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *Br Med J.* 1969;1:804-6.
3. Bengtsson C, Bengtsson U, Björkelund C, et al. Bacteriuria in a population sample of woman: 24-year follow-up study. Results from the prospective population-based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol.* 1998; 32:284-9.
4. Boscia JA, Abrutyn E, Levison ME, et al. Pyuria and asymptomatic bacteriuria in elderly ambulatory women. *Ann Intern Med.* 1989;110:404-5.
5. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med.* 1986; 80:208-14.
6. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al. Therapy vs. no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. *JAMA.* 1987;257:1067-71.
7. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2005; 161:557-64.
8. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections; To treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 2012; DOI: 10.1093/cid/cis534.
9. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Births Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:978-85.

10. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2:CD006943.
11. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002;347:1576-83.
12. Herráiz MA, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Med Clin.* 2005; 23(Supl.4):40-6.
13. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Eng J Med.* 2000;343:992-7.
14. Hull RA, Rudy DC, Wieser IE, Donovan WH. Virulence factors of *Escherichia coli* isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. *J Clin Microbiol.* 1998;36:115-7.
15. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30:14-8.
16. Klemm P, Hancock V, Schembri MA. Mellowing out: adaptation to commensalism by *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria strain 83972. *Infect Immun.* 2007;75:3688-95.
17. Kuhlemeier KV, Stover SI, Lloyd LK. Prophylactic antibacterial therapy for preventing urinary tract infections in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1985;134:514-7.
18. Leone M, Perrin AS, Granier I, et al. A randomized trial of catheter change and short course of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in catheterized ICU patients: *Intensive Care Med.* 2007;33:726-9.
19. Leuck AM, Wright D, Ellinson L, et al. Complications of Foley catheters. Is infection the greatest risk? *J Urol.* 2012;187:1662-6.
20. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, et al. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology* 1984;23:343-7.
21. Lin K, Fajardo K, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148:W20-4.
22. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. *Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment.* *Ann Intern Med.* 1989;110:138-50.
23. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:367-94.
24. Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin N Am.* 2012;26:13-27.
25. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Clin North Am.* 1997;11:647-62.
26. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:643-54.
27. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med.* 1987; 83:27-33.
28. Nordenstam GR, Brandberg CA, Oden AS, et al. Bacteriuria and mortality in an elderly population. *N Eng J Med.* 1986;314: 1152-6.
29. Núñez-Pereira S, Pellisé F, Rodríguez D, et al. Individualized antibiotic prophylaxis reduces surgical site infections by gram-negative bacteria in instrumented spinal surgery. *Eur Spine J;* 2011;DOI 10.1007/s00586-011-1906-3.
30. Rajamanickam A, Noor S, Usmani A. Should an asymptomatic patient with an abnormal urianalysis (bacteriuria o pyuria) be treated with antibiotics prior to major joint replacement surgery? *Clev Clin J Med.* 2007;Suppl1:S17-8.
31. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Habbins JC, Bracken M. Metaanalysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1998;73:576-80.
32. Roos V, Nielsen EM, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains: adhesins, growth and competition. *FEMS Microbiol Lett.* 2006;262:22-30.
33. Roos V, Schembri MA, Ulett CG, et al. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 carries mutations in the foc locus and is unable to express F1C fimbriae. *Microbiology.* 2006;152:1799-806.

34. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD000490.
 35. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000;160:678-82.
 36. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:691-5.
 37. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury. *Paraplejia.* 1993;31:645-52.
 38. Warren JW, Antony WC, Hoopes JM, et al. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454-8.
 39. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD000491.
-

5

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES NO COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR. TRATAMIENTO DE LA PIELONEFRITIS AGUDA

J.P. Horcajada, L. Sorlí, M. Montero

*Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario del Mar. Barcelona.*

■ TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES NO COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Definiciones y epidemiología

Las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior son aquellas que cursan con síntomas miccionales, habitualmente sin fiebre, y que se dan en pacientes sin anomalías funcionales o anatómicas del aparato urinario, instrumentación reciente de la vía urinaria o infección urinaria en las semanas previas. Algunos autores consideran complicada toda infección urinaria en el varón dada la diferente anatomía de la vía urinaria. En la mujer embarazada, los niños menores de 5 años, los inmunodeprimidos, los diabéticos, los pacientes con insuficiencia renal o con clínica de más de una semana de duración o con infecciones recurrentes, y en los pacientes que han sufrido manipulación urológica, la cistitis también se considera complicada.

Por lo tanto, la cistitis simple o no complicada sería aquella que afecta a la mujer premenopáusica, no embarazada, sin anomalías urológicas o comorbilidades. Y a esta situación nos referiremos en este capítulo.

Las forma clínica habitual de la infección del tracto urinario (ITU) inferior es la cistitis aguda.

El término cistitis hace referencia a la inflamación de la vejiga urinaria, habitualmente de causa infecciosa. Cursa con disuria, urgencia miccional y polaquiuria y a veces dolor suprapúbico, habitualmente sin fiebre.

La cistitis aguda constituye un motivo muy frecuente de consulta en Atención Primaria, especialmente en el caso de las mujeres. En Estados Unidos la incidencia de cistitis aguda es de 7 millones de episodios al año y cada episodio conlleva una pérdida de 1,2 días de asistencia al trabajo. Se calcula que más de la mitad de las mujeres tendrán una ITU durante su vida. En un estudio de cohortes de mujeres sexualmente activas, la incidencia de ITU fue de 0,5 a 0,7 episodios por persona y año. Como factores de riesgo, además de una cierta asociación familiar en algunos casos, destacan las relaciones sexuales, el uso de espermicidas, diafragma y la historia de ITU previas y el reciente uso de tratamiento antibiótico.

La importancia de esta infección no radica sólo en su elevada prevalencia sino también en que afecta a la calidad de vida de los pacientes, y ésta se ve influenciada por la eficacia y seguridad del tratamiento administrado.

Etiología

La cistitis no complicada de la comunidad está causada en el 90% de los casos por *Esche-*

richia coli. Ocasionalmente pueden aislarse otras enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, y en mujeres jóvenes en época de verano, *Staphylococcus saprophyticus*. En este sentido, las pautas de tratamiento empírico de las cistitis simples no ofrecerían demasiadas complicaciones, de no ser por el fenómeno de las resistencias a los antibióticos que se ha ido incrementando en los últimos años, no sólo en el medio hospitalario sino también en la comunidad. Este hecho ha provocado cambios en las recomendaciones terapéuticas de las infecciones urinarias en muchos países, incluido el nuestro. Los patrones locales de susceptibilidad son los que deben marcar las pautas de tratamiento empírico en lugar de guías internacionales seguidas de manera inespecífica. Existe una clara disparidad según regiones y países, y por eso los estudios de vigilancia regionales y locales son cruciales para decidir las pautas de tratamiento empírico. Así, los estudios más recientes realizados en América y Europa demuestran patrones de mayor resistencia en Estados Unidos que en Canadá, y en el sur de Europa en comparación con el norte. Los fármacos que han desarrollado más resistencias en general son la ampicilina, el cotrimoxazol, y en algunos países como España, las quinolonas. También existe actualmente un incremento preocupante de la resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación mediada por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Las moléculas que aún preservan en general buenos porcentajes de sensibilidad en la mayoría de países son la fosfomicina y la nitrofurantoína.

Tratamiento

La elección del antibiótico empírico para el tratamiento de la cistitis no complicada dependerá de varios factores como los antecedentes personales, incluyendo la historia de alergias u otras reacciones adversas a los antimicrobianos, la tendencia del antibiótico a producir efectos colaterales en la ecología de la flora residente

(selección de mutantes resistentes, colonización por cepas multirresistentes), la disponibilidad del fármaco, el coste del tratamiento y, sobre todo, del patrón local o regional de resistencia de los uropatógenos. Existe poca evidencia respecto a qué porcentaje local de resistencias obligaría a dejar de utilizar una molécula de forma empírica. Según un modelo matemático, en el caso del cotrimoxazol sería del 20%. Para las quinolonas y cefalosporinas sería del 10% según opinión de expertos. Es cierto que en el caso de la cistitis simple el riesgo de progresión a sepsis es muy bajo. Hay estudios que demuestran tasas de curación clínica espontánea del 25 al 40%. Sin embargo, el tratamiento con placebo se asocia a una mayor duración de los síntomas y a un ligero aumento del riesgo de progresión a pielonefritis. Los niveles urinarios de muchos de los agentes utilizados en la cistitis son tan elevados que se superan las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de bacterias resistentes o intermedias *in vitro*, con el consiguiente éxito terapéutico.

Así mismo cada vez se considera más importante tener en cuenta el posible daño colateral ecológico en la flora residente de utilizar una u otra molécula para el tratamiento de una entidad con bajo riesgo de complicaciones como la cistitis simple. Algunos antimicrobianos como los que tienen capacidad anaeróbica (por ejemplo, amoxicilina-clavulánico) pueden favorecer la aparición posterior de recurrencias debido al desequilibrio ecológico que producen en la flora vaginal. La reducción de flora anaerobia facilita el aumento del pH local y la consecuente invasión del introito vaginal por uropatógenos procedentes de la flora fecal. Los efectos colaterales negativos atribuidos a las cefalosporinas de amplio espectro serían la colonización por enterobacterias productoras de BLEE, enterococos e incluso la infección por *Clostridium difficile*. El uso de quinolonas se ha asociado a infecciones posteriores por gram negativos resistentes a quinolonas y por *Staphylococcus aureus* resistente

TABLA I.

Opciones terapéuticas actuales para la infección no complicada del tracto urinario inferior

	Eficacia clínica (%)	Eficacia microbiológica (%)	Comentarios	Grado de evidencia
Nitrofurantoina 100 mg/12 h, 5-7 días	93 (84-95)	88 (86-92)	Escasas resistencias, pocos efectos colaterales sobre la flora residente**. Eficacia similar a comparadores. De primera elección en la actualidad. Evitar si pielonefritis o sepsis	A-I
Fosfomicina trometamol 3 g en monodosis	91	80 (78-83)	Escasas resistencias, pocos efectos colaterales** Parece tener menor eficacia que los comparadores También es de primera elección. Evitar si pielonefritis o sepsis	A-I
Cotrimoxazol 800 mg/12 h, 3 días	93 (90-100)	94 (91-100)	Valorado en muchos ensayos clínicos (referente). Elevadas tasas de eficacia. Pero no se recomienda empíricamente si las tasas de resistencia son >20 %	B-III (para uso empírico)
Fluorquinolonas, varios regímenes, 3 días	90 (85-98)	91 (81-98)	Mayor daño colateral**. Deben reservarse para situaciones más graves que la cistitis Ventajas PK/PD	A-III
Betalactámicos, varios regímenes, 3-5 días	89 (79-98)	82 (74-98)	Menor eficacia, más recurrencias y más efectos adversos y daño colateral**. Uso alternativo	B-I

*Adaptada de Gupta et al, CID 2011. "Selección de mutantes resistentes, riesgo de colonización por bacterias multiresistentes y/o *Candida spp.*, alteración de la flora anaerobia vaginal. "Los grados de recomendación y evidencia son los utilizados por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (ref. Gupta et al). A pesar de que la prevalencia de resistencias en España es diferente que en Estados Unidos, los grados actuales de recomendación son válidos para España.

a meticilina. En este sentido, nitrofurantoina y fosfomicina parecen más seguras, probablemente por un menor impacto en la flora fecal.

A continuación se exponen las opciones terapéuticas más importantes para el tratamiento empírico de la infección no complicada del tracto urinario inferior. En la tabla I se muestran de manera resumida.

Cotrimoxazol

El cotrimoxazol ha sido uno de los antibióticos más utilizados en la infección de orina hasta hace unos años, con resultados excelentes en cuanto a eficacia clínica y tasas de recurrencia, siendo el referente en muchos estudios. En ensayos comparativos ha demostrado ser no inferior a 3 días de quinolonas, aunque utilizado en pautas de 7 días de duración. Sin embargo, en muchos países los uropatógenos habituales han

alcanzado tasas de resistencia a cotrimoxazol superiores al 20%, por lo que este antibiótico ha dejado de ser útil en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en esos lugares.

El tratamiento con cotrimoxazol de cistitis producidas por microorganismos resistentes a este antimicrobiano obtiene tasas de curación menores del 60%. Aunque en lugares con tasas de resistencia a cotrimoxazol del 10-15% las tasas de curación son similares a la de los comparadores, las últimas guías terapéuticas norteamericanas y europeas recomiendan evitar la utilización empírica de cotrimoxazol en la infección urinaria cuando la prevalencia local de resistencia de *Escherichia coli* sea superior al 20% o cuando la paciente haya recibido cotrimoxazol por una cistitis en los 3 meses previos. En España, las guías terapéuticas excluyen al cotrimoxazol como tratamiento empírico de las

infecciones urinarias porque las tasas de resistencia de los patógenos comunitarios a cotrimoxazol en nuestro país exceden el 30%.

Fluoroquinolonas

Son activas frente a la mayoría de los uropatógenos, con excepción del enterococo, si bien actualmente existe un aumento de resistencias con implicaciones en la práctica clínica. Las fluoroquinolonas tienen una excelente biodisponibilidad que permite su utilización por vía oral, alcanzando rápidamente concentraciones muy superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los gérmenes, especialmente en orina.

Los estudios comparativos de quinolonas con cotrimoxazol y con nitrofurantoína en la ITU no complicada demuestran similares tasas de erradicación, de recurrencias y de efectos secundarios, con la ventaja de poder administrarlas durante menos días que los comparadores. Además, las quinolonas han mostrado ser superiores a los betalactámicos en eficacia. La monodosis de fluoroquinolonas, sin embargo, demuestra menores tasas de erradicación que su administración durante 3 días.

Los niveles de resistencia a las quinolonas de primera generación (ácido pipemídico, ácido nalidíxico) actualmente son demasiado elevadas (> 30%) como para utilizarlas de forma empírica en las infecciones urinarias. En series recientes de nuestro país se ha observado que la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas ha aumentado de forma importante. Aunque en algunos estudios las tasas de resistencia a ciprofloxacino en mujeres con cistitis no complicada son inferiores al 10%, en otras series las resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino fueron del 14,7% e incluso del 20,2%. Aun así, en el tratamiento de la cistitis el porcentaje de fracasos clínicos con fluorquinolonas es pequeño, probablemente por la elevada concentración del fármaco en la orina, por lo que las fluoroquinolonas aún se conside-

ran útiles en el tratamiento empírico de la cistitis en áreas con tasas bajas de resistencia.

Sin embargo, se ha demostrado que la utilización frecuente de las fluoroquinolonas se correlaciona con un aumento en las resistencias a estos antibióticos y son un factor de riesgo para infecciones por MRSA. Además, por su farmacocinética son muy eficaces en infecciones urinarias con afectación parenquimatosa y sistémica, de forma que en la ITU baja serían un fármaco con excesivas propiedades no necesarias y poco aprovechadas. Por estos motivos recientemente varios autores y las últimas guías norteamericanas y europeas desaconsejan su utilización de primera elección en las infecciones urinarias bajas no complicadas.

Cefalosporinas orales

Las cefalosporinas de primera generación presentan tasas de resistencia elevadas en algunas áreas geográficas, por lo que ya no se recomiendan para el tratamiento empírico.

Las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación (cefuroxima, cefixima, ceftibuteno, cefditoren) son activas frente a la mayoría de los gramnegativos implicados en las infecciones urinarias, con excepción de *Pseudomonas spp.* y gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Mantienen tasas de resistencia muy bajas frente a *E. coli* por lo que son en la actualidad una alternativa válida para el tratamiento de la infección urinaria de vías bajas. En estudios comparativos de tratamiento oral de las infecciones urinarias no complicadas, que comparaban cefixima con cotrimoxazol o amoxicilina, se observaron las mismas tasas de curación bacteriológica con los tres antibióticos (75-95%). Lo mismo ocurría al comparar cefpodoxima proxetil con cefaclor o amoxicilina e incluso con cotrimoxazol. Sin embargo, las tasas de recurrencia son mayores con las cefalosporinas que con cotrimoxazol. Este hecho se debe en parte a que los betalactámicos son menos capa-

ces de erradicar las enterobacterias de la flora colónica y vaginal, probablemente debido a que adquieren concentraciones menores en dichos lugares. También se ha sugerido que es debido al efecto anaerobicida de las cefalosporinas con el consiguiente desequilibrio de la flora bacteriana fecal y vaginal.

Otro problema añadido a esta opción terapéutica es la creciente incidencia de infecciones urinarias de la comunidad producidas por uropatógenos productores de BLEE, que les confieren resistencia a cefalosporinas de segunda y tercera generación. En el primer estudio multicéntrico sobre la prevalencia de BLEE en hospitales españoles, se comprobó la presencia de bacilos gramnegativos productores de BLEE en el 90% de los hospitales que participaron, con un número importante de aislamientos procedentes de la comunidad, la mayoría de las cuales correspondían a infecciones urinarias. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE: la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo penicilina, cefalosporinas de tercera y de segunda generación y quinolonas) y la infección urinaria recurrente.

Los porcentajes de *E. coli* uropatógeno resistente a cefalosporinas de tercera generación, que se aíslan en series recientes de infección urinaria baja en nuestro país, son inferiores al 6%, por lo que de momento no representan un problema teórico a la hora de decidir la pauta antibiótica empírica en la infección urinaria baja no complicada. Sin embargo, la tendencia creciente de este problema constituye un motivo de preocupación y obliga a mantener una actitud vigilante.

Asociaciones de betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas

Actualmente, las tasas de resistencia de *E. coli* a amoxicilina y ampicilina son superiores al 40%.

No obstante, su asociación con inhibidores de las betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam) ha logrado que la resistencia sea inferior al 5-10%, por lo que se consideran una opción válida para el tratamiento de las infecciones urinarias en general, incluso por aquellas producidas por *E. coli* productor de BLEE que mantengan sensibilidad a amoxicilina-clavulánico. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con amoxicilina-clavulánico durante tres días en la cistitis aguda no complicada es menor que con ciprofloxacino durante tres días. Este resultado coincide con estudios previos realizados con otros betalactámicos que demuestran que las tasas de erradicación y no recurrencia son inferiores que con cotrimoxazol o quinolonas. Por ello, en las guías americanas y europeas recientes de cistitis no se recomienda la utilización empírica de betalactámicos como pauta de primera elección.

Por otra parte, las recurrencias con amoxicilina parecen superiores que con cotrimoxazol o quinolonas. Como se ha comentado con las cefalosporinas, este hecho parece relacionado con la menor capacidad de los betalactámicos de erradicar las enterobacterias de la flora vaginal en comparación con las quinolonas. Amoxicilina-clavulánico, además, altera la flora fecal y vaginal más que otros antimicrobianos facilitando la colonización por *Candida sp.* y/o la recolonización por enterobacterias.

Fosfomicina

Se trata de un derivado del ácido fosfónico que bloquea la síntesis de precursores del peptidoglicano de la pared bacteriana. Es activa frente a bacterias grampositivas como los estafilococos y también frente a gramnegativas, incluyendo *E. coli*. La sal cálcica de fosfomicina oral tiene una absorción reducida (30-40%). La sal de trometamol le confiere una mayor estabilidad a pH gástrico, de forma que su absorción por vía oral es mayor (50-60%). Se excreta por vía renal en forma activa consiguiendo concen-

traciones urinarias elevadas. Las propiedades farmacocinéticas de fosfomicina trometamol permiten conseguir niveles urinarios adecuados durante 48-72 horas con una única dosis de 3 g. Como contrapartida, los niveles séricos y renales de fosfomicina administrada por vía oral son muy bajos, por lo que si hay sospecha de pielonefritis, prostatitis o sepsis urinaria no debe utilizarse.

La sal de trometamol está aprobada para el tratamiento de la cistitis no complicada y se han obtenido buenos resultados comparativos con una dosis única de 3 g. En algunos estudios, los efectos secundarios fueron algo más frecuentes y las tasas de erradicación microbiológica ligeramente inferiores a las observadas con tratamientos de 5 a 7 días de quinolonas, pero similares a 7 días con nitrofurantoína. En un estudio comparativo, sin embargo, la tasa de erradicación microbiológica fue inferior a la de nitrofurantoína (78% vs 86%, $p = 0,02$). Las tasas de recurrencia con fosfomicina trometamol son similares a las observadas a las de los comparadores, entre ellos quinolonas y trimetoprim y el riesgo de vaginitis por alteración de la flora vaginal es bajo (< 2%). Teniendo en cuenta estos datos, y sabiendo que en nuestro medio las tasas de resistencia a fosfomicina de los uropatógenos habituales son inferiores al 4%, este antimicrobiano se considera de primera elección para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en nuestro medio. Además, dado el actual aumento de resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol y a quinolonas, recientemente se ha propuesto la utilización de fosfomicina de primera elección en la infección urinaria baja para poder reducir la utilización empírica de esos antibióticos y evitar el consiguiente desarrollo de resistencias a estos fármacos potencialmente útiles en otras indicaciones. Otro dato a favor de su utilización es que, en las áreas donde se utiliza para tratar las cistitis, las tasas de resistencia de *E. coli* a los antimicrobianos son muy bajas.

Un aspecto interesante pero discutido de este fármaco sería su potencial eficacia en infecciones urinarias producidas por bacterias multirresistentes. Sin embargo, aunque hay datos observacionales que sugieren que puede ser eficaz en cistitis por *E. coli* BLEE, no hay estudios comparativos controlados que respalden su recomendación para esta indicación en las guías terapéuticas.

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un profármaco que las bacterias activan mediante flavoproteínas como la nitrofurano-reductasa, que reducen la molécula para obtener sustancias intermedias que alteran los ribosomas y otras macromoléculas bacterianas. Como resultado, el fármaco interfiere en varias rutas enzimáticas vinculadas a la respiración celular, el metabolismo glucídico y la síntesis de proteínas, ADN, ARN y la pared bacteriana. Esta acción simultánea sobre tres rutas metabólicas distintas puede explicar la dificultad para el desarrollo de resistencias.

Es activa frente a *E. coli* y enterococos, sin embargo, *Proteus* y *Klebsiella* tienen menor susceptibilidad y *Pseudomonas* es resistente. Su absorción por vía oral es buena y mejora con la ingesta de alimentos un 40%. Consigue concentraciones elevadas en orina, pero muy bajas en suero y tejido renal, por lo que, al igual que la fosfomicina oral, no debe administrarse si se sospecha afectación parenquimatosa o sistémica. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y se debe evitar en pacientes con aclaramientos de creatinina menores de 40 ml/min, debido a que puede presentar niveles urinarios inadecuados y presentar una potencial concentración sérica tóxica. Los efectos secundarios son frecuentes, sobre todo de tipo digestivo. También puede producir cuadros graves como la neumonitis intersticial en casos de utilización prolongada. Sus efectos colaterales sobre la flora residente son escasos.

En nuestro medio, un 30-40% de *Klebsiella* y todos los *Proteus* son resistentes a nitrofurantoina, mientras que *E. coli* mantiene tasas de resistencia inferiores al 10%, por lo que se puede considerar una opción empírica para la cistitis no complicada. También se ha recomendado como fármaco "ahorrador" de quinolonas en la cistitis aguda. Según estudios recientes, su eficacia en cistitis aguda es similar a los comparadores incluyendo cotrimoxazol, quinolonas y fosfomicina. Los estudios de equivalencia eran de 7 días de nitrofurantoina *versus* los comparadores, y en pautas de 4 veces al día. Esto hacía que fuera una opción secundaria. Sin embargo, en un estudio más reciente se demuestra que 5 días de 100 mg de nitrofurantoina cada 12 horas es equivalente al comparador, y se tolera mejor que con las pautas cada 6 horas. Además, un metaanálisis reciente comparándola con cotrimoxazol demuestra equivalencia entre ambos fármacos. Estas nuevas evidencias, unido a las bajas tasas de resistencia y a los escasos efectos negativos sobre la flora residente, sitúan a este fármaco actualmente en primera línea de tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada.

En la tabla I se resumen los datos de eficacia clínica y microbiológica inicial de los distintos agentes recomendados para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada.

Duración del tratamiento antibiótico y dosificación de los antimicrobianos en la infección no complicada del tracto urinario inferior

La duración del tratamiento de la cistitis ha experimentado importantes modificaciones en los últimos años. Esto tiene importancia ya que una duración superior a la necesaria comporta un aumento de los costes y efectos secundarios, entre ellos de candidiasis vaginal, una complicación no inusual tras el tratamiento de la cistitis. Inicialmente, la pauta más habitual consistía

en la administración de un antibiótico activo durante 7 días; posteriormente, se intentó tratar a los pacientes con una sola dosis de antibióticos con cotrimoxazol, betalactámicos o quinolonas, pauta que se abandonó dados los elevados índices de fracasos terapéuticos.

Aunque ya se ha ido exponiendo a lo largo del capítulo al hablar de cada grupo de antimicrobianos, a continuación se expone de forma resumida la duración del tratamiento de la infección no complicada del tracto urinario inferior. Los estudios de revisión muestran que: a) las pautas de 3 días con fluoroquinolonas o cotrimoxazol tienen una eficacia similar a la pauta convencional de 7 días; b) la eficacia de 3 días con betalactámicos es inferior a 3 días de cotrimoxazol o fluorquinolonas; c) la eficacia con 5 días de betalactámicos es superior a 3 días con esos mismos fármacos; d) la eficacia de 3 días de nitrofurantoina es inferior a su administración durante 7 días, pero recientemente se ha demostrado también eficaz durante 5 días; e) la eficacia de una monodosis de betalactámicos, cotrimoxazol, fluorquinolonas es inferior a la utilización de 3 días de los mismos fármacos; en la actualidad, en el tratamiento de la cistitis no complicada, sólo se acepta la dosis única cuando se utiliza fosfomicina-trometamol.

En la tabla II se muestra la dosificación y la duración del tratamiento recomendados para la cistitis aguda no complicada. La dosificación adecuada de los antimicrobianos reducirá no sólo los costes sino también la frecuencia de efectos secundarios.

La amoxicilina-clavulánico se utiliza en algunos lugares, sin embargo, la incidencia de recidivas es superior a la observada con las fluorquinolonas y algunas guías terapéuticas lo desaconsejan. Las cefalosporinas de 2^a-3^a generación constituyen una alternativa válida aunque su precio es más elevado, y al ser betalactámicos sus tasas de recidiva pueden ser mayores. Aunque fosfomicina-trometamol

TABLA II.

Dosificación y duración del tratamiento de la cistitis no complicada

Antibiótico	Dosis	Días
Fosfomicina-trometamol	3 g/24 h	1
Ácido pipemídico	400 mg/12 h	3
Norfloxacin	400 mg/12h	3
Ciprofloxacino	250 mg/12 h	3
Ofloxacino	200 mg/12 h	3
Levofloxacino	500 mg/día	3
Trimetoprim	100 mg/12 h	3
Cotrimoxazol*	160/800 mg/12 h	3
Nitrofurantoína	50-100 mg/6 h-12 h	5-7
Amoxicilina	250 mg/8 h**	5
Amoxicilina-clavulánico	250 mg/8 h**	5
Cefalexina	250 mg/6 h	5
Cefadroxilo	500 mg/12 h	5
Cefaclor	250 mg/8 h	5
Cefuroxima	250 mg/12 h	5
Cefixima	400 mg/día	3
Cefpodoxima	100 mg/12 h	3
Ceftibuteno	400 mg/día	5

* En áreas con tasas de resistencia < 20%. **Referidos a amoxicilina. No se aconseja utilizar moxifloxacino por su escasa eliminación urinaria. En nuestro medio no deben emplearse empíricamente ácido pipemídico, amoxicilina, cefalosporinas de primera generación, cotrimoxazol o trimetoprim por las elevadas tasas de resistencia.

en estudios comparativos obtiene tasas de erradicación ligeramente inferiores a las de cotrimoxazol y fluorquinolonas, constituye una de las pautas de elección en nuestro medio por su comodidad de administración (con una monodosis de 3 g se consiguen niveles urinarios adecuados durante 48-72 horas), y tasas de resistencia inferiores al 5%. Nitrofurantoína también es una alternativa con eficacia similar a fosfomicina, con muy bajas tasas de resistencia, aunque el tratamiento debe durar 5-7 días y no está exento de efectos secundarios.

■ TRATAMIENTO DE LA PIELONEFRITIS AGUDA

Definiciones y epidemiología

La pielonefritis aguda (PNA) se define como la infección urinaria que afecta a la pelvis y al parénquima renal. En esta situación se producen manifestaciones locales como el dolor lumbar y sistémicas como la fiebre, que la diferencian claramente de la infección del tracto urinario inferior.

La PNA se ha dividido tradicionalmente en complicada y no complicada según exista o no un trastorno anatómico o funcional de la vía urinaria que pueda influir en la distribución de los microorganismos causales, en la respuesta al tratamiento y en la evolución final del cuadro. Pero existen otros factores como recibir asistencia sanitaria o antibioterapia, que pueden influir tanto o más en la etiología, como se verá posteriormente.

La PNA es uno de los cuadros clínicos más frecuentes en los servicios de urgencias pues supone cerca del 3% de las consultas urológicas de estos servicios. Aunque la mortalidad asociada es baja (exceptuando algunos casos de sepsis urinaria grave), posee una importante morbilidad y comporta frecuentes bajas laborales. En el anciano es una de las causas más frecuentes de bacteriemia y de shock séptico.

Etiología

La etiología de la pielonefritis aguda es similar a la de la cistitis porque la etiopatogenia es similar. La frecuencia esperable de unos u otros microorganismos depende del tipo de paciente y sus antecedentes. Desde un punto de vista práctico, clásicamente, los agentes etiológicos de la pielonefritis se han dividido en dos grupos dependiendo de la existencia de factores de riesgo para infección por microorganismos distintos de *E. coli* y/o multiresistentes. Entre los factores

de riesgo cabe considerar el tratamiento antibiótico previo, la manipulación urológica reciente, la presencia de una sonda uretral y la adquisición de la infección en el hospital o en relación con la asistencia sanitaria en general. En esos casos es probable que el paciente esté colonizado por flora distinta de *E. coli* o resistente a los antibióticos normalmente utilizados incluyendo enterobacterias con factores de resistencia añadidos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* y, ocasionalmente, *Candida spp.*

E. coli es el microorganismo causal más frecuente de PNA en el paciente sin factores de riesgo (> 80%). En España, las tasas de resistencia de *E. coli* uropatógeno a fluorquinolonas superan el 20% en la comunidad. Así mismo, más del 50% de las cepas de *E. coli* son resistentes a la ampicilina, el 40% al cotrimoxazol y del 20-30% a cefalosporinas de primera generación. La sensibilidad a cefalosporinas de segunda y de tercera generación es del 95-99%, si bien cada vez son más frecuentes las cepas de *E. coli* y de *Klebsiella spp.* resistentes a cefalosporinas de tercera generación debido a la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Son enzimas codificadas por plásmidos que confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam. Se asocian con frecuencia a resistencia a quinolonas. De esta forma sólo los carbapenemes y aminoglucósidos serían las únicas opciones terapéuticas. Estas cepas se aíslan no sólo en el medio hospitalario sino también en infecciones de la comunidad, especialmente asociadas a cuidados sanitarios.

Los factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE son la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino. El contacto con la atención sanitaria también se consi-

dera un factor de riesgo de infección urinaria por BLEE.

La infección por *Proteus spp.* es menos frecuente. Éste puede producir una enzima (ureasa) que desdobra la urea en amonio, alcaliniza la orina y favorece la precipitación de sales de fosfato amónico-magnésico (estruvita) y fosfato cálcico (apatita) con la consiguiente aparición de litiasis, en algunos casos coraliforme. Es una indicación de ecografía urgente por el riesgo de uropatía obstructiva subyacente.

Enterococcus spp. se aísla especialmente en ancianos con hipertrofia prostática, en postoperados y en pacientes que llevan sonda vesical permanente o han recibido profilaxis o tratamiento con una cefalosporina o aztreonam.

La pielonefritis por estreptococo del grupo B se observa en la mujer gestante, en el paciente anciano, en el diabético y en el recién nacido.

La pielonefritis por *Candida* es poco frecuente. Puede producirse sobre todo en diabéticos, en pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro y en portadores de sonda urinaria. Además, *Candida* puede invadir el riñón por vía hematógena en pacientes con neutropenia prolongada, nutrición parenteral o tratamiento con corticoides o con antibióticos de amplio espectro. La afección vascular puede causar necrosis papilar. Eventualmente se forman micetomas o bolas de hongos en la pelvis renal que pueden alterar la función renal.

Tratamiento antimicrobiano de la pielonefritis aguda

En pacientes con pielonefritis aguda, se debe realizar un urocultivo con antibiograma antes de iniciar la antibioterapia empírica. Posteriormente se debe desescalar apropiadamente teniendo en cuenta el microorganismo aislado y su antibiograma.

Respecto a los antimicrobianos que se utilizan de manera empírica en la pielonefritis deben ser activos frente a más del 95% de las cepas de

E. coli y alcanzar concentraciones elevadas y mantenidas en la vía urinaria, en el tejido renal y en el suero, dada la posibilidad de bacteriemia. En este sentido, ni fosfomicina ni nitrofurantoína serán candidatos para el tratamiento de este cuadro. Una vez conocido el resultado del cultivo y antibiograma, para elegir el antimicrobiano debe tenerse en cuenta además que, si es posible, debe respetar la flora rectal y vaginal. Los antibióticos con actividad anaeróbica eliminan los lactobacilos de la flora genital y pueden favorecer la colonización vaginal por enterobacterias, de forma que las recurrencias son más frecuentes tras su utilización. Sin embargo, la PNA es una situación potencialmente más grave que la cistitis y la cobertura antimicrobiana prevalece sobre los posibles efectos colaterales sobre la flora residente.

Fluorquinolonas

Varios estudios han demostrado la superioridad de las fluorquinolonas en la pielonefritis aguda frente a comparadores, incluso con pautas cortas de una semana de duración. Un estudio demostró tasas de erradicación microbiológica y curación clínica superiores con 7 días de ciprofloxacino 500 mg/12 h en comparación con 14 días de cotrimoxazol 800 mg/12 h, aunque los resultados se vieron influidos por tasas de resistencia a cotrimoxazol superiores que a quinolonas. En este estudio, cotrimoxazol durante 14 días fue muy eficaz si la cepa era sensible, por lo que sigue siendo de referencia para la PNA con germen sensible.

Otro estudio demostró una menor tasa de recurrencias con norfloxacino 400 mg/12 h vía oral durante 10 días en comparación con ceftibuteno 200 mg/12 h vía oral durante los mismos días. Otros estudios han demostrado la eficacia de pautas cortas con quinolonas en pielonefritis (ciprofloxacino en formulación de liberación retardada de 1.000 mg/24 h durante 7 días, levofloxacino 750 mg/24 h durante 5 días). Por

todo esto, en áreas con tasas bajas de resistencia a quinolonas las fluorquinolonas se consideran de primera elección en la PNA.

Cefalosporinas

En áreas con tasas altas de resistencia a quinolonas como es la nuestra, las cefalosporinas de amplio espectro (segunda y tercera generación) pueden tener un papel muy útil en el manejo de la pielonefritis aguda. Un estudio realizado en Barcelona demostró que ceftriaxona 1 g IV durante tres días seguida de una pauta oral ajustada al antibiograma hasta completar 10 días era equivalente a ceftriaxona 1 g IV seguido de cefixima 400 mg/24 h vía oral dos días más, seguida de una pauta oral ajustada a antibiograma hasta el décimo día. Esta segunda rama permitía el alta precoz de las pacientes desde Urgencias, después de unas horas de observación y de asegurar la tolerancia a la vía oral. Al revisar el antibiograma para decidir la pauta final hasta completar el ciclo conviene dar preferencia a las quinolonas o al cotrimoxazol dadas las mayores tasas de recurrencia utilizando betalactámicos.

Asociaciones de betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas

La combinación de amoxicilina con ácido clavulánico se utiliza desde hace años en bastantes centros sanitarios de España para el tratamiento empírico de las infecciones de orina y pielonefritis no complicada (datos no publicados). Probablemente esto se debe a su perfil de seguridad, a la posibilidad de secuenciación a vía oral y a que durante años las tasas de resistencia de *E. coli* han sido menores del 5-10%. Sin embargo, los estudios comparativos de amoxicilina-clavulánico en adultos con pielonefritis aguda son escasos, antiguos y poco citados en las revisiones y guías terapéuticas. En las últimas guías de la IDSA no figura entre las opciones para el tratamiento de la pielonefritis aguda. Además, actualmente las tasas de resistencia de *E. coli* a

amoxicilina-clavulánico están aumentando de manera significativa, por encima del 15% en algunas series. Por otra parte, esta combinación, en base a estudios en cistitis, ha demostrado una alta capacidad de cambiar la flora residente y de facilitar las ITU recurrentes. Por estos motivos actualmente no sería recomendable su uso de forma empírica, especialmente en pacientes con riesgo de infección por gérmenes resistentes.

En el caso de piperacilina-tazobactam disponemos de un estudio más reciente que demuestra equivalencia con imipenem en pielonefritis no complicada, de manera que, en casos graves o con sospecha de infección por bacterias distintas de *E. coli* o multirresistentes, se considera una opción empírica aceptable.

De forma interesante, un estudio reciente demuestra que la bacteriemia de origen urinario o biliar por *E. coli* BLEE puede tratarse de manera dirigida con amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam siempre que la cepa sea sensible, cosa que afortunadamente en España es bastante frecuente (69%). Este papel de tratamiento dirigido de las infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de BLEE, convierten en actualidad a estas combinaciones en buenos candidatos ahorradores de carbapenem en el tratamiento dirigido de la pielonefritis aguda.

Antimicrobianos con actividad frente a BLEE

El aumento de incidencia de infecciones por uropatógenos productores de BLEE obliga a pensar en otras opciones terapéuticas. Como alternativas dispondríamos de los carbapenem, especialmente del ertapenem, que gracias a su prolongada vida media, permite una sola dosis diaria. Una alternativa para pacientes con PNA con factores de riesgo de infección por BLEE sin sepsis grave ni shock séptico sería 1-3 dosis iniciales de ertapenem parenteral de manera empírica hasta disponer del cultivo y antibiograma,

y si se confirma que el uropatógeno es productor de BLEE sensible a amoxicilina-clavulánico y resistente a quinolonas y cotrimoxazol, continuar con amoxicilina-clavulánico oral hasta completar un ciclo de 10-14 días. Esta recomendación se basa en el estudio citado anteriormente, que demuestra que la bacteriemia de origen urinario o biliar por *E. coli* BLEE puede tratarse de manera dirigida con amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam siempre que la cepa sea sensible, cosa que afortunadamente en España es bastante frecuente (69%). Es cierto que no hay estudios al respecto en PNA, pero como ya se ha comentado, dada la necesidad de reducir el uso de carbapenem, y que esta alternativa se deduce de estudios de bacteriemias, su utilización en PNA parece razonable una vez revisado el antibiograma.

Otra opción serían los aminoglucósidos, pues muchas cepas de *E. coli* BLEE y otros uropatógenos habituales mantienen altas tasas de sensibilidad. Pero dada su potencial nefrotoxicidad no serían candidatos a tratamiento dirigido durante todo el ciclo.

Actitud clínica

Para tomar decisiones terapéuticas y de manejo clínico, además de los aspectos microbiológicos y epidemiológicos es importante tener en cuenta la situación clínica del paciente. A pesar de que la PNA puede tener complicaciones y en algunos casos puede resultar muy grave, también es cierto que si se revisan una serie de criterios de gravedad actual y potencial, la incidencia de complicaciones fuera del hospital es baja y cada vez más se tiende a manejar los casos de manera ambulatoria tras unas horas de observación en Urgencias después de haber iniciado tratamiento antibiótico parenteral.

Criterios de ingreso hospitalario

Los pacientes con sepsis grave, clínica de complicación local (dolor intenso, hematuria

TABLA III.

PNA: cinco posibles situaciones con distinto abordaje terapéutico

Situación	Tratamiento
1. PNA sin riesgo de infección por microorganismos resistentes a y sin criterios de ingreso hospitalario*	Monodosis de cefalosporina de amplio espectro o de aminoglicósido por vía parenteral. Observación 6-24 h y alta con cefalosporina de segunda o tercera generación, o fluorquinolona por vía oral hasta completar 10-14 días, o todo el ciclo por vía oral
2. PNA sin riesgo de infección por microorganismos resistentes* y con criterios de ingreso hospitalario*	Ingreso hospitalario + antibióticos IV: cefalosporina de amplio espectro o aztreonam o aminoglicósido parenteral, hasta defervescencia seguido de fluorquinolonas o cotrimoxazol o cefalosporina por vía oral (si microorganismo sensible) hasta completar 10-14 días
3. PNA con riesgo de infección por microorganismos resistentes incluyendo BLEE	Carbapenem (ertapenem si solo riesgo de BLEE) o aminoglicósido antipseudomónico, seguido de fluorquinolonas o cotrimoxazol o cefalosporina por vía oral (si microorganismo sensible), o amoxicilina-clavulánico oral si BLEE sensible, o amoxicilina si enterococo, hasta completar 10-14 días
4. PNA con shock séptico	Carbapenem antipseudomónico asociado a aminoglicósido antipseudomónico. Desescalar
5. PNA obstructiva	Pauta 2, 3 o 4 según corresponda, y drenaje

*Manipulación urológica reciente, sonda uretral permanente, tratamiento antibiótico previo, infección adquirida en el hospital. En el caso de las BLEE la relación con la asistencia sanitaria, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino. "Sepsis grave, clínica de complicación local (dolor intenso, hematuria franca, masa renal, insuficiencia renal aguda), patología de base (ancianos, diabéticos, cirróticos, neoplásicos, trasplantados), los pacientes que no se estabilizan tras 6-12 horas de observación una vez iniciado el tratamiento antibiótico y los que no puedan cumplir el tratamiento por vía oral (vómitos, distocia social, etc.)." "Se ha de adecuar el antibiótico al antibiograma. Si el urocultivo y hemocultivos de entrada son negativos se recomienda completar el ciclo con cefalosporinas de tercera generación vía oral con o sin amoxicilina si se sospecha infección por enterococo o con amoxicilina-clavulánico (que también cubriría un porcentaje alto de BLEE en nuestra área y el enterococo).

franca, masa renal, insuficiencia renal aguda), patología de base que puede influir en la etiología y en la respuesta al tratamiento (ancianos, diabéticos, cirróticos, neoplásicos, trasplantados), los pacientes que no se estabilizan tras 6-12 horas de observación una vez iniciado el tratamiento antibiótico y los que no puedan cumplir el tratamiento por vía oral (vómitos, distocia social, etc.) precisan ingreso hospitalario. En estos casos se recomienda tratamiento por vía parenteral hasta disponer del antibiograma y que se haya producido la defervescencia del cuadro, bajo observación hospitalaria. En los pacientes que no cumplan estos criterios y puedan ser dados de alta con antibióticos por vía oral tras una dosis parenteral y observación

en Urgencias, pueden utilizarse las pautas mencionadas en los apartados anteriores (Tablas III y IV).

Las guías americanas y europeas hacen la siguiente recomendación sobre las mujeres con pielonefritis que requieran hospitalización: deben ser tratadas inicialmente con un régimen antibiótico IV tal como una quinolona, un amino-glucósido, con o sin ampicilina, una cefalosporina de espectro extendido o una penicilina de espectro extendido, con o sin aminoglicósido; o un carbapenem. La elección de estos debe ser basada en datos de resistencia local y el régimen dirigido con base en los resultados de susceptibilidad (B-III). En nuestra área, es poco recomendable iniciar el tratamiento empírico con

una quinolona en este tipo de pacientes, potencialmente más graves, debido a una mayor frecuencia de resistencias. El resto de opciones podría intentar concretarse más teniendo en cuenta los datos locales de resistencia y los factores de riesgo tanto para gérmenes distintos de *E. coli* y multirresistentes, como para enterobacterias productoras de BLEE (Tabla III). En los casos más graves es muy importante descartar patología urológica obstructiva de forma urgente y en casos de sepsis grave y/o shock séptico es recomendable asociar un aminoglucósido antipseudomónico a un betalactámico también antipseudomónico (Tablas III y IV).

Respecto a los varones con pielonefritis aguda, las guías recientes americanas no hacen mención alguna. Clásicamente, la ITU febril en el varón se ingresaba debido al riesgo de complicaciones, pero la actitud de observación en Urgencias tras una dosis de antibiótico parenteral y alta con vía oral puede llevarse a cabo siempre que se haya descartado obstrucción de la vía urinaria y prostatitis aguda.

Duración del tratamiento

Respecto a la duración del tratamiento antibiótico de la pielonefritis aguda, los estudios realizados con quinolonas demuestran tasas de eficacia aceptables con duraciones de 7 días (varios estudios con ciprofloxacino, alguno muy reciente), e incluso de 5 días en un estudio con dosis altas de levofloxacino. En el caso del cotrimoxazol no se ha podido demostrar si las pautas cortas son eficaces, por lo que se sigue recomendando 14 días en base a estudios previos. Con los betalactámicos hay pocos datos sobre la duración más adecuada en pielonefritis aguda, por lo que se recomiendan ciclos de 10-14 días.

Seguimiento posterior

En mujeres con pielonefritis con sepsis grave o en las que la situación clínica empeora, o en

TABLA IV.

Dosificación de los antibióticos utilizados en la pielonefritis aguda

Antibiótico	Dosis
Ceftriaxona	1-2 g IV/24 h
Aztreonam	1-2 g IV/8 h
Ciprofloxacino IV	200-400 mg IV/12 h
Ciprofloxacino VO	500-750 mg VO/12 h
Levofloxacino	*500-750 mg IV-VO/24 h
Amoxicilina-clavulánico IV	1-2 g IV/8 h
Amoxicilina-clavulánico VO	875 mg VO/8 h, 1-2 g/12 h**
Cefuroxima	500 mg/8-12 h
Cefixima	400 mg/día
Ceftibuteno	400 mg/día
Ceftazidima	1-2 g IV/8 h
Ertapenem	1 g IV/24 h
Imipenem-cilastatina	0,5-1 g IV/6 h
Meropenem	1-2 g IV/8 h
Doripenem	500 mg IV/8 h
Gentamicina	3-5 mg kg IV/24 h
Tobramicina	3-5 mg kg IV/24 h
Amikacina	15 mg kg IV/24 h

*No se aconseja utilizar moxifloxacino por su escasa eliminación urinaria. **Presentación de 1 g de liberación retardada.

las que presentan fiebre persistente en las primeras 48-72 horas posteriores al inicio de la antibioterapia, o dolor sugestivo de urolitiasis, absceso u obstrucción de la vía urinaria, debe realizarse una evaluación urológica urgente para descartar estas anomalías y revisar el antibiograma y la pauta antibiótica iniciada empíricamente.

Tras finalizar el tratamiento de la pielonefritis aguda no es preciso realizar urinocultivo de control si la clínica ha desaparecido, excepto en mujeres embarazadas, en las que se recomienda tratar la bacteriuria asintomática si se detecta. La evaluación radiológica de un primer episodio de pielonefritis no complicada no se recomienda debido a su baja rentabilidad diagnóstica. Sin

embargo, debe considerarse en pacientes con pielonefritis recurrente, siendo la ecografía la técnica inicial de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorli L, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012 May;64(5):478-83.
2. Andreu A, Alos JL, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, Garcia-Rodriguez JA. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:4-9.
3. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:840.
4. Boerema JB, Willems FT. Fosfomicin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection.* 1990;18(Suppl 2):S80-8.
5. 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; 52:729-34.
6. Cox CE, Graveline JF, Luongo JM. Review of clinical experience in the United States with cefpodoxime proxetil in adults with uncomplicated urinary tract infections. *Drugs.* 1991;42 Suppl 3:41-50.
7. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E; Spanish Urinary Tract Infection Study Group (SUTIS). Comparative in vitro activity of ceftiofloxacin and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Jul;67(3):251-60.
8. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509-515.
9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(5):e103-e120.
10. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167:2207-12.
11. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999; 281:736-739.
12. Hamacher J, Luepke J, Reidenberg BE, Nord CE, Borner K, Koeppel P, Bristol D, Lode H. Changes in fecal flora and comparative multiple-dose pharmacokinetics of ceftibuten, cefpodoxime proxetil and amoxicillin/clavulanate. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:339-354.
13. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:77-82.
14. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, et al. Bacteremic Urinary Tract Infections: Comparison Between Community-onset Healthcare Associated, and Community-acquired. ICAAC 2011. Chicago. Abstract K, 1895.
15. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1308-12.
16. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:949-55.

17. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996; 335:468.
18. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA.* 1995;273:41-45.
19. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;17:303-332.
20. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028-1037.
21. Iravani A, Richard GA, Johnson D, Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *Am J Med.* 1988;85(3A):17-23.
22. Iravani A, Tice AD, McCarty J, et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. The Urinary Tract Infection Study Group. *Arch Intern Med.* 1995;155:485-94.
23. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus pivmecillinam multiple dose. *Infection.* 1990;18(Suppl 2):S89-93.
24. Jonsson M, Englund G, Norgard K. Norfloxacin vs. pivmecillinam in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in hospitalized elderly patients. *Scand J Infect. Dis*1990;22:339-44.
25. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:197-201.
26. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:69-76.
27. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:897-900.
28. Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors community acquired ciprofloxacin resistant *E. coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1148-52.
29. Knothe H, Schafer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomycin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection.* 1991;19:18-20.
30. Le TP, Miller LG. Empirical Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infections in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance: A Decision and Cost Analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:615-621.
31. Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G, Tselentis Y. Effect of norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin on fecal flora of women with recurrent urinary tract infections. *J Chemother.* 1997;9:203-7.
32. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1048-1053.
33. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 1998;10:39-47.
34. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0,5 g/cilastatin 0,5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Feb;19(2):95-103.
35. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J; Grupo Colaborador Español del Estudio ARESC. [Etiology and sensitivity of uropathogens identified uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): on empiric therapy]. *Med Clin (Barc).* 2011Jan15;136(1): 1-7.
36. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin Tromethamine. A review of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated cystitis. *Drugs.* 1997;53:637-656.
37. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl. 4):S341-5.
38. Pigrau C, Horcajada JP, Cartón JA, Pujol M, Mensa J. Infección urinaria. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2006.

- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
39. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rollensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1165-9.
 40. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1897-02.
 41. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, Pascual A. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089-1094.
 42. Saginur R, Nicolle LE. Single-dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Canadian Infectious Diseases Society Clinical Trials Study Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:1233-7.
 43. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, Horcajada JP, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2002;19:19-22.
 44. Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG. Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9:317-23.
 45. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, Otto G, Settergren B, Ekman GS. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):484-90.
 46. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 1999;21:1864-72.
 47. Suankratay C, Jutivorakool K, Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *J Med Assoc Thai*. 2008Aug;91(8):1172-81.
 48. Sullivan A, Edlund C, Nord C. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:101-14.
 49. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283:1583-1590.
 50. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Jun;53 Suppl 2:ii67-74.

6 INFECCIÓN URINARIA EN LA MUJER EMBARAZADA

J.C. Melchor Marcos¹, R. Ucieda Somoza²

¹Jefe de Sección de Obstetricia. Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Cruces (Vizcaya).

²Jefe de Sección de Fisiopatología Obstétrica. Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

■ INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son, junto con la anemia del embarazo, una de las complicaciones médicas más frecuentes durante la gestación, y su importancia radica en que pueden repercutir tanto en la salud materna como en la evolución del embarazo.

Su incidencia se estima en el 5-10% de todos los embarazos. Aunque la mayor parte de las veces se trata de bacteriurias asintomáticas (2-11%), en ocasiones se trata de procesos clínicos sintomáticos como son las cistitis (1,5%) y las pielonefritis (1-2%).

■ DEFINICIÓN

Se considera ITU, la presencia de bacterias en el tracto urinario capaces de producir alteraciones morfológicas y/o funcionales. En el cultivo de orina debe existir una bacteriuria significativa (> 100.000 unidades formadoras de colonias [UFC]/ml de un único uropatógeno) en orina recogida por micción espontánea, o > 1.000 UFC/ml si se recoge la orina por sondaje vesical, o cualquier cantidad si la muestra es obtenida por punción suprapúbica.

A diferencia de fuera del embarazo que para considerar bacteriuria asintomática se precisan dos urocultivos positivos, durante la gestación basta un único urocultivo positivo para considerar que existe una bacteriuria asintomática.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en las gestantes que en la población no gestante. Probablemente, la razón hay que buscarla en las modificaciones anatómicas y funcionales que tienen lugar en el aparato urinario durante la gestación y que aumentan el riesgo de ITU.

■ FISIOPATOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO DURANTE EL EMBARAZO

Los cambios fisiológicos del tracto urinario durante el embarazo son importantes y facilitan el desarrollo de la ITU, su recurrencia, persistencia y, a menudo, su evolución a formas sintomáticas, que no se produce en la mujer no gestante, en la que la ITU tiene menos impacto y no suele ser persistente. En estas modificaciones fisiológicas cabe destacar:

- La dilatación bilateral, progresiva y frecuentemente asimétrica de los uréteres, que comienza hacia la séptima semana y progresa

sa hasta el término. Tras el parto, se reduce con rapidez (un tercio a la semana, un tercio al mes y el tercio restante a los dos meses).

- La dilatación comienza en la pelvis renal y continúa por el uréter de forma progresiva, es menor en el tercio inferior y puede albergar hasta 200 ml de orina, lo que facilita la persistencia de la ITU. Esta dilatación suele ser mayor en el lado derecho.
- Por otra parte, a medida que el útero aumenta su volumen comprime la vejiga y los uréteres. Esta compresión es mayor en el lado derecho debido a la dextrorrotación habitual del útero a partir de la segunda mitad de la gestación. La compresión vesical favorece la aparición de residuo posmiccional.
- Además de estas razones anatómicas, la influencia hormonal también contribuye a estas modificaciones, tanto o más que las modificaciones mecánicas reseñadas. La progesterona disminuye el tono y la contractilidad de las fibras musculares lisas del uréter. Esto reduce el peristaltismo ureteral desde el segundo mes, observándose etapas de auténtica atonía hacia el séptimo y octavo mes, lo que favorece el estancamiento de la orina y el reflujo vesicoureteral. Igualmente disminuye el tono del esfínter ureterovesical, favoreciendo su reflujo. Los estrógenos favorecen también, en parte, la hiperemia del trigono y la adherencia de los gérmenes sobre el epitelio.
- Otros factores son:
 - Aumento de la longitud renal en 1 cm.
 - Cambio en la posición de la vejiga, que se hace más abdominal que pélvica.
 - Aumento de la capacidad vesical por descenso progresivo de su tono por factores hormonales. En el tercer trimestre puede albergar el doble de volumen, sin generar molestias en la gestante.
 - Aumento del volumen circulante que implica un incremento del filtrado glomerular. El flujo urinario aumenta al principio

del embarazo, pero a medida que progresa, el estasis urinario es más frecuente, lo que favorece la bacteriuria.

- Alcalinización del pH de la orina.
- Aumento de la concentración de azúcares y aminoácidos.
- Anomalías del tracto urinario, litiasis renal, nivel socioeconómico bajo, antecedentes de ITU, diabetes, etc.
- La disminución de la capacidad de concentración de la orina por parte del riñón de la embarazada puede ocasionar una disminución de la capacidad antibacteriana de la orina.

■ ETIOLOGÍA

Los microorganismos que causan infecciones urinarias son los habituales de la flora perineal normal y en general se trata de los mismos gérmenes que fuera del embarazo.

Los gérmenes aislados generalmente son los bacilos gramnegativos, aunque también se pueden observar microorganismos grampositivos que suelen ser los responsables del 10-15% de las infecciones sintomáticas agudas de la mujer joven.

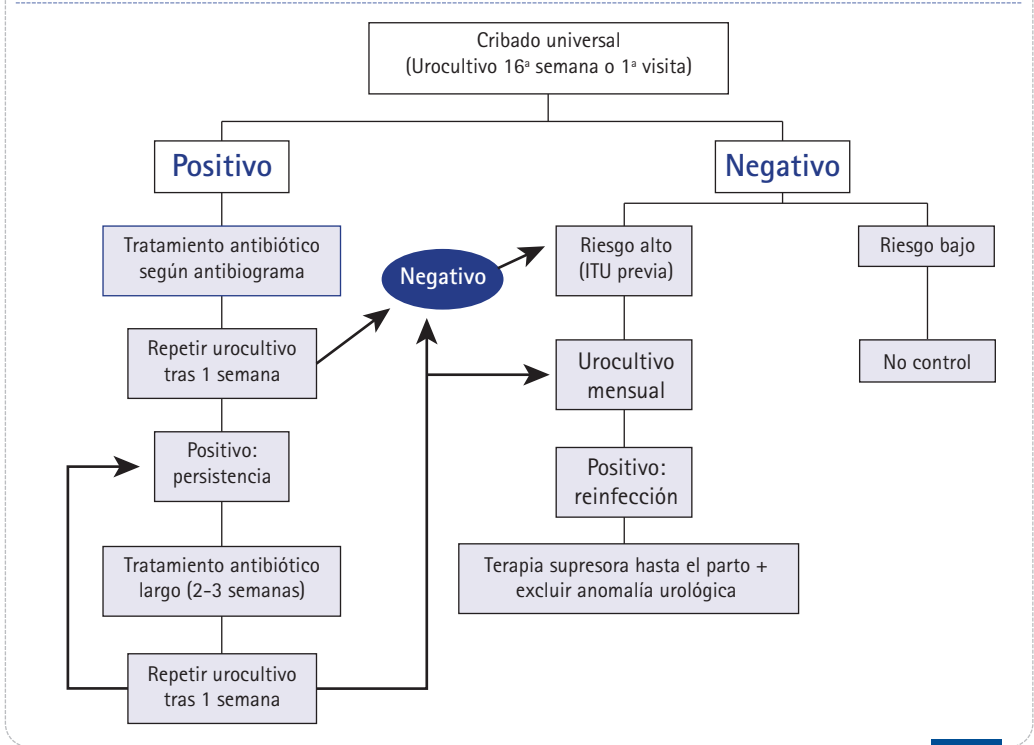
La microbiología de las bacterias en la orina es la misma que en las mujeres no embarazadas. En general se trata de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*), de gérmenes gramnegativos (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*), de gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo B) y de otros gérmenes (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*).

■ BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Es la presencia de bacterias en la orina de la embarazada en ausencia de síntomas clínicos. Su

Figura 1.

Manejo de la BA en el embarazo. Adaptado de Herraiz MA, et al. *Enf Infecc Med Clin.* 2005;23(Supl.4):40-6.



prevalencia es del 2-11% siendo más frecuente en multiparas, mujeres con nivel socioeconómico bajo, infección urinaria previa, diabetes y otras enfermedades.

En general, la frecuencia de aparición de bacteriuria asintomática durante el embarazo no difiere de la de una mujer no gestante de la misma edad. Aunque el embarazo no aumenta su aparición, sí que agrava sus consecuencias y favorece la aparición de formas sintomáticas, complicándose hasta un 35% de los casos con pielonefritis agudas. Las bacteriurias asintomáticas son detectables ya en las primeras semanas de embarazo. Por ello se recomienda el cribado de todas las gestantes para la detección de la bacteriuria asintomática durante el primer trimestre. Por ello, la recomendación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y de

otras sociedades científicas es que durante el primer trimestre de la gestación, coincidiendo con la primera analítica que se le solicita a la gestante, se realice un cultivo de orina. En la figura 1 se presenta el algoritmo diagnóstico-terapéutico.

Si se detecta bacteriuria asintomática deberán realizarse posteriormente urocultivos periódicos para detectar recidivas de la misma, debido a que, aunque no se suele encontrar relación entre la presencia de bacteriuria asintomática y cistitis, sí que se ha encontrado entre bacteriuria asintomática y pielonefritis, que es la principal complicación de la bacteriuria asintomática durante el embarazo.

Se ha podido comprobar que el cribado y tratamiento de la bacteriuria asintomática para prevenir la pielonefritis es coste-efectivo con

una gran variedad de estimaciones, aunque el coste-beneficio disminuye si la tasa de bacteriuria asintomática es inferior al 2%.

La respuesta a la pregunta de para qué debe realizarse el cribado de la bacteriuria asintomática durante el embarazo queda perfectamente respondida en el libro "Preguntas clave, respuestas concretas en medicina materno-fetal". En él se señala que el cribado de la bacteriuria asintomática durante el embarazo se recomienda por su asociación con la pielonefritis aguda y el bajo peso al nacer. El objetivo del cribado es realizar un tratamiento y seguimiento de estas gestantes ya que si no se tratan, el 30% desarrollarán pielonefritis aguda, en comparación con el 1,8% de los controles no bacteriúricos.

El efecto beneficioso para la prevención de la pielonefritis aguda queda reflejado en un metaanálisis de 13 ensayos clínicos randomizados o casi randomizados sobre el tratamiento antibiótico frente al no tratamiento de la mujer embarazada con bacteriuria asintomática, que encuentra que el tratamiento reduce sustancialmente el riesgo de pielonefritis aguda (OR 0,24; IC 95% 0,19-0,32). Aunque la calidad de los estudios no es muy alta y menos de la mitad fueron controlados con placebo, los resultados fueron consistentes entre los estudios y la reducción de la incidencia de pielonefritis dramática. Se estimó que el número de mujeres que era necesario tratar para prevenir un episodio de pielonefritis era de 7 (IC 95%: 6-9) y que el tratamiento de la bacteriuria asintomática se asociaba con una reducción del 75% del riesgo de pielonefritis aguda.

La relación entre la bacteriuria asintomática con el bajo peso al nacer y el parto pretérmino es polémica. La revisión Cochrane sobre el tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática en la gestante, que incluye 10 ensayos clínicos controlados randomizados o casi-randomizados, señala que el tratamiento antibiótico se asocia con una reducción de la tasa de nacimiento pre-

término o bajo peso al nacer (OR 0,60; IC 95% 0,45-0,80).

El Cardiff Birth Survey, un estudio prospectivo sobre 25.844 nacimientos, indica que la bacteriuria asintomática, corregida para los factores demográficos y sociales, no se asoció con el parto pretérmino (OR 1,2; IC 95% 0,9-1,5). Sin embargo, cuando los partos pretérminos se categorizaron en partos pretérmino médicamente indicados o espontáneo, hubo una asociación significativa entre la bacteriuria asintomática y los partos pretérmino médicamente indicados (OR 2,03; IC 95% 1,5-2,8), pero no la hubo para los partos pretérmino espontáneos (OR 1,07; IC 95% 0,78-1,46). Los autores establecieron la conclusión de que si la bacteriuria asintomática no progresa hacia la pielonefritis, no causa un aumento de la tasa de parto pretérmino.

En otro metaanálisis de 17 estudios de cohortes que informan sobre la incidencia de recién nacidos con bajo peso en mujeres con o sin bacteriuria, y otros 4 que informan sobre la incidencia de bajo peso al nacer, Romero concluye que existe una fuerte asociación entre la bacteriuria asintomática no tratada y el bajo peso al nacer/parto pretérmino; y que el tratamiento antibiótico es eficaz para reducir la ocurrencia de nacidos de bajo peso. A partir de los estudios de cohortes se puede estimar que el riesgo de bajo peso al nacer se reduce alrededor de un tercio (RR 0,65; IC 95 % 0,57-0,74).

En general se admite que:

- Un tercio de las bacteriurias asintomáticas no tratadas adecuadamente evolucionarán a pielonefritis.
- Más de la mitad de las pielonefritis que aparecen durante el embarazo han presentado previamente una bacteriuria asintomática.
- El tratamiento adecuado de la bacteriuria asintomática previene la pielonefritis y sus consecuencias sobre el embarazo.
- Cuanto mayor sea la duración de la bacteriuria y cuantos más episodios de infección

TABLA I.

Capacidad de las pruebas de cribado rápido de la bacteriuria asintomática en el embarazo sobre el resultado del cultivo de orina

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Prueba enzimática	100	81	30	100
Sedimento urinario	56	91	27	97
Nitritos	37	99	95	96
Esterasa leucocitaria	52	90	25	97
Nitritos + esterasa	68	86	23	97

sucedan durante el embarazo, mayor es la posibilidad de repercusión maternofoetal.

Por el contrario, no está tan clara la relación de la bacteriuria asintomática con otros procesos como anemia, preeclampsia y enfermedades renales crónicas.

La persistencia de un urocultivo positivo tras el tratamiento de la bacteriuria asintomática sugiere infección del parénquima renal. La posibilidad de recidiva (aun recibiendo tratamiento) es del 30%, probablemente por una infección parenquimatosa asintomática que sería la responsable de la recolonización de la orina.

El diagnóstico se establece con un urocultivo con > 100.000 UFC/ml (bacteriuria significativa) de un único germen uropatógeno en una paciente sin clínica urinaria. En caso de contajes entre 10.000 y 100.000 UFC/ml o cultivos poli-microbianos, debe repetirse el cultivo extremando las precauciones de la toma de la muestra y envío al laboratorio. La presencia de más de una especie de bacterias, en general, indica contaminación.

Para el diagnóstico no son válidos ni el estudio microscópico de la orina ni las tiras reactivas (esterasa leucocitaria, nitritos, etc.), pues la mayoría de las bacteriurias asintomáticas cursan sin leucocituria. En general, su sensibilidad y valor predictivo positivo son bajos (Tabla I).

La recogida de la orina debe ser cuidadosa para evitar la contaminación de la orina. En la tabla II se muestran las instrucciones a entregar

TABLA II.

Normas para la correcta recogida de muestra de orina para cultivo

1. Recoja la primera orina de la mañana
2. Utilice un frasco estéril de tapón de rosca
3. Es imprescindible una rigurosa higiene previa a la recogida de orina. Se recomienda lavarse los genitales con agua y jabón. Este lavado se hará siempre de delante a atrás y posteriormente enjuáguese con agua y séquese
4. Una vez realizado el lavado, recoja la parte media de la micción. Deberá hacerlo separando con la mano los labios vulvares y orinando de manera que el chorro salga directamente sin tocar los genitales externos
5. Orine primero fuera del frasco, continúe orinando directamente dentro de él hasta llenar aproximadamente medio frasco. Cierre herméticamente el frasco y anote el nombre y los dos apellidos del paciente
6. No utilice recipientes de uso doméstico ni ningún contenedor que requiera otra manipulación que la de apertura y cierre
7. Entregue la muestra de orina a la mayor brevedad. Si por cualquier causa, esto no es posible, guardar la muestra en nevera (4°C, no congelar)

a las gestantes para una adecuada recogida de la muestra.

Es muy importante que en el laboratorio se empleen técnicas adecuadas que permitan detectar *Streptococcus agalactiae* (EGB), pues ante su presencia en orina durante el embarazo estará indicada la profilaxis antibiótica intraparto para evitar la enfermedad neonatal por EGB.

La que queda fuera de toda duda es que la bacteriuria asintomática debe ser tratada con

TABLA III.

Puntos clave en el diagnóstico de infección urinaria en el embarazo

1. Un urocultivo al principio del embarazo es el procedimiento diagnóstico de elección de la bacteriuria asintomática
2. La bacteriuria asintomática presenta cultivos con >100.000 colonias de un sólo microorganismo (casi siempre *Escherichia coli*)
3. La mayoría de los urocultivos mixtos se deben a contaminación o a mala conservación de las muestras
4. En muchas bacteriurias asintomáticas no aparece piuria
5. La persistencia de un urocultivo positivo después del tratamiento de la bacteriuria asintomática sugiere infección del parénquima renal
6. Síntomas miccionales con cultivo negativo y leucocituria sugieren la existencia de un síndrome uretral
7. En la pielonefritis aparece sintomatología general y en la orina piuria y en ocasiones cilindros leucocitarios

antibióticos. Una revisión Cochrane del año 2008 con catorce estudios, señala que el tratamiento con antibióticos comparado con placebo o ningún tratamiento fue efectivo para eliminar la bacteriuria asintomática (cociente de riesgos [CR] 0,25; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,14-0,48), así como para reducir la incidencia de pielonefritis (CR 0,23; IC 95%: 0,13-0,41). El tratamiento con antibióticos también se asoció con una reducción en la incidencia de recién nacidos con bajo peso al nacer (CR 0,66; IC 95%: 0,49-0,89), pero no se observaron diferencias en las tasas de parto pretérmino.

Aunque el tratamiento antibiótico es eficaz para reducir las pielonefritis y los recién nacidos de bajo peso al nacer, una reciente revisión Cochrane no ha podido establecer conclusiones definitivas sobre cuál sería el régimen antibiótico más efectivo y seguro para el tratamiento inicial de la bacteriuria asintomática en el embarazo. Se incluyeron cinco estudios con un total de 1.140 mujeres con bacteriuria asintomática. No se realizó un metaanálisis pues cada ensayo analizaba diferentes regímenes antibióticos, por lo que no

fue posible agrupar los resultados. En un estudio que comparó una dosis única de fosfomicina trometamol 3 gramos, con un ciclo de cinco días de cefuroxima, no hubo diferencias significativas en la infección persistente (CR 1,36; IC 95%: 0,24-7,75), en el cambio a otros antibióticos (CR 0,08; IC 95%: 0,00-1,45) o en la alergia o el prurito (CR 2,73; IC 95%: 0,11-65,24). Una comparación de ciclos de siete días de 400 mg de pivmecilinam frente a 500 mg de ampicilina, ambos administrados cuatro veces al día, no mostró diferencias significativas en la infección persistente a las dos semanas ni en la infección recurrente, pero hubo un aumento de los vómitos (CR 4,57; IC 95%: 1,40-14,90) y fue más probable que las mujeres interrumpieran de forma precoz el tratamiento con pivmecilinam (CR 8,82; IC 95%: 1,16-66,95). Cuando se administró cefalexina 1 g frente a Miraxid® (pivmecilinam 200 mg y pivampicilina 250 mg) dos veces al día durante tres días, no hubo diferencias significativas en la infección persistente ni recurrente. Un ciclo de un día frente a siete días de nitrofurantoína dio lugar a más infecciones persistentes con el ciclo más corto (CR 1,76; IC 95%: 1,29-2,40), pero no hubo diferencias significativas en la infección sintomática a las dos semanas, ni en las náuseas, ni en las tasas de parto pretérmino. Con otras comparaciones tampoco se observaron diferencias significativas en las infecciones sintomáticas, persistentes ni recurrentes.

Debido a esta falta de pruebas definitivas puede ser útil considerar factores como el costo, las tasas de resistencia y la disponibilidad local y los efectos secundarios al seleccionar la mejor opción de tratamiento.

■ CISTITIS Y SÍNDROME URETRAL

La cistitis en el embarazo se considera una ITU primaria pues no se desarrolla a partir de una bacteriuria asintomática previa. Se observa

hasta en el 1,5% de los embarazos y su incidencia no disminuye aunque se traten las bacteriurias asintomáticas.

Desde un punto de vista microbiológico, los gérmenes implicados son los mismos que los de las bacteriurias asintomáticas. La vía de infección más común suele ser ascendente debido a que la menor longitud de la uretra femenina facilita el ascenso de las bacterias hacia la vejiga.

El cuadro clínico presenta clínica miccional de aparición repentina: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor retro o suprapúbico y en la uretra durante o después de la micción. La orina suele ser de aspecto turbio (presencia de leucocitos) y con poso purulento (leucocitos en gran cantidad o piuria). En las fases agudas puede presentar hematuria macroscópica. La hematuria microscópica aparece hasta en el 60% de las cistitis.

El diagnóstico se basa en la clínica descrita, la ausencia de sintomatología del tracto urinario superior y apoyado en las pruebas complementarias:

- Sedimento urinario con leucocituria (>10 leucocitos/ml en cámara o > 3-5 leucocitos/campo de 40 aumentos).
- Urocultivo positivo (> 1.000 UFC/ml) confirma el diagnóstico.

La cistitis asociada a dolor lumbar, signos sistémicos de infección y fiebre indican siempre afectación renal.

Hasta en un 50% de mujeres con clínica de cistitis, el urocultivo es negativo y estos casos se denominan síndrome uretral agudo o cistitis abacteriúrica y están asociados en ocasiones a *Chlamydiae*. El diagnóstico microbiológico del síndrome uretral requiere una muestra del primer chorro de orina sin contaminación (lo que puede necesitar sondaje o punción suprapúbica) y usar métodos especiales de cultivo o bien técnicas de amplificación genética (PCR), cuyo rendimiento diagnóstico es incluso superior al cultivo del exudado uretral.

■ PIELONEFRITIS AGUDA

Es una infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, que suele presentarse durante el segundo-tercer trimestre de la gestación y es casi siempre secundaria a una bacteriuria asintomática no diagnosticada o tratada incorrectamente, y que ocasiona signos y síntomas muy floridos que alteran el estado general de la paciente. Es la indicación más común de hospitalización durante el embarazo.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La sintomatología incluye al margen de la clínica típica de la cistitis, alteración del estado general, fiebre, sudoración, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante. La exploración física presenta una puño-percusión lumbar homolateral muy dolorosa. En el 90% de los casos, el lado derecho es el afectado y puede ser bilateral en un 25%.

Su incidencia es del 1-2% de todas las gestantes. Las tasas varían en dependencia de que se haga o no cribado de la bacteriuria asintomática y de la eficacia del tratamiento de la misma. Un tratamiento adecuado de la bacteriuria asintomática disminuye en un 80% la incidencia de pielonefritis. Factores predisponentes para la pielonefritis son los cálculos ureterales y renales, así como la bacteriuria asintomática.

El diagnóstico clínico se confirma con el urocultivo con >100.000 UFC/ml en orina. En el sedimento encontraremos leucocituria y pueden aparecer también cilindros leucocitarios, proteinuria y hematíes. El 80% son causadas por *Escherichia coli*.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con procesos tales como corioamnionitis, colecistitis, mioma degenerado, rotura de quiste de ovario y, sobre todo, con la apendicitis.

El tratamiento de la pielonefritis requiere hospitalización de la paciente y las medidas a tomar son las siguientes:

- Valoración obstétrica: exploración vaginal, test de Bishop, monitorización de la FCF y dinámica uterina si fuera preciso, y exploración ecográfica para valorar el estado fetal.
- Hemograma, proteína C reactiva, función renal y electrólitos.
- Hemocultivo y urocultivo previo al tratamiento.
- Monitorización periódica de signos vitales.
- Hidratación intravenosa para conseguir diuresis > 30 ml/hora y evaluación del balance hídrico.
- Iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico de forma empírica.
- Es conveniente la realización de una ecografía renal si persiste la fiebre tras 48 horas de tratamiento antibiótico, para descartar la presencia de una obstrucción de la vía urinaria o un absceso renal o perinefrítico. Al ingreso, la ecografía no suele modificar la actitud terapéutica.
- Control de posibles complicaciones médicas.
- Controles analíticos periódicos.
- Cuando la paciente está apirética 48-72 horas, se pueden cambiar los antibióticos intravenosos a vía oral.
- Una vez la paciente apirética, podremos valorar el alta hospitalaria y completar de forma ambulatoria el tratamiento durante 14 días.
- Se debe hacer un urocultivo de control 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento y luego mensualmente hasta el parto.

Complicaciones que pueden aparecer en el curso de una pielonefritis aguda son:

- Distrés respiratorio.
- Disfunción renal transitoria.
- Complicaciones urinarias: absceso renal/perinefrítico, litiasis coraliforme y pielonefritis enfisematosa.
- Anemia hemolítica.
- Septicemia y choque séptico.

■ TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DURANTE EL EMBARAZO

Consideraciones generales

Tanto en las cistitis como en las pielonefritis, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente de forma empírica, antes de disponer del urocultivo y antibiograma, para así evitar la extensión de la infección. En el momento de elegir el tratamiento debemos valorar la prevalencia de los gérmenes más frecuentes, la gravedad del cuadro clínico, los riesgos del fármaco para el feto y la tasa de resistencias al antibiótico en nuestra área y centro hospitalario.

De forma general, el uso de betalactámicos, fosfomicina y nitrofurantoina cumple con los criterios de seguridad y eficacia en la mayoría de los casos. En las bacteriurias asintomáticas y cistitis, la pauta tradicional dura 7-10 días y erradica la bacteriuria en el 80% de las pacientes. También se pueden usar pautas cortas con fosfomicina-trometamol, siempre que se realicen controles posteriores. Entre las ventajas de las pautas cortas se encuentran su menor costo, menor dosis, mejor cumplimiento del tratamiento, menor alteración de la flora intestinal y menor incidencia de candidiasis vaginal.

Existe controversia acerca de la eficacia y equivalencia de las pautas cortas y largas. La FDA acepta el empleo de fosfomicina-trometamol en pauta corta dado que es un antibiótico con una semivida larga (aproximadamente 4,5 horas) y eliminación urinaria prolongada de 48-72 horas. Se puede administrar en monodosis (3 gramos) o en pauta de dos días, consiguiendo unas tasas de erradicación > 85%. Otros antibióticos como amoxicilina-clavulánico, nitrofurantoina y cefalosporinas no han demostrado la misma eficacia en monodosis debido a su rápida eliminación urinaria.

El uso de ampicilina se desaconseja en la actualidad debido a la alta tasa de resistencias

TABLA IV.

Tratamiento de la bacteriuria asintomática y de la cistitis

1ª opción		
• Amoxicilina-clavulánico	500 mg/8 h oral	5-7 días
• Cefuroxima axetilo	250 mg/12 h oral	5-7 días
• Cefixima	400 mg/24 h oral	5-7 días
2ª opción y/o alergia a betalactámicos		
• Fosfomicina-trometamol	3 g oral (dosis única)	
• Nitrofurantoina	50 mg/6 h oral o 100 mg/12 h	7 días 5 días

En general, debe evitarse el tratamiento de la infección urinaria o la bacteriuria asintomática durante el embarazo con una dosis única de antibiótico. Sin embargo, la administración de una dosis única de fosfomicina-trometamol en el tratamiento de la bacteriuria asintomática en la embarazada ha mostrado la misma eficacia que la terapia durante 7 días con el tratamiento convencional.

TABLA V.

Tratamiento de la pielonefritis aguda

1ª opción		
• Amoxicilina-clavulánico*	1 g/8 h IV	14 días
• Cefuroxima axetilo	750 mg/8 h IV	14 días
• Ceftriaxona**	1 g/24 h IV o IM	14 días
2ª opción y/o alergia a betalactámicos		
• Aztreona	1 g/8 h iv	14 días
• Fosfomicina	100 mg/kg/día	14 días
• Gentamicina o Tobramicina	3 mg/kg/día IV o IM	14 días

*Si la fiebre ha descendido, a las 48-72 horas se pasará el mismo antibiótico a vía oral (según el resultado del antibiograma), hasta completar 14 días de tratamiento. **Si la fiebre ha descendido, a las 48-72 horas podrá pasarse a terapia secuencial con cefixima 400 mg oral.

TABLA VI.

Tratamiento de la sepsis de origen urinario

1ª opción		
• Aztreonam*	1 g/8 h IV	14 días**
• Ceftacidina*	1 g/8 h IV	14 días**
• Cefepime*	1 g/8 h IV	14 días**
2ª opción y/o alergia a betalactámicos		
• Amikacina	15 mg/kg/día	14 días**
• Fosfomicina#	200 mg/kg/día	14 días**

El aztreonam se considera un fármaco de primera elección que puede administrarse incluso, en pacientes con alergia a los betalactámicos al no presentar reacciones cruzadas con este grupo de antibióticos. Si se sospecha infección por enterococo (tinción de Gram que muestra microorganismos gram-positivos), administración previa de aztreonam o cefalosporinas, añadir ampicilina 1 g/6 horas o valorar iniciar tratamiento en monoterapia con piperacilina-tazobactam 4 g/8 horas. Si la sepsis es secundaria a manipulación de la vía urinaria puede acortarse la duración del tratamiento a 10 días completándolo el mismo por vía oral según antibiograma. #La fosfomicina presenta un elevado contenido en sodio (concretamente 1 gramo contiene 14,4 mEq). Por lo tanto, considerando un peso medio de 65 kg, la enferma recibirá un aporte suplementario de 187,2 mEq de sodio.

que presenta *Escherichia coli* a este betalactámico.

La mayoría de los fármacos usados en el tratamiento de las ITU alcanzan eficazmente las vías urinarias debido a su eliminación a través del riñón sin una metabolización previa importante, siendo otro factor favorecedor de su efecto el incremento del aclaramiento renal que ocurre durante la gestación.

Independientemente de la pauta terapéutica empleada, la bacteriuria recurre en el 20-30% de los casos, por eso se aconseja realizar un urocultivo de control 1-2 semanas después de finalizado el tratamiento. En las embarazadas con ITU recurrentes por microorganismos distintos o reinfecciones, se aconseja realizar una profilaxis antibiótica hasta el parto con cefalexina o nitrofurantoína. Además se les debe hacer un urocultivo en el posparto. El síndrome uretral agudo por *Chlamydia trachomatis* responde al tratamiento con eritromicina.

Las pielonefritis agudas requieren tratamiento hospitalario por vía intravenosa para alcanzar unos niveles tisulares adecuados de antibiótico.

A continuación se presentan una serie de pautas antibióticas para el tratamiento de las diferentes formas clínicas de ITU durante el embarazo recogidas en los protocolos asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Tanto las dosis como la duración deben tomarse de forma orientativa, pues muchas veces el tratamiento dependerá de la susceptibilidad de los microorganismos en cada centro y finalmente, del resultado del antibiograma, si se dispone de él (Tablas IV a VI).

CONCLUSIONES

1. Las gestantes con bacteriuria asintomática presentan un mayor riesgo de pielonefritis que la población no gestante.
2. La infección urinaria conlleva un mayor ries-

go de parto pretérmino, de recién nacidos con bajo peso y por todo ello, aumento de la morbimortalidad perinatal.

3. La existencia de pielonefritis aguda en la gestante implica un riesgo de bacteriemia, lo que ensombrece el pronóstico fetal.
4. El tratamiento correcto de la bacteriuria asintomática en la gestante elimina casi todas las complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Archabald KL, Friedman A, Raker CA, Anderson BL. Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct; 201(4): 406.e1-4.
2. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Maternal urinary tract infection and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring. *BJOG*. 2006 Dec;113(12):1465-1471.
3. Cabrillo E, de Santiago J, Cortés M, Magdaleno F. Clínica y complicaciones. En: Infecciones urinarias recurrentes en la mujer. Editado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2001;3:37-48.
4. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton T. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):985-990.
5. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, Girouard L, Gupta C, Harvey MA, Robert M, Ross S, Schachter J, Schulz JA, Wilkie D, Ehman W, Domb S, Gagnon A, Hughes O, Konkin J, Lynch J, Marshall C, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Nov;32(11):1082-1101.
6. Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A (editores). En: Preguntas clave, respuestas concretas en Medicina Materno-Fetal. Pregunta 1.9. ¿Debe realizarse el cribado de la bacteriuria asintomática en el embarazo? Madrid: Walters Kluver. 2011;71-77.
7. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and out-

- comes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 May; 162(1):24-27.
8. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001 Sep;28(3): 581-591.
 9. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009; 69(7):775-807.
 10. Guinto V, De Guia B, Festin M, Dowswell T. Diferentes regimenes de antibióticos para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 9. Art. No.: CD007855. DOI: 10.1002/ 14651858.CD007855.
 11. Hagay Z, Levy R, Miskin A, Milman D, Sharabi H, Insler V. Uriscreen, a rapid enzymatic urine screening test: useful predictor of significant bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996 Mar;87(3):410-413.
 12. Hooton TM. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Uptodate*, 21 may 2012.
 13. Jimeno JM, Hernández A, Eloy J. Cribado de las infecciones urinarias. En: Cribado en medicina materno-fetal. Cabero Roura L. (coordinador). Madrid: Ediciones Mayo SA. 2000;7:103-118.
 14. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs.* 2010 Sep 10; 70(13):1643-1655.
 15. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Apr;22(2):95-99.
 16. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007 Feb;34(1):35-42.
 17. Mann JR, McDermott S, Gregg A, Gill TJ. Maternal genital urinary infection and small for gestational age. *Am J Perinatol.* 2009 Oct;26(9):667-672.
 18. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb; 22(2):124-128.
 19. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Aug;173(2):590-596.
 20. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jiménez Cruz F, Salvaggi FP. Guidelines on urinary and male genital tract infections EUA, 2006.
 21. Naresh A, Simhan HN. Association of polymicrobial growth from urine culture with adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol.* 2011 Aug;28(7):537-542.
 22. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Disease Society of American guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-654.
 23. Nowicki B, Sledzinska A, Samet A, Nowicki S. Pathogenesis of gestational urinary tract infection: urinary obstruction versus immune adaptation and microbial virulence. *BJOG.* 2011 Jan; 118(2):109-112.
 24. O'Dell KK. Pharmacologic management of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in women. *J Midwifery Womens Health.* 2011 May-Jun;56(3):248-265.
 25. Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct;65(10): 2238-2246.
 26. Pigrau-Serrallach C. [Recurrent urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Dec;23(Suppl4):28-39.
 27. Protocolo SEGO. Control prenatal del embarazo normal. 2010. Accesible en http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF_Control_prenatal_embarazo.pdf
 28. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr;73(4):576-582.
 29. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 2008 Oct;38(Suppl 2):50-57.
 30. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 May; 22(5):423-427.
 31. Smaill F, Vazquez JC. Antibióticos para la bacteriuria asintomática en el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número

4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 32. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):439-5.
 33. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Infección urinaria y embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:33-39.
 34. Uceda R, Carrasco RS, Herraiz MA, Herraiz I. Infección urinaria. En: Fabre E. (editor) *Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo*. Tomo 1. Madrid: Adalia. 2007; páginas 191-208.
 35. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Sep; 114(3):229-33.
 36. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD002256.
 37. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967 Mar 1;97(5):723-738.
 38. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD000491.
-

7

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE: FACTORES PREDISPONENTES Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

C. Pigrau Serrallach

*Jefe Clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebrón.
Profesor Titular de Medicina. Universidad Autónoma. Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias recurrentes (IUR), definidas generalmente en la literatura como tres episodios de IU en los últimos 12 meses o 2 episodios en los últimos 6 meses, constituyen un problema clínico común especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, en el embarazo, en la menopausia y en pacientes con patología urológica. En una encuesta epidemiológica efectuada en el año 2007 a 6.545 mujeres españolas, el 37% había presentado al menos un episodio de infección urinaria (IU) baja, y de ellas, el 32% había presentado más de dos episodios de IU. No sólo representan un malestar importante a las mujeres que las padecen, sino que tienen una gran repercusión económica por los costes sanitarios que representa su asistencia, las pruebas diagnósticas y las prescripciones.

La clasificación de las IUR en recaídas y reinfecciones es fundamental para determinar la actitud diagnóstico-terapéutica de las mismas.

Las recaídas representan el 20% de las recurrencias, se presentan generalmente en las primeras 2 semanas tras la aparente curación de la infección urinaria (IU) y son debidas a la persistencia de la cepa original en el foco de la infección.

Las recaídas pueden ser debidas al acantonamiento del microorganismo en un lugar inac-

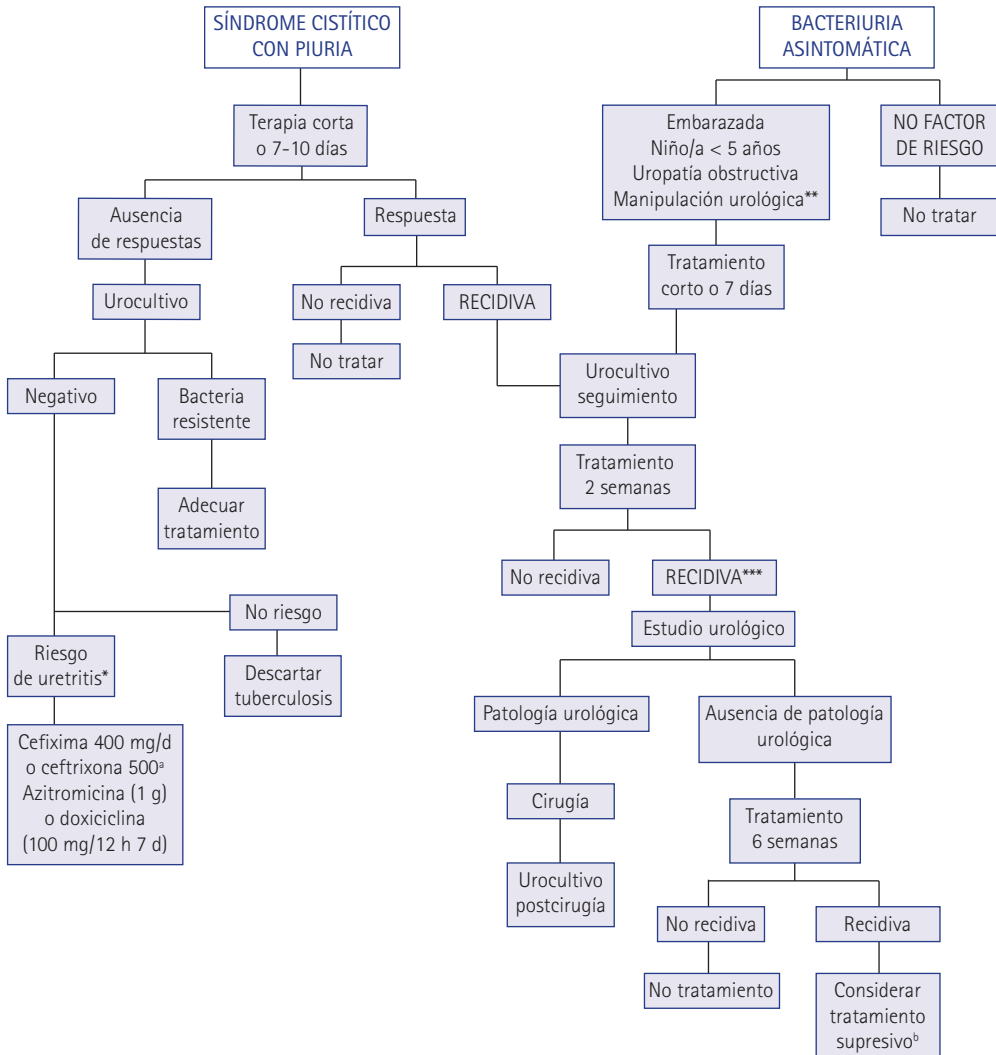
cesible al antibiótico (pacientes con patología urológica subyacente -litiasis renal- o prostatitis crónica, o bien causadas por un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto; en realidad se trataría de pielonefritis (PN) poco sintomáticas (situación observada en ancianos o pacientes con síndrome cistítico de más de 7 días de evolución). La recaída también puede observarse en pacientes con PN tratadas adecuadamente según antibiograma durante 2 semanas. La práctica de una ecografía, o mejor, una tomografía computerizada, puede mostrar la existencia de una PN focal o bien un absceso renal que requerirán de un tratamiento de 3 y 4-6 semanas respectivamente.

Algunos pacientes presentan recaídas sin causa aparente, es decir, después de haber realizado un tratamiento antibiótico correcto durante un tiempo adecuado y a pesar de tener un estudio urológico normal. En esta situación se aconseja administrar tratamiento antibiótico según antibiograma durante 4-6 semanas (Fig. 1). Es posible que algunos de estos pacientes en los cuales se aconsejaba un tratamiento prolongado, basado en un estudio del año 1966 (período pretomografía computerizada) estuvieran afectados de una pielonefritis focal o un absceso renal.

Si la infección recaída con un tratamiento antibiótico de 6 semanas y es un niño/a de edad

Figura 1.

Algoritmo diagnóstico-terapéutico del síndrome uretral, bacteriuria asintomática y recidivas.



*Promiscuidad sexual, ETS en pareja. **Terapia corta a iniciar antes de la manipulación; no imprescindible urocultivo periódico de seguimiento. En niños descartar la existencia de reflujo vesicouretral. ***En el varón joven o de mediana edad descartar prostatitis crónica. ^aSospecha de resistencia. ^bEn adultos sin embarazo, uropatía obstructiva o síntomas urinarios no se aconseja profilaxis.

inferior a 5 años, una embarazada o una paciente con anomalía urológica no corregible con riesgo de lesión renal o con IU sintomáticas de repetición, se aconseja profilaxis durante 6-12

meses con dosis bajas de antibióticos tales como: 1/2 comprimido de cotrimoxazol al día (es decir, 40 mg de trimetoprim(T)/200 mg de sulfametoxazol(S)), 100 mg de trimetoprim, cefa-

TABLA I.

Antibióticos profilácticos en las infecciones urinarias recurrentes

<i>Profilaxis continua</i>		<i>Profilaxis postcoital</i>
Cotrimoxazol	40/200 mg/día	40/200 mg/día mg/día
Trimetoprima	100 mg/día	100 mg/día
Nitrofurantoina	50-100 mg/día	50-100 mg/día
Ciprofloxacino	125 mg/día	125 mg/día
Norfloxacino	200 mg/día	200 mg/día
Ofloxacino	-	100 mg/día
Cefalexina	125-250 mg/día	125-250 mg/día
Cefaclor	250 mg/día	
Fosfomicina-trometamol	3 g/7-10 días	3 g/7-10 días

lexina 250 mg/día, 50 mg de nitrofurantoina o bien dosis bajas de quinolonas (p. ej., ofloxacino 200 mg/día, ciprofloxacino 250 mg/día), que en mi opinión deben reservarse para evitar incrementar las crecientes resistencias a dichos fármacos. La profilaxis se administrará por la noche y se iniciará una vez tratada la última IU con el antibiótico, dosis y tiempo adecuados. Como alternativa puede utilizarse fosfomicina-trometamol 3 g cada 7-10 días (Tabla I).

Las reinfecciones representan el 80% de las IUR y son nuevas IU causadas por cepas diferentes. Sin embargo, estudios recientes en mujeres jóvenes sexualmente activas han demostrado que pueden estar causadas por la misma cepa, cuyo reservorio sería el tracto digestivo, o bien las propias células uroepiteliales donde crearían biofilms o "pods", como se ha comentado en el capítulo de la patogenia. Las reinfecciones suelen producirse más tardíamente que las recidivas (en general más de 2 semanas tras la IU inicial). También se considera como reinfección cuando entre las dos IUR se documenta un urocultivo estéril. En la figura 1 se muestran los principales factores involucrados en las IUR.

Las reinfecciones se observan fundamentalmente en: mujeres jóvenes sexualmente activas, tras la menopausia, y en pacientes con patología

urológica subyacente, especialmente. la presencia de incontinencia urinaria, cistocele y/o residuo postmiccional (> 50 ml) secundario a obstrucción o a una vejiga neurógena, y la cirugía ginecológica previa.

■ INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

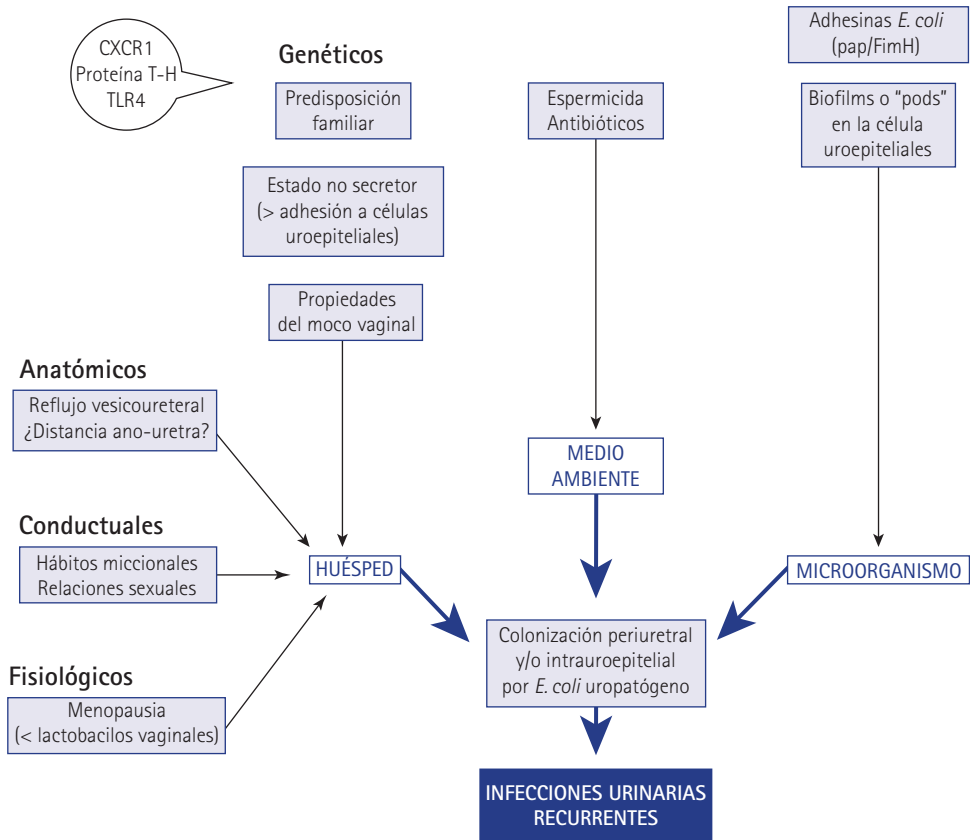
Aproximadamente un 25% de las mujeres jóvenes sexualmente activas presentarán reinfecciones tras un episodio inicial de cistitis. En los últimos años, se han estudiado exhaustivamente en este colectivo de pacientes los principales factores predisponentes de las IUR y las terapias para su prevención.

Patogenia. La mayoría de las IUR en mujeres jóvenes no tienen relación con una patología urológica anatómica o funcional subyacente, y las IUR son debidas a una compleja interrelación entre la cepa infectante y las células epiteliales (Fig. 2).

Factores de riesgo. Los factores predisponentes de IUR dependientes de la bacteria (adhesinas, fimbrias tipo I, fimbrias P) han sido tratadas extensamente en el capítulo sobre la patogenia.

Figura 2.

Fisiopatología de las infecciones urinarias recurrentes



CXCR1: Receptor para la interleucina 8. TLR4: Toll-like receptor 4, T-H: Tamm-Horsfall. Tomado de Pigrau C con modificaciones.

La elevada frecuencia de las IUR en el sexo femenino se ha relacionado con factores de tipo anatómico: uretra más corta que el varón y en relación con la vagina. Es conocido desde hace años que las mujeres con IUR tienen una mayor colonización vaginal y periuretral por uropatógenos que las pacientes sin IUR. Factores genéticos, biológicos y conductuales se han involucrado en las recurrencias.

En un estudio multivariado, el principal factor predisponente fue el número de relaciones sexuales. En mujeres con relaciones diarias, el

riesgo de IUR era nueve veces superior. En nuestra experiencia, en las pacientes con más de tres IUR al año, la frecuencia sexual oscila entre 3-7 veces por semana. En otro estudio reciente, caso-control, el análisis multivariado mostró como factores de riesgo el haber mantenido una relación sexual durante el último mes, el uso de espermicidas durante 12 meses (las cuales disminuirían la concentración vaginal de lactobacilos) y el cambio de pareja sexual durante el año anterior. Otros factores de riesgo fueron la edad en la que se había padecido el primer episodio

de IU (≤ 15 años) y antecedentes de IUR en la madre. También la administración reciente de antibióticos, los cuales alterarían la flora vaginal y facilitarían la colonización vaginal por uropatógenos se han asociado a un mayor riesgo de IUR.

Las pacientes con IUR son más susceptibles a la colonización vaginal por uropatógenos, lo cual está condicionado en parte por factores genéticos. Se ha demostrado que las células uroepiteliales de las pacientes no secretoras para el grupo ABO (es decir, las que expresan los antígenos de los grupos sanguíneos en los hematíes pero no en la saliva ni en las secreciones mucosas) tienen una mayor susceptibilidad para la adherencia por uropatógenos, debido a que expresan dos glicoesfingolípidos en la membrana celular con mayor avidéz para los receptores de los *E. coli* uropatógenos, y un riesgo superior a presentar IUR. Las mujeres con IUR tienen una probabilidad cuatro veces superior de ser no secretoras. Por otro lado, los individuos de los grupos A y O que presentan anticuerpos contra el grupo B tienen mayor resistencia a la infección. Además, la expresión del fenotipo P1 se ha asociado con pielonefritis recurrente.

Se ha sugerido que alteraciones en el CXCR1, el receptor para la interleucina 8, podrían predisponer a las ITU al haberse demostrado que en el ratón la ausencia del mismo predispone a IU bacteriémicas, y que en algunos niños con PN recurrente un defecto en el mismo justificaría las recurrencias.

Además, se ha observado que los receptores *Toll*, y en concreto el TLR4, podrían tener un papel protector ya que contribuyen a la inhibición de la adhesión bacteriana, a la expulsión de los uropatógenos del interior de las células uroepiteliales y a la activación de las citoquinas. En este proceso interviene en el AMP cíclico. En este sentido se ha observado que los niños con IUR y los pacientes con bacteriuria asintomática tendrían una baja expresión de estos receptores.

Aunque otros factores como el déficit de IgA secretora o la concentración urinaria de proteína de Tamm-Horsfall no parecen predisponer a la IUR, se ha observado que, en el curso de una cistitis puede perderse la acción protectora (antiadherente) de la proteína de Tamm-Horsfall, lo cual podría explicar parcialmente el porqué en algunas mujeres los episodios de IUR se presentan en acúmulos (episodios repetidos de cistitis recurrente seguidos de intervalos libres). Por otro lado, recientemente se ha observado que la administración de vacunas por vía oral estimularía la producción local de IgA secretora a nivel del tracto urinario, la cual actuaría bloqueando la adherencia a las células uroepiteliales.

Estos factores genéticos explicarían la predisposición familiar a esta enfermedad. La predisposición genética vendría apoyada por el hecho de que las niñas con IU durante la infancia tienen más riesgo de presentar bacteriuria e IU sintomática en la edad adulta, incluso en ausencia de anomalía urológica subyacente.

Aunque habitualmente se aconseja que las pacientes con IUR orinen a menudo y que realicen una micción postcoital para prevenir las recurrencias, en nuestra experiencia, prácticamente todas las pacientes con más de tres IUR anuales realizan micciones frecuentes y postcoital, y a pesar de ello siguen presentando IU. Hace más de una década se demostró que no existía relación entre las IUR y la práctica de micción pre y/o postcoital, el número diario de micciones, los hábitos de limpieza corporal tras la defecación, la utilización de duchas vaginales, el empleo de ropas ceñidas, ni tampoco con el índice de masa corporal.

Factores anatómicos quizá pueden tener un papel en algunas mujeres con IUR. En un único estudio caso-control se observó que las enfermas con IUR tenían una distancia entre la uretra y el ano inferior. Sin embargo, no se hallaron diferencias en el tamaño de la uretra, la presencia de residuo postmiccional ni los patrones de flujo urinario.

Estrategias terapéuticas de las IU recurrentes en las mujeres premenopáusicas

Las mujeres jóvenes sexualmente activas que padecen IUR excepcionalmente tienen anomalías del tracto genitourinario. Por dicho motivo, si no existe una historia sugestiva (antecedentes de cólico nefrítico, hematuria persistente tras la curación de la cistitis, sospecha de vejiga neurógena), no se aconseja realizar exploraciones radiourológicas en las cistitis y sólo después de dos episodios de pielonefritis, siendo la ecografía la técnica de elección.

Los consejos clásicos de orinar con frecuencia, el realizar una micción postcoital y los hábitos higiénicos a menudo fracasan en estas pacientes, y en la actualidad hay evidencia de que en mujeres con IUR no son eficaces. Si la paciente utiliza cremas espermicidas, sobre todo conjuntamente con la aplicación de un diafragma, se le aconsejará un cambio de método anticonceptivo.

Si persisten las IU de repetición después de aplicar las medidas anteriores, se considerará alguna de las siguientes estrategias terapéuticas: *profilaxis antibiótica (continua o postcoital)*, *administración de arándanos* y *autotratamiento de las cistitis*. La elección de una u otra pauta dependerá del número de IUR y del malestar que experimente la paciente en los episodios de cistitis, de su relación con la actividad sexual y de las preferencias de la mujer (en especial en pacientes reacias a tomar tratamiento antibiótico). En la figura 3 se muestra un algoritmo de actuación de las IUR por reinfección.

En general, si las IUR son poco frecuentes (menos de tres al año) cada episodio de cistitis se tratará aisladamente (autotratamiento). Si las IU recurren más de tres veces al año se aconsejará profilaxis antibiótica con dosis bajas de antibióticos o arándanos. Si las IUR se relacionan con la actividad sexual, la profilaxis postcoital es una estrategia preventiva de primera elección.

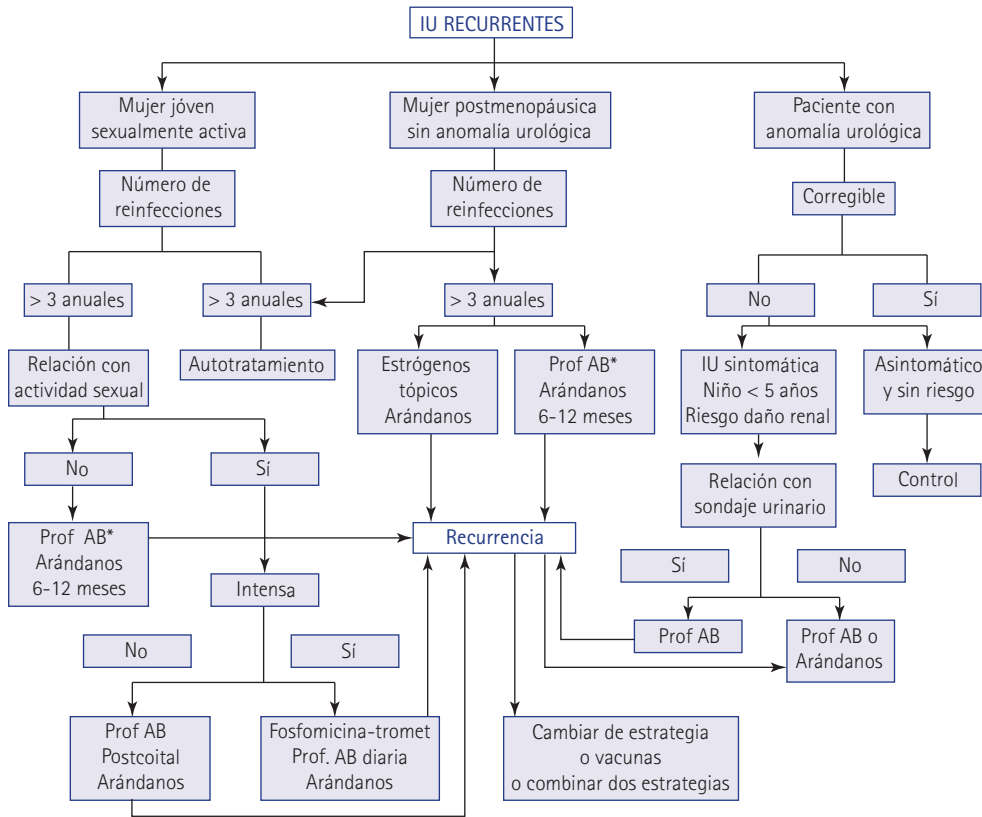
Antes de iniciar un tratamiento profiláctico debe haberse erradicado la última IU. La elección de una pauta profiláctica u otra (antibióticos o arándanos) se efectuará en base a la historia previa de alergias, efectos secundarios (p. ej., candidiasis vaginal) y el riesgo de desarrollo de resistencias a los antibióticos y el coste. Personalmente preferimos no utilizar quinolonas en la profilaxis dadas las crecientes resistencias observadas en nuestro medio a este antibiótico, que puede limitar su uso para el tratamiento de infecciones más graves, y por el hecho de ser un factor predisponente de infecciones por enterobacterias BLEES y por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). En cuanto a la alteración de la flora fecal, hay que destacar que de entre las alternativas descritas anteriormente, nitrofurantoina, cotrimoxazol, fluorquinolonas y fosfomicina producen escasas modificaciones de la flora fecal normal. Por el contrario, los tratamientos que incluyen betalactámicos se relacionan con una incidencia superior de efectos adversos, porque alteran considerablemente la flora vaginal y fecal.

Profilaxis antibiótica continua

La profilaxis continua, con dosis bajas de antibióticos, administrados en una dosis diaria nocturna, suele indicarse en pacientes con frecuentes IUR que no tengan clara relación con la actividad sexual o cuando ésta es muy intensa. Numerosos estudios randomizados y comparativos con placebo han demostrado que la profilaxis continua con dosis bajas de antibióticos (Tabla I) reduce significativamente las IUR (en un metaanálisis esta reducción se estimó en un 80%), pero incrementan el riesgo de candidiasis oral y vaginal. Se ha sugerido que su acción profiláctica se produciría a través de tres mecanismos: disminuyendo la concentración de enterobacteriáceas uropatógenas del reservorio fecal, como se ha observado tras la administración de fluorquinolonas o cotrimoxazol, esterilizando la

Figura 3.

Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las infecciones urinarias recurrentes por reinfección.



*Prof AB = Profilaxis antibiótica a dosis bajas: Cotrimoxazol 1/2 comp/día (40/200) mg, o Quinolonas (ciprofloxacino 100 mg/día, ofloxacino 200 mg/día, norfloxacino 400 mg/día), o Nitrofurantoina 50 mg/día, Cefalexina 250 mg/día, o Fosfomicina trometamol 3 g cada 10 días.

orina intermitentemente, como se ha sugerido con la utilización de nitrofurantoina, o bien porque las concentraciones subinhibitorias del antimicrobiano inhibirían la adhesión bacteriana a las células de la mucosa vesical, efecto también demostrado recientemente con la fosfomicina.

Además de los antibióticos clásicos utilizados en profilaxis que figuran en la tabla I, debemos considerar por su comodidad y eficacia la administración de fosfomicina-trometamol a dosis de 3 g cada 7-10 días.

Aunque no podemos recomendar un régimen antibiótico profiláctico determinado, al no disponer de estudios comparativos entre los distintos antibióticos con suficiente potencia estadística, valorando los efectos secundarios, coste y el riesgo de desarrollo de resistencias, creemos que las mejores opciones profilácticas serían fosfomicina-trometamol, cotrimoxazol y nitrofurantoina. Las fluorquinolonas deberían reservarse como última opción profiláctica.

La mayoría de los autores aconsejan la administración de la profilaxis antibiótica por la noche durante un mínimo de 6 meses, basándose en que la IUR suele producirse en acúmulos (episodios repetitivos de IUR a intervalos cortos seguidos de períodos prolongados libres de IU). Si las IU recurren una vez cesada la profilaxis, situación que sucede en aproximadamente el 20% de las pacientes, se aconsejará una terapia prolongada durante 1-2 años o, incluso, durante un período más prolongado. La administración de bajas dosis de cotrimoxazol u otros agentes durante períodos superiores a los 5 años ha demostrado ser efectiva y bien tolerada. La emergencia de bacterias resistentes al régimen antibiótico profiláctico administrado es un hecho infrecuente, aunque puede ser problemático. La monitorización de la flora rectal o vaginal para detectar la presencia de microorganismos resistentes no predice el desarrollo de recurrencias.

Profilaxis antibiótica postcoital

La profilaxis postcoital es una estrategia terapéutica útil en aquellas pacientes en las cuales las IU tienen relación con la actividad sexual. En función de la frecuencia sexual puede comportar un menor consumo de antibióticos que la profilaxis continua.

La administración postcoital de cotrimoxazol, fluorquinolonas, nitrofurantoína, etc. (Tabla I) reduce las tasas de reinfección en unos porcentajes similares a los de la profilaxis continua. En mujeres con una actividad sexual intensa, probablemente sea más cómoda la profilaxis continua, en especial la administración de fosfomicina-trometamol cada 10 días. Las fluorquinolonas deberían reservarse como última opción profiláctica.

Autotratamiento de la cistitis

En las mujeres con pocas IU anuales (< 3 al año) y en las pacientes que prefieren reducir la toma de antibióticos puede utilizarse el autotra-

tamiento. Tres estudios han demostrado que en pacientes con un nivel intelectual suficiente, el autodiagnóstico de la cistitis se estableció correctamente en aproximadamente el 90% de los casos. Las tasas de curación clínica y microbiológica, utilizando cotrimoxazol o quinolonas (ofloxacino, levofloxacino), fueron superiores al 90%. Solo un 6% de las mujeres precisaron posteriormente realizar una pauta de profilaxis antibiótica continua. En nuestra experiencia, la utilización de fosfomicina-trometamol también ha resultado eficaz.

Aunque si se utiliza esta estrategia terapéutica las pacientes tienen más IU sintomáticas que aquellas enfermas que utilizan profilaxis antibiótica continua o postcoital, la autoadministración de antimicrobianos eficaces frente a la cistitis reduce rápidamente los síntomas. Esta estrategia debe aplicarse sólo en aquellas mujeres con IUR documentadas previamente, en pacientes motivadas, con una buena relación médico-paciente y con un nivel intelectual suficiente para poder establecer el diagnóstico de cistitis y comprender las instrucciones médicas. Si los síntomas no se resuelven en 48 horas, la paciente deberá contactar con un facultativo. Esta estrategia no es aconsejable en pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedades de transmisión sexual, ya que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de las mismas.

En la mujer con cistitis no complicada de origen extrahospitalario, no es necesario realizar un urocultivo, excepto en caso de recidiva. Se iniciará tratamiento antibiótico empírico según los estudios de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en el área geográfica. En nuestro medio, dados los elevados niveles de resistencia a amoxicilina (superiores al 50%), cotrimoxazol (aproximadamente un 35-40%), ácido pipemídico (superior al 30%) y cefalosporinas de 1ª generación, no se aconseja su empleo como tratamiento empírico. En el tratamiento de la cistitis existen varias opciones terapéuticas:

1. *Fosfomicina-trometamol*. Constituye una de las pautas de elección en nuestro medio, tanto por la simplicidad de la pauta habitual, una monodosis de 3 g, que consiguen niveles urinarios por encima de la CMI durante 48-72 horas, por las bajas tasas de resistencia (inferiores al 3%) a pesar de su amplio uso y limitado al tratamiento de la cistitis, por la elevada eficacia clínica similar a las pautas cortas, por su coste y por su mecanismo de resistencia cromosómico no cruzado con otros antibióticos.
2. *Nitrofurantoina*. Las tasas de sensibilidad son elevadas (superiores al 95%). La nueva posología de 100 mg/12 h durante 5 días, de elevada eficacia, y su utilización limitada sólo en el tratamiento de la cistitis hacen que constituya una de las alternativas de primera elección.
3. *Betalactámico con inhibidor de las betalactamasas*. Amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, cuyos principales inconvenientes son el creciente desarrollo de resistencias, el mayor riesgo a desarrollar candidiasis vaginal y la menor eficacia con pautas de 3 días hacen que los consideremos como una pauta alternativa de 2-3ª opción.
4. *Cefalosporinas de 2ª-3ª generación*. Alternativa válida de 3ª línea dado el precio más elevado y riesgo de seleccionar enterobacterias BLEES.
5. *Fluorquinolonas*. Aunque en determinados estudios realizados en nuestro medio, las tasas de resistencias de *E. coli* (y otras enterobacteriaceas) se han estimado entre el 20-25%, dichos estudios están sesgados ya que están realizados a partir de los urocultivos remitidos a los servicios de Microbiología, ya que en la cistitis no complicada no se practica rutinariamente un urocultivo y por lo tanto, se sobreestiman las resistencias al incluir a pacientes con fracasos previos y o resistencias, o con infecciones recurrentes. En

los estudios prospectivos de pacientes consecutivos con cistitis como el que hemos publicado recientemente en Medicina Clínica, las tasas de resistencia a las fluorquinolonas son del 10-11%. Aunque por su eficacia siguen siendo una opción válida para tratar la cistitis, en paciente no expuestos recientemente, el incremento progresivo de las tasas de resistencia por su amplio uso en la clínica humana y en veterinaria, la selección en heces de cepas de *E. coli* resistentes a las quinolonas cuando éstas se emplean en el tratamiento de las cistitis y su papel como factor predisponente de infecciones causadas por enterobacterias BLEES y por SARM, hacen que debamos restringir su uso como fármaco de primera línea y reservarlas para el tratamiento de infecciones más graves.

Con respecto a la duración de la terapia de la cistitis, los estudios de revisión muestran que la erradicación bacteriológica con:

1. Las pautas de 3 días con fluorquinolonas o cotrimoxazol tienen una eficacia similar a la pauta convencional de 7 días.
2. En un metaanálisis, la eficacia de 3 días con betalactámicos fue inferior a 3 días de cotrimoxazol o quinolonas (82% vs. 95% y 93% respectivamente).
3. En el mismo metaanálisis, la eficacia de las pautas de 5 días con betalactámicos fue superior a las pautas de 3 días con los mismos fármacos (88% vs. 82%).
4. La monodosis fue inferior a la terapia de 3 días con el empleo de betalactámicos (66% vs. 82%), cotrimoxazol (89% vs. 95%), fluorquinolonas (81% vs. 93%) o con aminoglicósidos. Fosfomicina-trometamol es la única monoterapia con una eficacia similar a 3 días de quinolonas o cotrimoxazol.
5. La eficacia de 5 días de nitrofurantoina (100 mg/12 h) es similar a 3 días de cotrimoxazol.

Por lo tanto, hoy en día en el tratamiento de la cistitis se aconseja una pauta corta excepto en

niñas/os menores de 5 años, en embarazadas, diabéticas, insuficiencia renal, inmunodepresión, IU previa en el último mes, clínica de más de una semana de evolución (mayor riesgo de pielonefritis), utilización de diafragmas o cremas espermicidas, IU por *Proteus spp.*, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria donde se aconseja prolongar el tratamiento durante 7-10 días dado el elevado porcentaje de recidivas. Si se utiliza la fosfomicina-trometamol se administraran 2 sobre de 3 g, (el primer y 4º día). En estas situaciones se aconseja realizar un urocultivo de control postratamiento (1-2 semanas después).

En el anciano, hasta hace poco tiempo se había recomendado también un tratamiento prolongado, sin embargo, en estudios recientes y en un metaanálisis se demuestra que las pautas cortas (días) tienen una eficacia similar a las pautas mas prolongadas y con menores efectos secundarios.

En la mujer con cistitis no complicada de origen extrahospitalario no es necesario realizar un urocultivo de control a no ser que la IU sea una recidiva precoz (primer mes).

■ INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA

Las IUR son relativamente frecuentes en las mujeres postmenopáusicas; entre el 15-20% de las mujeres mayores de 60 años presentarán una recurrencia, siendo este porcentaje superior en pacientes institucionalizadas.

Patogenia. En un estudio caso-control se observó cómo los factores anatómicos o funcionales que afectaban el vaciado de la vejiga urinaria eran los que más se asociaban a IUR. En este trabajo, los factores asociados a IUR fueron: la incontinencia urinaria (41% vs. 9%, OR 5,79), presencia de cistocele (19% vs. 0%), presencia de residuo postmiccional (28% vs. 2%), historia previa de IU antes de la menopausia (OR 4,85%),

estado no secretor para el grupo sanguíneo ABO (OR 2,9) y cirugía ginecológica previa. En un estudio ulterior (2004) se observó que la presencia de diabetes mellitus incrementaba 6,9 veces el riesgo de recurrencias. Con relativa frecuencia en este colectivo, la causa de la recurrencia es debido a la existencia de residuo secundario a la presencia de una vejiga neurógena que puede pasar desapercibida si no se efectúa un estudio urodinámico. Esta alteración es también con frecuencia la responsable de las recurrencias en los pacientes lesionados medulares, esclerosis múltiple y en otros pacientes con patología neurológica. En mujeres postmenopáusicas, se ha observado que la presencia de un residuo postmiccional superior a 50 cc es un factor de riesgo independiente de recurrencia de las IU.

En ancianos, la residencia en instituciones geriátricas, el sondaje urinario y la exposición a antimicrobianos son otros factores relacionados con IU recurrentes.

En postmenopáusicas se conoce menos el papel de los hábitos sexuales, sin embargo, en nuestra experiencia, este factor es una causa frecuente de recurrencia cuando la historia clínica no muestra diabetes mellitus ni patología urológica subyacente. En un estudio que incluyó a 899 pacientes sanas > 55 años con IU y a 911 controles, se observó que las pacientes con IUR eran con mayor frecuencia sexualmente activas (OR: 1,42), diabéticas (OR: 2,78), tenían antecedentes de IU (OR: 4,2) o incontinencia urinaria (OR: 1,36). El tratamiento hormonal sustitutivo por vía oral no redujo el riesgo de IU.

En mujeres postmenopáusicas con IUR no relacionadas con patología urológica, las recurrencias estarían también relacionadas con niveles bajos de estrógenos vaginales, lo cual condicionaría un descenso en la concentración vaginal de glucógeno y secundariamente de *Lactobacillus spp* que produciría un aumento del pH vaginal, lo cual favorecería la colonización vaginal por enterobacteriáceas.

IUR en pacientes intervenidas de incontinencia urinaria y portadoras de mallas. La presencia de síndrome miccional tras la colocación de una malla para la corrección de una incontinencia urinaria es una situación relativamente frecuente y que obedece a distintas causas. Un grupo de pacientes desarrolla IUR como consecuencia de una dificultad en el drenaje secundario a la propia cirugía; estas enfermas refieren dificultad a la micción que puede variar según la posición adoptada en el momento de orinar, la ecografía suele mostrar residuo y la urodinámica un patrón obstructivo. La corrección quirúrgica de las estenosis suele solucionar las IUR. Otras pacientes presentan IUR asociadas a incontinencia urinaria, debido a una corrección insuficiente de la misma o por reproducción del cistocele; en esta situación puede probarse profilaxis con antibióticos y/o arándanos y si persisten las IUR deberá considerarse nueva cirugía correctora de la incontinencia. Finalmente existe un tercer grupo de pacientes que presentan molestias urinarias bajas que pueden estar relacionadas con la propia malla. En esta situación si el/los urocultivo/s es/son negativo/s queda claro que no se trata de IUR. Si los urocultivos son positivos, puede tratarse de IUR o bien de síntomas relacionados con la propia malla asociados a bacteriuria asintomática (BA), patología frecuente en pacientes > 65 años. La historia clínica puede ser útil para diferenciar ambas situaciones, ya que en los pacientes con posible BA en los que se sospecha que las molestias son debidas a la malla, la administración de tratamiento antibiótico dirigido según antibiograma no suele mejorar o mejora sólo parcialmente los síntomas a pesar de haberse negativizado el urocultivo realizado una semana después de finalizado el tratamiento.

Estrategias terapéuticas en las pacientes menopáusicas con IU recurrentes

En estas pacientes, con IUR secundarias a una patología urológica (incontinencia urinaria,

cistocele, residuo urinario, etc.), los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a corregir la misma. Si ésta no puede corregirse y las IUR son sintomáticas, se considerará la aplicación tópica de estrógenos, la administración de arándanos o la profilaxis con dosis bajas de antibióticos durante 6-12 meses administrados preferentemente por la noche o fosfomicina trometamol 3 g cada 7-10 días, como se ha comentado anteriormente (Tabla I). Aunque no se dispone de estudios de su eficacia en mujeres postmenopáusicas, en opinión de expertos, si las IUR están en relación a la actividad sexual, la profilaxis postcoital también se considera una opción válida.

Los estrógenos en la prevención de las IUR. La administración de estrógenos por vía oral no reduce el número de IUR. Sin embargo, en un estudio clásico randomizado, doble ciego y comparativo con placebo, la aplicación intravaginal de cremas de estrógenos redujo la incidencia de infecciones recurrentes de 5,9 infecciones por paciente-año a 0,5 infecciones paciente-año. En una revisión reciente publicada en la Cochrane que incluía a nueve estudios randomizados, se concluía que:

1. Al compararse con placebo, la administración de estrógenos por vía oral no reduce las IUR (nivel 1b).
2. Al compararse con placebo, la administración de estrógenos por vía vaginal aumenta la concentración vaginal de lactobacilos, disminuye el pH vaginal y reduce las IUR (Nivel 1b).
3. Desconocemos si la profilaxis antibiótica es superior a los estrógenos tópicos ya que en un estudio la profilaxis antibiótica fue superior y, en otro, los estrógenos vaginales fueron más eficaces.
4. Aunque se ha sugerido que las cremas vaginales tendrían una eficacia superior a los óvulos o a la colocación de un anillo vaginal, no disponemos de estudios comparativos bien aleatorizados.

La administración de estrógenos es una de las opciones de primera elección cuando existe atrofia vaginal asociada y siempre ha de considerarse en toda paciente postmenopáusica (Nivel IV). En una encuesta efectuada a ginecólogos españoles, en 2009, en mujeres posmenopáusicas con IUR asociadas a incontinencia urinaria el método preventivo más utilizado fue la administración de estrógenos tópicos vaginales (un 77,2% de los médicos) seguido de la administración de arándanos (49,1%).

■ INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN LA EMBARAZADA

Las IU y la recurrencia de las mismas es frecuente en las mujeres embarazadas. La prevalencia de bacteriuria asintomática (BA) en la embarazada es del 2-11%, siendo superior en pacientes multíparas, mujeres con nivel socioeconómico bajo, infección urinaria previa, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario y/o edad avanzada.

En ausencia de tratamiento antibiótico, un tercio de las embarazadas con BA desarrollan una pielonefritis. En un metaanálisis, la BA comportó el doble de riesgo de parto prematuro y aumentó en un 50% el riesgo de recién nacido de bajo peso. Por otro lado, la erradicación de la bacteriuria reduce en el 80-90% la incidencia de infección urinaria sintomática y disminuye el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso. Por dicho motivo, en la actualidad, para detectar la presencia de una BA, se recomienda realizar a todas las embarazadas un urocultivo entre la 12ª y la 16ª semana de gestación. En la figura 4 se recogen las recomendaciones para su detección sistemática y un algoritmo terapéutico de las recurrencias.

La elección del antibiótico se efectuará en función del resultado del antibiograma y de la categoría de riesgo del fármaco para el feto. Se

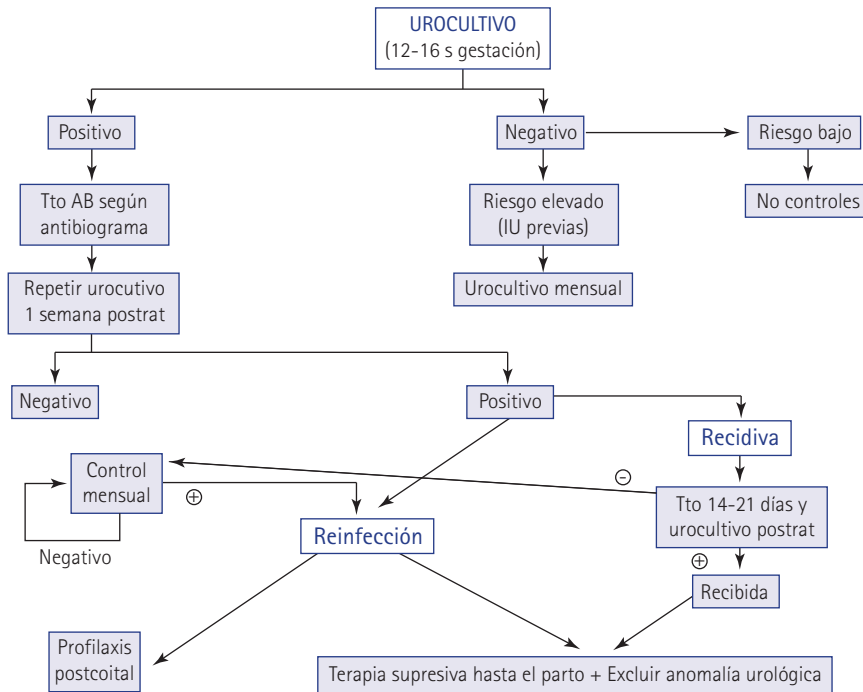
incluyen en la categoría B y, por lo tanto, pueden utilizarse sin riesgo: las penicilinas, los inhibidores de las betalactamasas como amoxicilina-clavulánico, las cefalosporinas, la nitrofurantoína y la fosfomicina. Trimetoprim (categoría C) al ser un antagonista del ácido fólico, debe evitarse en el primer trimestre, y las sulfamidas (entre ellas el sulfametoxazol, componente del cotrimoxazol) que también pertenecen a la categoría C deben evitarse en el tercer trimestre por el riesgo de ictericia, anemia hemolítica y kernícterus en el recién nacido. Existe poca experiencia con el empleo de fluorquinolonas (categoría C) por el riesgo de afectación osteoarticular (cartilago de crecimiento).

La duración de la terapia de la BA es motivo de controversia. Inicialmente, por la elevada tasa de recidivas (20-30%), se aconsejó tratamiento hasta el parto. En la actualidad, la mayoría de autores aconsejamos pautas más cortas (3-7 días o bien con una monodosis de 3 g de fosfomicina-trometamol) seguidos de urocultivos de control a la semana de finalizado el tratamiento. Si el urocultivo es negativo, se efectuarán urocultivos mensuales hasta el parto. Si es positivo y se aísla el mismo microorganismo (recidiva) se aconsejan 14-21 días de tratamiento (probable PN silente) con un antibiótico que alcance niveles suficientes en el parénquima renal. Si la IU recidiva tras un tratamiento prolongado, debe excluirse la existencia de una anomalía urológica (litiasis, absceso renal, etc.) mediante ecografía. Si no se identifica una causa evidente de la recidiva, se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto.

En las embarazadas con frecuentes IUR por reinfección, se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto con cefalexina, nitrofurantoína o cotrimoxazol (evitar en el último trimestre). La profilaxis postcoital con los mismos antibióticos tiene la misma eficacia si las recurrencias tienen relación con la actividad sexual.

Figura 4.

Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la bacteriuria en la embarazada.



Recidiva, recurrencia de la infección urinaria por el mismo microorganismo; Reinfeción, recurrencia por distinto microorganismo (ambos pueden ser el mismo E. coli). AB, antibiótico. IU, infección urinaria. Tomado de Pigrau.

PAPEL DE LOS ARÁNDANOS EN LA PREVENCIÓN DE LAS IU RECURRENTES

Los arándanos son un remedio casero utilizado por la medicina alternativa para la prevención de las IUR. La administración de arándanos para la prevención de las IUR es una estrategia preventiva en auge y de preferencia para las mujeres que no desean tomar una pauta antibiótica prolongada. Disponemos de revisiones recientes y de un metaanálisis sobre sus efectos preventivos en las IUR.

Su efecto preventivo en las IUR no es debido a sus propiedades antimicrobianas ya que no

tiene actividad, ni a la capacidad de acidificación de la orina, que es insuficiente, sino a la capacidad que tienen las proantocianidinas (PAC), y en concreto la PAC tipo A, de inhibir la adhesión de las fimbrias tipo I y las fimbrias tipo P a los receptores uroepiteliales específicos. Las frutas y otros alimentos (chocolate) contienen PAC, pero el contenido en PAC-A es más elevado en los arándanos. Se ha observado a nivel experimental que el efecto inhibitorio de la PAC-A sobre la adhesión bacteriana es dosis-dependiente, observándose una inhibición completa de la adherencia de *E. coli* a las células uroepiteliales cuando se utilizan 72 mg de PAC-A y se realiza una incubación durante 24 horas. Por

otro lado, en estudios recientes, en modelos animales, sugieren que en individuos con reflujo vesicoureteral, los arándanos podría tener un efecto protector del daño renal que causan las infecciones urinarias recurrentes.

Experiencia clínica

En un estudio randomizado publicado en 1994, en ancianas institucionalizadas, la administración de zumo de arándanos redujo la incidencia de BA respecto al placebo.

Diversos estudios comparativos placebo-arándanos han demostrado una reducción aunque no significativa de las IUR sintomáticas en el grupo de arándanos. Un metaanálisis, que incluyó cuatro estudios válidos (tres de ellos en pacientes ancianos) de los 10 estudios evaluados y que comparaban la eficacia de los arándanos (administrado de distintas maneras: jugo, extracto o comprimidos) frente a placebo, concluyó que los arándanos reducían significativamente el número de ITU sintomáticas (nivel 1a), con un riesgo relativo de 0,621 (IC 95% 0,40 a 0,91), claramente inferior al efecto protector de la profilaxis antibiótica, que en un metaanálisis mostró un riesgo relativo de 0,15 (IC 95% 0,08-0,28). Sólo disponemos de un estudio comparativo arándanos frente a antibióticos, ulterior al metaanálisis, que comparaba trimetoprim frente a arándanos, que incluía sólo a 137 pacientes mayores de 45 años con IUR, cuya conclusión fue que la eficacia preventiva de trimetoprim era ligeramente superior a los arándanos en la prevención de las recurrencias, aunque sin diferencias significativas; sin embargo, la administración de trimetoprim tenía unos efectos secundarios también superiores.

Aunque dos estudios posteriores al metaanálisis concluyeron que el jugo de arándanos no era superior al placebo en la prevención de las IUR, el porcentaje de pacientes incluidos con criterios de IUR (> 3 episodios anuales) fue bajo, por lo que la conclusión sería que los

arándanos son poco eficaces en pacientes con pocas recurrencias.

Arándanos en pacientes con vejiga neurógena y sondaje intermitentes. En nuestra experiencia clínica hemos observado que los arándanos tenían poca eficacia en los pacientes con vejiga neurógena y sondaje intermitente. Ello es lógico ya que se conoce que sólo el 10-15% de *E. coli* aislados en este colectivo de pacientes contienen fimbrias y por lo tanto, la patogenia de las IUR en estos pacientes no está relacionada con la adhesión bacteriana, sino con el daño epitelial directo que provoca la sonda urinaria. En el mismo metaanálisis de la Cochrane comentado anteriormente, que analizó 5 estudios comparativos (arándanos-placebo) en pacientes con IUR asociadas a vejiga neurógena y sondaje intermitente, concluyó que los arándanos no reducían las recurrencias en los pacientes con vejiga neurógena (nivel 1b).

Los efectos secundarios de la administración de arándanos son escasos y mayoritariamente digestivos. A pesar de que los arándanos disminuyen el pH urinario, no está esclarecido su papel litogénico, ya que los estudios realizados sobre la excreción urinaria de ácido úrico y sales cálcicas han sido muy variables. Los arándanos contienen flavonoides, y éstos podrían interactuar con distintas enzimas del citocromo p450, pero los estudios realizados no han descrito interacciones clínicas relevantes con fármacos que se metabolizan por esta vía. No se recomienda la administración de arándanos en pacientes con conductos ileales, ya que producen una irritación considerable de los mismos.

Con referencia a la duración y la dosificación de la administración de los arándanos como método preventivo, en base a los distintos estudios realizados, los arándanos se deberían administrar durante un período de 6-12 meses. En la actualidad se desconoce cuál es la dosis idónea ya que en los estudios realizados ésta ha sido muy variable. Aunque la Agencia Francesa para

la Seguridad Alimentaria (AFSSA) recomienda la administración de 36 mg de proantocianidinas diarios es probable que dosis algo superiores sean más eficaces. En nuestro medio, la mayoría de los preparados comercializados contienen dosis superiores, por encima de los 100 mg.

A pesar de que los arándanos tienen una eficacia inferior a la de los antibióticos, creemos que constituyen una estrategia preventiva de primera línea, dado que los antibióticos además de los efectos secundarios que tiene para la paciente (alergias, riesgo de candidiasis vaginal, etc.), tienen un impacto sobre el desarrollo de resistencias a los antibióticos, ya de por sí bastante elevadas en nuestro medio, que se correlacionan con el consumo total del antibiótico en un país. Por otro lado, si esta estrategia fracasa, siempre podremos recurrir a la profilaxis antibiótica.

Valorando estos aspectos, las pautas profilácticas previas realizadas y su eficacia, el hecho de que el coste económico de la profilaxis corre a cargo de la paciente y analizando las preferencias de la paciente, la decisión de iniciar profilaxis de las IUR con arándanos o antibióticos la realizamos de una forma individualizada (Fig. 3).

■ OTRAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN LAS IUR

Acidificación de la orina

Durante años se había sugerido que la acidificación de la orina podría ser una medida eficaz en la prevención de las IUR. Se ha demostrado que no se consigue una acidificación suficiente de la orina mediante el empleo de ácido ascórbico en dosis de 2 g/día, y la ingestión dosis superiores son inalcanzables en la práctica diaria, por lo que no lo consideramos un método de utilidad en la prevención de las IU recurrentes.

Existen controversias en cuanto a la eficacia de la metenamina, profármaco del formol, en el

tratamiento y en la prevención de las IU. En un estudio randomizado, doble ciego, cruzado, con un seguimiento de 2 años, el hipurato de metenamina se mostró efectivo como preventivo de la recurrencia de la cistitis. Sin embargo, este antiséptico urinario, no disponible en España, debería reservarse para aquellas situaciones en las que fracasen otras alternativas.

Probióticos: lactobacilos

La administración de lactobacilos por vía oral no es efectiva en la prevención de las IUR. La utilización de lactobacilos en aplicación vaginal es una estrategia profiláctica atrayente. Se ha sugerido que los lactobacilos competirían con los uropatógenos vaginales a través de diversos mecanismos: creando un pH ácido, lo cual dificulta el crecimiento de las enterobacteriáceas, produciendo peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, que destruirían a los uropatógenos, interfiriendo la adhesión bacteriana, directamente o a través de un mecanismo competitivo, o bien mediante la producción de otros factores que inhibieran el crecimiento bacteriano.

Algunos estudios, pero que incluían un grupo reducido de pacientes, sugieren que la aplicación vaginal de lactobacilos puede ser eficaz en la prevención de las IUR. Sin embargo, en una revisión reciente que incluía cuatro estudios randomizados con placebo, en sólo uno de ellos se demostró una reducción de las IUR. Recientemente, un estudio randomizado, que incluyó a un centenar de pacientes y que consistía en la administración intravaginal de Lactin-V vs. placebo (*Lactobacillus crispatus*), demostró una reducción en las tasas de recurrencia del 27% al 15%. Sin embargo, el seguimiento sólo fue de 10 semanas, mientras se seguía aplicando semanalmente la capsula intravaginal del probiótico. Por lo tanto, se desconoce el papel profiláctico a largo plazo con esta estrategia. La selección de la cepa adecuada, en especial su capacidad de producir peróxido de hidrógeno, su capacidad

para inhibir la adhesión de *E. coli* a las células vaginales y una prolongada permanencia de la misma a nivel intravaginal, son fundamentales para determinar su eficacia en la prevención de las IUR.

Se requieren más estudios para recomendar estos probióticos para la prevención de las IUR, a ser posible con preparados comercializados que demuestren la eficacia e inocuidad de estos probióticos en la prevención de las IUR, especialmente tras la reciente publicación de casos aislados de sepsis por *Lactobacillus spp* asociados con la administración de estos productos.

Instilación intravesical de cepas avirulentas y ácido hialurónico

Cepas avirulentas. Se ha utilizado como prevención la administración de cepas de *E. coli* avirulentas creadas mediante ingeniería genética. En dos estudios, en lesionados medulares, en los cuales habían fallado las medidas profilácticas convencionales, la instilación intravesical de cepas avirulentas de *E. coli* redujo 50 veces la incidencia de IU. Si se confirman estos hallazgos, esta terapia, denominada de interferencia bacteriana, podría ser una última opción terapéutica, dada la complejidad de la misma, en pacientes seleccionados con IUR.

Ácido hialurónico. El ácido hialurónico es uno de los principales componentes de la capa de glucoaminoglicanos que recubre las células uroepiteliales, evitando la adherencia bacteriana. En dos estudios no randomizados con placebo, se ha observado una reducción significativa del número de IUR respecto a los datos basales, con la instilación intravesical del fármaco, inicialmente de forma semanal durante un mes y posteriormente mensual, durante 5 meses. En nuestro medio se dispone del fármaco para el tratamiento de la cistitis intersticial. Esta terapia, por su superior complejidad y coste (aproximadamente 128 euros cada instilación) al compararse con la profilaxis antibiótica, aráندانos o

la aplicación de vacunas, debe reservarse como última opción terapéutica como profilaxis de las IUR, hasta que no dispongamos de estudios randomizados.

Otras estrategias: sustancias inhibidoras de la adherencia y estimuladores del AMP cíclico de las células uroepiteliales; bacteriófagos

Otra estrategia preventiva sería la utilización de sustancias análogas de los receptores uroepiteliales, tales como determinados oligosacáridos, que inhibiendo por un mecanismo competitivo la fijación de las bacterias redujeran el número de IUR. Estas sustancias, que eran atractivas no se han introducido en la práctica clínica ya que se hidrolizan por glicosilasas bacterianas o humanas.

Forscolina: se ha observado que la forscolina, un componente de la planta *Coleus forskohlii*, activa el AMP-cíclico de las células uroepiteliales y facilita la expulsión de las bacterias del interior de las células uroepiteliales, lo cual abre una nueva vía estratégica en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes.

La utilización de bacteriófagos o de las enzimas líticas de la pared bacteriana que producen los mismos, que han mostrado actividad en los estudios *in vitro*, es una estrategia interesante de futuro, ya que no alteraría la flora digestiva ni vaginal. Sin embargo, no se dispone de estudios humanos.

Vacunas

La administración intravaginal de vacunas que emplean combinaciones de cepas uropatógenas, inactivadas mediante calor, tienen una eficacia parcial, y el efecto protector es transitorio y desaparece en pocas semanas.

Un avance que fue prometedor hace más de una década fue el desarrollo de una vacuna basada en la utilización de proteínas con capacidad adhesiva de las fimbrias tipo 1 (FimH), la

cual, administrada por vía parenteral, induciría anticuerpos contra las fimbrias tipo I que evitarían la adhesión bacteriana. Aunque, en modelos experimentales, se observó que la inmunización de los animales con la vacuna FimH reducía de forma significativa la colonización de la mucosa urinaria por uropatógenos y se habían iniciado estudios en humanos, hasta el momento no se han publicado en ensayos clínicos.

Una estrategia que nos parece más atractiva por su simplicidad es la administración de vacunas por vía oral o intranasal. Estas vacunas están realizadas a partir de extractos bacterianos de varias cepas de bacterias uropatógenas, obtenidos por lisis alcalina, la cual destruye la moléculas de lipopolisacárido pero mantiene su potencial antigénico tras su administración por vía mucosa, estimulando la inmunidad innata a través del *Toll-like receptor 4* (TLR4), activando la actividad fagocítica del macrófago y la producción de citoquinas. Estudios experimentales han demostrado que la administración por vía oral de los extractos bacterianos estimularían la producción de interleucinas 6 y 12, de interferón gamma y de anticuerpos específicos a nivel sérico. Además, se ha observado que se incrementan los niveles de Il-6 e interferón gamma a nivel de la vejiga urinaria que incrementarían la respuesta inflamatoria. Por otro lado, también activarían a las células T Helper, que a su vez estimularían los linfocitos T y B los cuales emigrarían a los tejidos linfoides asociados a las mucosas (sistema MALT), y entre ellos a la mucosa urinaria, donde producirían y secretarían IgG e IgA específicas, la cuales bloquearían la adhesión de las enterobacterias a nivel de las células uroepiteliales.

Existe una amplia experiencia con la vacuna Uro-Vaxom (OM-89), compuesta de fracciones inmunoestimulantes de 18 serotipos de *E. coli*. En un reciente metaanálisis que incluía 10 estudios, de los cuales 5 fueron evaluables al ser randomizados con placebo y doble ciego, y que

incluía 480 pacientes, se observó que a los 6 meses de seguimiento el número de IUR fue del 35,1% en el grupo vacuna *versus* el 54,2% en el grupo placebo, con un OR 0,46 (95% CI 0,36-0,59); es decir, que la vacuna OM-89 redujo más del 50% el número de IUR. En el metaanálisis se incluyeron tanto varones como mujeres. Como era de esperar, en el metaanálisis también se demostró una reducción en el consumo de antibióticos en el grupo vacunado. Un aspecto a destacar, en dicho metaanálisis, fue la reducción en el número de infecciones vulvovaginales en el grupo vacunado (OR 0,42, CI 95% 0,18-0,98).

En un estudio no incluido en el metaanálisis, randomizado con placebo, que incluía 70 paciente lesionados medulares, se observó, a los 6 meses de seguimiento, que en el grupo vacunado con OM-89 se redujo significativamente la incidencia de bacteriuria, el número de IUR y el consumo de antimicrobianos. Por lo tanto, en este colectivo de pacientes, donde los arándanos no son eficaces, las vacunas podrían ser una alternativa de primera línea cuando fracasa la profilaxis antibiótica.

También se dispone de un estudio, abierto, en embarazadas que incluyó 62 pacientes con IUR, a las cuales se administró una cápsula al día de Uro-Vaxom hasta el parto, que demostró una reducción significativa en el número de IUR y en el consumo de antibióticos.

En la actualidad desconocemos cuál es el esquema terapéutico idóneo cuando se administran vacunas. La mayoría de los trabajos que han demostrado una reducción significativa de las IUR a los 6 meses, han administrado la vacuna durante 3 meses seguido de un período libre de 3 meses sin vacuna. Disponemos de un estudio en el cual se administró la vacuna OM-89 diariamente por vía oral durante 3 meses, seguido de 3 meses sin vacuna y posteriormente 3 recuerdos los primeros 10 días del 7º, 8º y 9º meses, demostrando una reducción en la tasa de IUR y del consumo de antibióticos a los 12 meses.

En la actualidad, prácticamente no se dispone de estudios comparativos entre las distintas estrategias terapéuticas profilaxis antibiótica, arándanos, estrógenos o administración de vacunas. Por otro lado, se desconoce si la combinación de cualquiera de las estrategias comentadas anteriormente puede ser superior a su utilización de forma individualizada, en la reducción de las IUR. En la figura 3 se muestra un algoritmo de decisión que puede ser de utilidad en la aplicación de las distintas estrategias preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335:468.
- Jepson RG, Craig JC. "Cranberries for preventing urinary tract infections". *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD0011321.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Eng J Med.* 1993;329:753-6.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapelton AE, Guptka A, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182:1177-82.
- Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potencial use treatment of urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131:1013.
- Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *New Eng J Med.* 2012;366:1028-37.
- Rudenko N, Dorofeyev A. prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin-trometamol. Double blind, randomised, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:420-7.
- Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD001209(<http://www.update-software.com>).
- Guay DRP. "Cranberry and urinary tract infections". *Drugs.* 2009; 69 (7):775-807.
- Pigrau C, Rodríguez-Pardo D. "Infecciones asociadas a dispositivos para el drenaje de las vías urinarias. Infecciones del tracto genital asociadas a dispositivos protésicos". *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:299-310.
- Nicolle LE, Harding KM, Thonson M, Kenedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years continuous, low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis.* 1988;157:1239-41.
- Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. "Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial". *JAMA.* 2005;293:949-955.
- Hooton TM, Calderwood S, Blom D. Recurrent urinary tract infections in women. *UpToDate* May 2012 (last update dic 2011).
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. "Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women". *Arch Intern Med.* 2007;167:2207-12.
- Perrota C, Aznar M, Mejía R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005131.
- Palou A, Pigrau C, Molina I, Ledesma J, Angulo A. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas. *Med Clin.* 2011;136:1-7.
- Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute cystitis and pyelonephritis in women. A 2010 update by the IDSA and europea society of microbiology and infectious diseases. *CID.* 2011;52:103-120.
- Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc).* 2008;130:481-6.

19. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen L, Grafton J, Fihn SD. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch intern Med.* 2004;164: 989-93.
20. Raz R, Colodner R, Royana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasse I, Stamm WE. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1362-8
21. Pigrau C, Infecciones urinarias recurrentes. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(suppl4):28-39.
22. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Disease Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-54.
23. Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2: CD000490.
24. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:457-71.
25. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnoskij, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271:751-4.
26. Kontokiaris T, Sundqvist K, Nuutinen M, Poca T, Kosela M, Uhari M. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571-73.
27. Stothers L. A randomised trial to evaluate effectiveness and costeffectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002;9:1558-62.
28. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaec Obstet.* 2007;96:192-5.
29. Murdo MC, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for prevention of recurrent urinary tract infections. *JAC.* 2009;63:389-395.
30. Stapleton A, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infections and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:143-50.
31. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther.* 2008;30:453-68.
32. Falagas ME, Betsi G, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women. A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs.* 2006;66:1253-61.
33. Stapleton A, Au-Young M, Hooton TM et al. Randomized, placebo-controlled trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *CID.* 2011;52:1212-17.
34. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;30:49-52.
35. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. "Antibiotic duration for treating uncomplicated Lower urinary tract infections in elderly women (Review)". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 4.
36. Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, et al. Urinary tract infection prophylaxis using E.coli 83972 in spinal injured patients. *J Urol.* 2000; 163:872-7.
37. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 19:451-6.
38. Bauer HW, Alloussi S, Egger c, Blumlein HM, Cozma G, Sculman CC, et al. A long-term, multicenter, double blind study of an E.coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Europ Urol.* 2005;47:542-8.
39. Epp A, Larochele A, et al. Recurrent urinary tract infection. *JOGC.* 2010;250:1082-1090.
40. González-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, et al. La infección urinaria y su prevención. *Actas Urol Esp.* 2012;36:48-53.
41. Kodner CH, Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and Management. *Am Fam Phy.* 2010; 82:638-43.
42. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Ag.* 2011;38S:36-41.

43. Song J, Bishop BL, Li G et al. TLR4 initiated and c-AMP mediated abrogation of bacterial invasion of the bladder. *Cell Host Microbe*. 2007;1:287-98.
 44. Wagenlehner F, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: Presence and future. *European Urology* 2006; 49:235-44.
 45. Naber KG, Cho Y, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrente urinary tract infections: a meta-analysis. *Internat J Antimicrob Ag*. 2009;33: 111-19.
 46. Cruz F, Dambros M, Naber KG, Bauer H, Cozma G. Recurrent urinary tract infections: Uro-Vaxom, a new alternative. *Europ Urol*. 2009;8(s):762-8.
 47. Song J, Abraham SN. Innate and adaptive immune response in the urinary tract. *Eur J Clin Invest*. 2008;38: 21-28.
-

8

CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PROSTATITIS

Enrique Broseta

Servicio de Urología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

El término genérico prostatitis hace referencia a una entidad nosológica que comprende de diferentes presentaciones clínicas con alteraciones que van desde una infección bacteriana, aguda o subaguda, a síntomas inespecíficos del tracto genitourinario inferior. Por si esta dispersión semiológica no fuera suficientemente confusa, resulta poco claro, en ocasiones, que la propia próstata sea la responsable directa de estos cuadros. A esta clínica ambigua se une una prevalencia e incidencia elevadas, mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos no claramente establecidos, técnicas diagnósticas complejas y controvertidas así como estrategias de tratamiento a menudo frustrantes, tanto para el enfermo como para el propio urólogo, lo que condiciona una problemática urológica de primer orden. Todos estos condicionantes han promovido que diferentes comités de consenso internacional intenten definir con mayor precisión los límites, posibilidades diagnósticas y terapéuticas de este síndrome así como relacionar cada una de las entidades nosológicas presuntamente implicadas y expandir los criterios de inclusión a otras patologías, como, por ejemplo, la cistitis intersticial del varón, o las disfunciones neuromusculares del suelo pélvico.

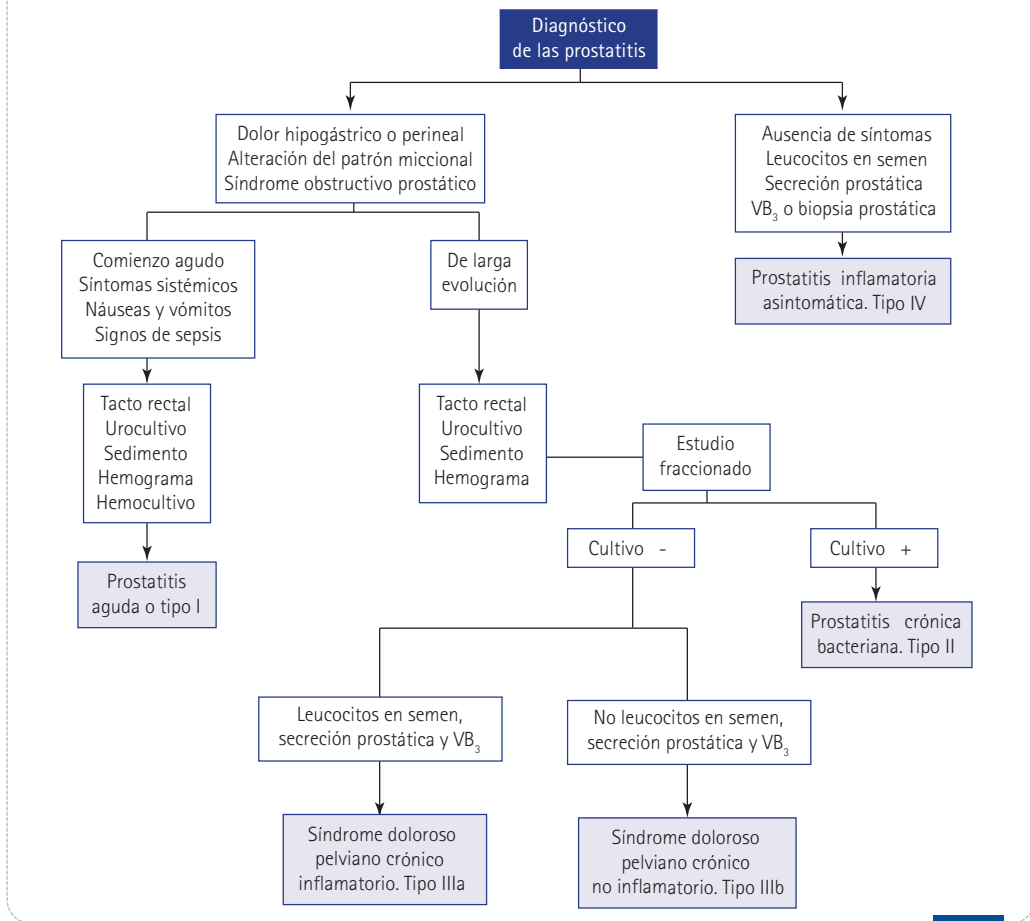
■ CLASIFICACIÓN

Clínicamente existen varios síndromes prostáticos establecidos. Esta característica implica la necesidad de una segunda expresión que valore el presunto factor etiológico responsable del mismo. Teniendo en cuenta este hecho, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) propuso, a través de su panel de expertos, una nueva clasificación (Fig. 1) que, substituyendo a la vigente durante dos décadas, de Drach et al., acotara todavía más los posibles diagnósticos de prostatitis dividiendo el síndrome de inflamación prostática en cuatro entidades diferenciadas en función de la clínica y los hallazgos microbiológicos o citológicos en semen, secreción prostática por masaje (EPS) o alguna de las fracciones de la orina: inicial (VB₁), media (VB₂) o final (VB₃). Estas entidades son:

1. Prostatitis aguda bacteriana: refleja una infección prostática aguda.
2. Prostatitis crónica bacteriana: es una infección prostática bacteriana crónica.
3. Síndrome doloroso pelviano crónico: requiere de tres meses de molestias pelvianas sin infección demostrada. A su vez se subdivide en dos tipos más:
 - Inflamatorio: con leucocitos en semen, EPS y VB₃.

Figura 1.

Clasificación diagnóstica de las prostatitis.



- No inflamatorio: sin leucocitos en semen, EPS y VB₃.

4. Prostatitis inflamatoria asintomática: con leucocitos en la biopsia, semen, EPS y VB₃.
A lo largo de este capítulo se analizan, fundamentalmente, las tres primeras, dado que la tipo IV tiene muy escasa entidad clínica y relevancia.

EPIDEMIOLOGÍA

La prostatitis constituye la infección urinaria parenquimatosa más habitual en el varón entre

la segunda y cuarta década de la vida. Tan sólo en Estados Unidos genera alrededor de dos millones de consultas médicas por año. Su prevalencia resulta difícil de estimar debido a las propias limitaciones de los métodos diagnósticos y a su confusión con el resto de patología prostática. En un intento de obviar estas dificultades, Nickel et al., basándose en los índices de síntomas de prostatitis crónica del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH-CPSI), proponen que la presencia de dolor perineal espontáneo y con la eyaculación que propicie una puntuación, de 4 o más en la escala de dolor de la Asociación Ame-

ricana de Urología, se considere sugestivo de prostatitis frente a aquellos que sólo presentan síntomas compatibles con hiperplasia benigna prostática (HBP). Algunos autores consideran la prostatitis como el diagnóstico urológico más común en menores de 50 años y el tercero más frecuente en mayores de 50 años tras HBP y cáncer de próstata. Datos epidemiológicos de Norteamérica, Europa y Asia sugieren que entre el 2-10% de los adultos presentan síntomas compatibles con prostatitis crónica en algún momento de su vida, mientras que otros estudios advierten que esta patología podría asociarse o confundirse con la hiperplasia o el cáncer prostático, por lo que su prevalencia real resultaría muy difícil de estimar. Para otros autores las cifras de prevalencia son algo mayores situándose entre el 5-10%. Cuando se estratifica la prevalencia por edad, la prostatitis se identifica en el 11% en sujetos menores de 50 años y en el 8,5% de los mayores de esa edad. Si se utilizan exclusivamente los cuestionarios de estimación de dolor, la prevalencia disminuye al 2,2% en grupos seleccionados de pacientes de edad avanzada aunque una parte de estos pacientes podrían estar reflejando síntomas de hiperplasia prostática. En estudios de prevalencia, circunscritos a 30.000 profesionales de la salud entre 40-75 años, las cifras se situaron en el 16%, ligeramente superiores al 10% de la prevalencia global de síntomas compatibles con prostatitis o al 14% de la estimación de prostatitis en países europeos. En un trabajo canadiense sobre 9.000 pacientes se analizó, comparativamente, la prevalencia de diferentes patologías urológicas encontrando prostatitis en el 2,7%, síntomas de cistitis intersticial en el 2,8% de los varones y el 7,9% de las mujeres, y epididimitis en el 0,9%.

Cuando se analiza la prevalencia por separado de los diferentes tipos de prostatitis se aprecia que el más frecuente es el tipo III con el 62%, seguido de los I/II con el 19% y el IV con el 10%. Si se estudian sólo las cifras de prostatitis cró-

nica no bacteriana la distribución sería del 31% para el IIIa, el 48% para el IIIb y el 21% para el IV. Otros autores van más allá y afirman que la categoría III representa por sí sola el 90-95% de todas las prostatitis.

■ PATOGENIA

En las prostatitis agudas, el mecanismo etiopatogénico se explica por la ascensión, desde la uretra o vejiga, de microorganismos hasta los ductos prostáticos a causa de un probable reflujo intraprostático de orina. Los microorganismos implicados suelen ser gramnegativos, especialmente enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* o *Enterococcus faecalis*). Como posibles factores de riesgo asociados se citan los traumatismos, ciclismo, hípica, cateterismo uretral, abstinencia sexual o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.

Por el contrario, en las prostatitis crónicas se han barajado diferentes hipótesis acerca de su etiopatogenia:

Teoría obstructiva: el origen del dolor y los síntomas irritativos u obstructivos estarían en una disfunción miccional por estenosis uretral, disinergia esfinteriana u obstrucción del cuello vesical.

Teoría del reflujo intraductal: una micción turbulenta de alta presión produciría un reflujo de orina al interior de la glándula prostática que sería responsable de los síntomas, aunque, actualmente, se duda de su veracidad.

Teoría infecciosa: diversos trabajos demuestran que la próstata, en condiciones normales, no contiene ni bacterias ni células inflamatorias. Por el contrario, en la uretra existe una abundante flora normal rica en microorganismos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *Streptococcus spp*, *Streptococcus* grupo D, etc.), bacterias gramnegativas (bási-

camente enterobacterias), *Mycoplasmas hominis*, *U. urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y hongos, lo cual origina problemas a la hora de discernir su auténtico papel patógeno cuando son aislados en los medios de cultivo. *E. coli* es el microorganismo más frecuente en el 80% de casos, pero también se implican *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* o *Pseudomonas aeruginosa*. Más dudoso es el papel que juegan *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* o *Mycobacterium tuberculosis*.

Por otro lado, la anatomía de la próstata es otro factor peculiar a la hora de interpretar las pruebas diagnósticas. McNeal demostró que es en la zona periférica de la próstata verdadera donde con mayor frecuencia asienta la inflamación, ya que los conductos que proceden de ella desembocan en el verumontanum o sus proximidades. Esta disposición anatómica explica la mayor incidencia de infección en aquella porción prostática, ya que durante las distintas fases de la eyaculación es más fácil a los microorganismos existentes en la uretra penetrar en esos conductos y no en los pertenecientes a la próstata central. Además, aquellos ubicados en la uretra prostática pueden ser forzados a penetrar en la glándula si se produce una subida de presión en esa zona uretral como consecuencia de la micción.

Todo apunta a que la prostatitis se produce, fundamentalmente, por vía canalicular ascendente o retrógrada salvo algunas formas infrecuentes en las que los microorganismos alcanzan la próstata por vía hematógena (*M. tuberculosis*, *Candida*, virus, etc.).

Una vez las bacterias entran en los conductos y glándulas prostáticas se multiplican rápidamente e inducen una respuesta del organismo con infiltración de células inflamatorias. En los casos agudos casi toda la próstata puede estar involucrada en el proceso, observándose infiltrados con bacterias y células inflamatorias vivas

o muertas, células epiteliales descamadas y restos celulares. Las bacterias que crecen en los cultivos convencionales serían llamadas de flotación libre o *planctónicas*. Estas bacterias planctónicas son fácilmente eliminadas por las defensas naturales con la ayuda de los antimicrobianos. Si por cualquier razón la infección persiste, se forman microcolonias asociadas a películas biológicas (*biofilms*) que se adhieren al epitelio de los conductos prostáticos. Estas colonias producen matrices de exopolisacáridos que, a su vez, envuelven estas microcolonias creando un medio ambiente especial donde las bacterias, en caso de condiciones propicias, pueden "invernarse" y producir estímulos antigénicos pequeños pero repetidos que conducen a la inflamación crónica y a la perpetuación de la infección prostática. Se ha puesto de manifiesto que estas microcolonias están rodeadas de un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En esta situación es difícil para los anticuerpos, las células fagocitarias y los antimicrobianos llegar a las bacterias así atrincheradas, lo que contribuye a la tendencia a la cronicidad de la infección. Con frecuencia estas bacterias se cultivan en las muestras de biopsia pero no en el líquido prostático, lo cual refuerza esta teoría.

Teoría autoinmune: los estímulos antigénicos, bien microbianos o por presencia de orina por reflujo, determinan la producción local de inmunoglobulinas, tanto IgA como IgG, específicas frente al patógeno causante de la infección. Están más elevadas en varones con prostatitis que en los sanos. La presencia de IgA secretora producida *in situ* constituye uno de los mecanismos defensivos más importantes de las glándulas prostáticas. Se sabe que, ante la presencia de antígenos persistentes, la inflamación que se produce no es autoinmune sino de hipersensibilidad tipo IV o mediada por células. A pesar de ello, estos anticuerpos, por sí solos y aun a concentraciones elevadas, son incapaces de eliminar las bacterias. En las prostatitis crónicas dichos

anticuerpos perduran hasta 12 meses después de curadas, lo que no ocurre en las formas agudas de esta infección.

Teoría de la agresión química: debido a sus diversos componentes químicos o por ser portadora de sustancias con capacidad antigénica, la orina induciría, al alcanzar por reflujo los conductos y glándulas prostáticas, una respuesta inmunológica que desencadenaría la consecuente reacción inflamatoria y, con ello, una prostatitis abacteriana. Persson y Ronquist demuestran altas concentraciones de uratos y creatinina en la propia secreción prostática, por lo que atribuyen a las purinas y sus metabolitos el inicio de la respuesta inflamatoria que, en su evolución, llevaría a la formación de calcificaciones y, finalmente, a su colonización bacteriana.

Teoría de la disfunción neuromuscular: la prostatodinia o síndrome de dolor pelviano crónico, de acuerdo con la nueva terminología, también ha sido relacionada con el estrés y diversas alteraciones psicológicas, especialmente ansiedad y tensión emocional. Sería una forma de enfermedad psicósomática que provocaría una alteración funcional neuromuscular pélvica con el consiguiente incremento de la presión uretral proximal que, además, facilitarían el reflujo de orina hacia las glándulas prostáticas.

El cuadro clínico doloroso, miccional y sexual del síndrome de dolor pelviano crónico resulta, además, extraordinariamente similar al de la cistitis intersticial en las mujeres, lo que apuntaría a una neurofisiopatología común. Asimismo se ha demostrado la asociación de dolor pelviano o prostático y disfunción del suelo pélvico, lo que indicaría un mecanismo etiopatogénico compartido en relación con la inervación pelviana. Otro hecho que reforzaría esta teoría es la demostración de una alteración de la sensibilidad al calor/dolor a nivel de la zona perineal, que originaría respuestas dolorosas desproporcionadamente altas a estos estímulos y que explicaría las dificultades que implica el tratamiento de

estos síndromes dolorosos. De un modo similar, un estudio en varones con síntomas sugerentes de prostatitis tipo III demostró mayor tensión y disfunción muscular en ellos que en un grupo control de similar edad.

Teoría vascular: finalmente, una nueva teoría involucra a las prostatitis crónicas con la llamada "enfermedad pélvica venosa", que englobaría las hemorroides y el varicocele y en donde una disfunción del retorno venoso del plexo pelviano sería la responsable de las manifestaciones sobre el área prostática.

Además se han descrito como factores conocidos de riesgo de prostatitis: la fimosis, coito anal no protegido, infecciones del tracto urinario, epididimitis aguda, uso de catéteres, resección transuretral de próstata y los patrones disfuncionales de flujo.

■ PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

La tipo I o prostatitis bacteriana aguda es relativamente infrecuente pues sólo se diagnostica en el 0,02% de los pacientes con prostatitis.

Su sintomatología es la de una bacteriuria sintomática parenquimatosa de comienzo agudo con tendencia a la bacteriemia durante la micción o con la simple palpación de la glándula al tacto rectal. Cursa con fiebre, escalofríos, dolor lumbosacro, perineal o suprapúbico, malestar general y molestias miccionales tales como disuria, escozor miccional, polaquiuria y obstrucción miccional.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Suele ser un sujeto joven con un cuadro de inicio agudo con fiebre en picos, dificultad miccional, polaquiuria, dolor perineal, orina turbia y mal estado general. Al tacto rectal existe un aumento del tamaño de la próstata con dolor y vivo reflejo miccional y con ocasional emisión por el meato uretral de un exudado purulento. El tacto debe realizarse de manera suave para evitar el

dolor y la posibilidad de bacteriemia. Además de la clínica es posible apoyar el diagnóstico con estudios de laboratorio. Así, el hemograma puede mostrar leucocitosis periférica. Una tinción de Gram nos servirá para orientar el tratamiento antimicrobiano empírico. Es posible encontrar recuentos leucocitarios elevados en secreción prostática, orina postmasaje o semen. Un urocultivo debe preceder el inicio del tratamiento permitiendo, a las 48-72 horas, ajustar el antimicrobiano al espectro de sensibilidad. Por el contrario, el hemocultivo debe reservarse para pacientes ingresados con fiebre elevada que no hayan recibido tratamiento antimicrobiano. El PSA se incrementa por inflamación prostática y sus cifras se normalizan en el 50% de casos tras cuatro semanas de tratamiento antibiótico. Es por ello que no se debe valorar el PSA como cribado del cáncer de próstata hasta un mes de curada la prostatitis.

El tratamiento debe realizarse de manera urgente, incluso con ingreso hospitalario en caso de mal estado general con fiebre muy alta e indicios de sepsis. Se debe comenzar con un antimicrobiano por vía parenteral para conseguir un rápido alivio de los síntomas y, tras ello, se pasa a tratamiento oral con un fármaco, a ser posible, del mismo grupo. Optaremos, pues, por un antibiótico bactericida, adecuado para gram-negativos, con altas concentraciones en suero, buena difusión tisular y administrable por vía parenteral como fluorquinolonas, aminoglucósidos o cefalosporinas. La ausencia de mejoría del cuadro de prostatitis aguda debe prevenirnos acerca de la posibilidad de una infección micótica, un absceso prostático o bien una resistencia a los antimicrobianos. En España existen elevados índices de resistencias de *E. coli* (superiores al 20% para fluorquinolonas y al 30% para cotrimoxazol); sin embargo, en pacientes sin exposición previa a quinolonas estos índices de resistencias son inferiores (7%), lo que posibilitaría su uso en tratamientos empíricos.

La duración de la terapia resulta un aspecto controvertido puesto que algunos autores recomiendan sólo 2 semanas –basados en estudios que indican que sólo el 5% de prostatitis agudas evolucionan hacia la cronicidad– y otros sugieren 4-6 semanas para asegurar una adecuada penetración prostática de los antimicrobianos que impida la presencia de microcolonias acantonadas crónicamente.

En caso de producirse una retención aguda de orina se puede optar entre una sonda uretral de calibre reducido introducida con extrema delicadeza o un catéter suprapúbico.

En esta primera fase, y teniendo en cuenta la virulencia de los síntomas, se pueden asociar antiinflamatorios para conseguir un rápido alivio sintomático. En aquellos pacientes que presenten, además, un predominio de los problemas miccionales, se puede optar por la asociación de un α -bloqueante (terazosina, tamsulosina, alfuzosina, doxazosina o silodosina) (Fig. 2).

Pueden aparecer complicaciones como bacteriemia, orquiepididimitis, abscesos prostáticos o evolucionar hacia la cronicidad dando lugar a una prostatitis crónica bacteriana.

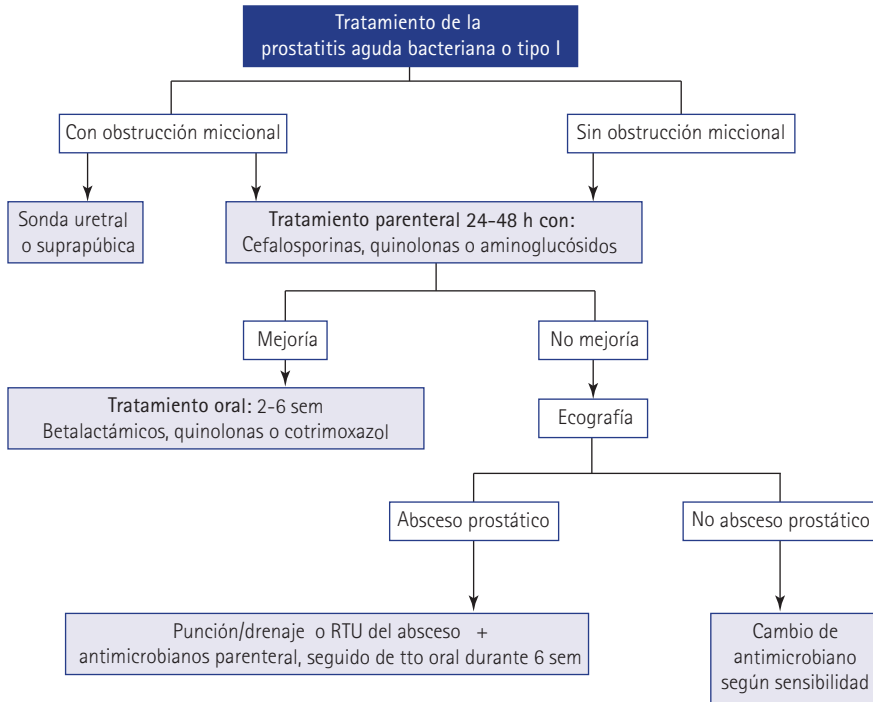
■ PROSTATITIS CRÓNICA BACTERIANA

Representa el tipo II de la clasificación NIH. Es una infección parenquimatosa prostática de, al menos, 3 meses de duración, que puede aparecer como una complicación de una prostatitis aguda o en ausencia de clínica de infección inicial. Se sospecha en caso de síntomas urinarios sin signos de prostatitis aguda, en aquellos varones, entre la segunda y cuarta década, con infecciones de repetición (sin mediar cateterismo) o en el contexto de una bacteriuria incidental. Representa el 5-10% de todos los pacientes con prostatitis crónica.

Su patogenia, como se ha descrito anteriormente, resulta compleja y no claramente establecida.

Figura 2.

Enfoque terapéutico de la Prostatitis aguda bacteriana o tipo I.



La sintomatología es muy variada. En algunas ocasiones, los síntomas son escasos o inexistentes, comportando únicamente alteraciones en el semen que condicionan infertilidad. En otras ocasiones predominan las manifestaciones sexuales como la disminución de la libido, pérdida total o parcial de la erección (43-49%), eyaculación dolorosa (20%), eyaculación precoz (hasta en el 26%), hemoespermia o infertilidad, con una prevalencia de hasta el 45%. Pero lo más habitual es la existencia de dolor pelviano y síntomas urinarios. El dolor es referido a áreas dispares: perineal (46%), escrotal (39%), peneana (6%), suprapúbica (6%), lumbosacra (2%) o en cara interna de los muslos.

Los trastornos urinarios más frecuentes están representados por la disuria, imperiosidad y polaquiuria tanto diurna como nocturna, mic-

ción dolorosa e incluso retención aguda de orina. Estos síntomas pueden dar lugar a diagnósticos erróneos pues la prostatitis crónica/síndrome doloroso pelviano crónico (PC/SDPC) se confunde con la HBP dado que los síntomas del tracto urinario inferior que comparten ambas patologías provienen de una fisiopatología similar en el componente dinámico de afectación del sistema nervioso simpático. De todos los signos clínicos señalados, ninguno de ellos es específico de un tipo determinado de afección prostática excepto en la forma bacteriana aguda cuya clínica presenta unas características muy bien definidas. El tacto rectal es inespecífico variando de una próstata normal y blanda a otra congestiva y dolorosa.

En la valoración de la sintomatología por prostatitis se ha añadido, también, el impacto

sobre la calidad de vida, donde se demuestra una repercusión similar a la de patologías consideradas *a priori* más graves tales como la angina de pecho o la enfermedad de Crohn.

El diagnóstico es muy complejo. Las restricciones de la metodología diagnóstica complementaria radican en dos pilares principales: la riqueza de la flora microbiana uretral y las peculiaridades anatómicas de la próstata. Se pueden realizar las siguientes pruebas:

1. *Sedimento*: útil sólo cuando se sospecha una prostatitis aguda, ya que es habitual el hallazgo de piuria en el sedimento.
2. *Urocultivo*: con recuentos significativos de bacterias (superior a 100.000 UFC/mL) en el cultivo de la fracción media de la orina.
3. *Citología exfoliativa prostática*: la infección intraprostática provoca una reacción inflamatoria intensa, tanto en el interior de las glándulas afectas como alrededor de las mismas, detectable mediante estudios citológicos de la secreción prostática, orina postmasaje y semen con reconocimiento de polimorfonucleares, histiocitos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. En cuanto al punto de corte para considerarla positiva existen discrepancias. Se ha propuesto recientemente, aunque pendiente de consenso internacional, que podría ser de 100, 500 y 1.000 leucocitos/ μ L para VB₃, secreción prostática postmasaje (EPS) y semen, respectivamente.
4. *Determinación de PSA*: sólo resulta anormal en el 6-15% de casos. De cualquier modo, un PSA sérico elevado en un varón joven sugiere inflamación prostática, aunque, salvo en la forma aguda, su rendimiento diagnóstico es pobre, siendo aconsejable su repetición antes de indicar la realización de una biopsia prostática. Sin embargo, la presencia de niveles altos mantenidos de PSA tras un episodio de prostatitis crónica obliga siempre a descartar un cáncer de próstata. Tras el diagnóstico de prostatitis y para el cribado del cáncer de

próstata, hay que dejar pasar un mes que es el período hasta la normalización del PSA tras tratamiento antimicrobiano.

5. *Estudio urodinámico*: en pacientes con sospecha clínica de prostatitis crónica pero cultivos fraccionados y citología negativos, el único diagnóstico posible sería el de síndrome de dolor pelviano crónico no inflamatorio. En estos casos, la sintomatología es la resultante de una alteración funcional de la vejiga, uretra o musculatura del suelo pélvico, ya sea aisladamente o interrelacionada. Sería la traducción masculina de un cuadro psicósomático similar al del síndrome uretral en la mujer. Los hallazgos urodinámicos (cistomanometría, perfil uretral y electromiografía perineal) son superponibles: incremento de la presión uretral máxima de cierre, disminución del flujo miccional con aumento del tiempo de micción y disinergia detrusor-esfínter.
6. *Ecografía transrectal*: en las prostatitis aparecen distintos signos ecográficos aunque, desgraciadamente, no son exclusivos de ellas y por ende no atribuibles a cada tipo de prostatitis e incluso, por sí solos, no son suficientes para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Los cambios ecográficos observados son: aumento de tamaño de la próstata, asimetría de los lóbulos prostáticos, incremento del diámetro de los plexos venosos periprostáticos, nódulos hiperecogénicos en la próstata externa, evidencia de litiasis intraprostática, presencia de halos hipoeoicos periuretrales o calcificaciones entre la zona transicional y la cápsula. En caso de diagnóstico confuso debe acompañarse de biopsia. El seguimiento ecográfico de esos hallazgos puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento.
7. *Cultivo fraccionado*: es el método diagnóstico principal (Fig. 3). Se basa en la obtención por separado de cultivos con recuentos significativos, procedentes de la fracciones (5-10

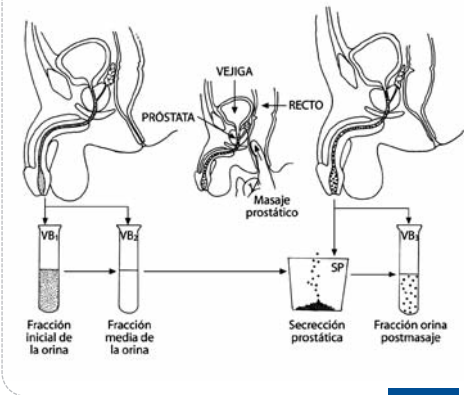
mL) de orina inicial (VB₁), media (VB₂), secreción procedente de la glándula mediante masaje prostático (EPS), orina postmasaje (VB₃) que arrastra los restos uretrales de EPS y cultivo del semen.

El semen es un conjunto de secreciones en el que la porción de origen prostático representa alrededor del 30% del volumen total. Ello le convierte en un medio idóneo para evaluar la capacidad funcionante de esta glándula así como las alteraciones de la misma, ya que durante la eyaculación la próstata se contrae de forma generalizada vertiendo el contenido de sus acinis a la uretra prostática. Sin embargo, la demostración en más del 50% de varones sanos de microorganismos en el cultivo de semen indica que esta prueba es ineficaz cuando se utiliza aisladamente. El cultivo de semen precisa ser incorporado dentro de la metódica de cultivos fraccionados, para evitar así los falsos resultados atribuibles a contaminación de la muestra. En nuestra sistemática diagnóstica así lo hacemos, recogiendo el paciente por masturbación, como muestra final tras vaciar la vejiga.

En la prostatitis crónica bacteriana se considera que el cultivo fraccionado es positivo cuando hay presencia en secreción prostática, orina postmasaje o semen, de una o más bacterias gramnegativas que no crecen en los cultivos de las fracciones inicial o media o, siendo la misma, los recuentos son superiores, al menos, en una fracción logarítmica. El recuento en VB₂ ha de ser menor a 10³ UFC/mL puesto que la bacteriuria de origen vesical impide la identificación de la bacteriuria prostática, cuantitativamente menor. La presencia de más de 20 leucocitos/campo en VB₃ es también diagnóstica. Cuando no se cumplen estos criterios, el diagnóstico diferencial se plantea entre uno de los otros síndromes prostáticos no bacterianos o un falso negativo. El papel de las bacterias gramnegativas es uniformemente aceptado (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, son las más habituales). No sucede lo mismo con las gram-

Figura 3.

Prueba de los cuatro vasos de Stamey-Mears.



positivas que se consideran excepcionalmente responsables de prostatitis crónica. Su presencia se ha interpretado como el resultado de una colonización bacteriana transitoria, microorganismos no patógenos o una siembra intermitente de patógenos. Para su consideración es preciso la repetición del cultivo fraccionado sin mediar tratamiento y la obtención de idénticos resultados. Cuando acompañan a bacterias gramnegativas son éstas las que orientan la elección del antimicrobiano, sin atribuir en principio valor patogénico a las grampositivas. Sin embargo, algunas especies de *Staphylococcus coagulans*-negativo y *Coryneformes* han sido aislados en cultivos fraccionados, y se postula su papel etiológico en la prostatitis crónica bacteriana. Por otro lado, empleando técnicas de biología molecular y cultivos especiales se plantea la posibilidad de que tanto aquéllos como otros patógenos menos conocidos pudieran ser responsables de estas infecciones.

Cuando ante la sospecha clínica de prostatitis crónica, el cultivo fraccionado es negativo, puede corresponder a un falso resultado o a una de las formas restantes: abacteriana crónica/síndrome doloroso pelviano crónico o prostatitis inflamatoria asintomática.

La repetición del estudio con resultado negativo nos lleva al diagnóstico de las otras entidades en función de la presencia (prostatitis crónica abacteriana o tipo IIIa) o ausencia (síndrome doloroso pelviano o tipo IIIb) de leucocitos en semen, secreción prostática y orina postmasaje. En la prostatitis abacteriana crónica se considera la posibilidad de atribuir su etiología a la presencia de *Mycoplasma* (especialmente *U. urealyticum*, *U. parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) y *Chlamydia*. Sin embargo, los resultados son dispares, sobre todo en lo referente a *Chlamydia*, ya que no hay ningún test serológico que aisladamente sea confirmativo. Cuando se buscan estos microorganismos, dado su aislamiento en la uretra normal, es útil incluir dentro del estudio fraccionado una toma con torunda (introducida hasta la fosa navicular) de la secreción uretral. Posteriormente se recogen las muestras habituales. En secreciones uretral, prostática y en semen se buscan *Chlamydia* y *Mycoplasma* con medios adecuados (entre ellos la prueba de reacción en cadena de la polimerasa o PCR), aunque consideramos que todavía no existe una base científica suficiente que avale la especificidad de tales determinaciones.

Si comparamos el rendimiento del nuevo criterio diagnóstico consistente en la detección de leucocitos en las fracciones EPS, orina postmasaje y semen frente al antiguo criterio del estudio de la EPS, encontramos que el porcentaje de diagnóstico se incrementa desde el 28% de prostatitis crónica no bacteriana en el modo antiguo al 52% del síndrome de PC/SDPC, lo que representa casi el doble. Sin embargo, comienzan a aparecer estudios que cuestionan el papel predominante de los leucocitos en este diagnóstico habida cuenta de que su presencia se demuestra también en varones sanos.

Muchos urólogos (más del 80%) consideran la prueba de los cuatro vasos complicada y molesta para el paciente lo cual disminuiría su uso. Así, una encuesta sobre la difusión del

método de los cuatro vasos demostraba que la mayoría de profesionales basaban el diagnóstico de prostatitis en tan sólo dos de las mediciones, bien las fracciones VB₂ y VB₃ o las VB₂ y EPS.

Es por ello que se ha extendido una variante reducida (minifracccionado) en dos formas:

- Muestras VB₂ y VB₃: con precisión similar a la prueba de los cuatro vasos.
- Muestras VB₁ y cultivo de semen: el semen tendría mayor sensibilidad que la EPS para la detección de grampositivos y gramnegativos.

Con el cultivo de la primera orina y del semen se obtiene el mismo resultado microbiológico que con la prueba de los cuatro vasos en el 86,3% de los pacientes. Recientes estudios confirman la superior sensibilidad en el diagnóstico de prostatitis crónica de las fracciones EPS (secreción prostática postmasaje) y VB₃ (orina postmasaje) frente a las VB₁ (orina inicial) y VB₂ (orina media). Nickel et al. han demostrado que utilizando únicamente la primera fracción del chorro de orina y la orina postmasaje se obtiene el mismo resultado microbiológico que empleando el método de los cuatro vasos en el 91% de los pacientes.

8. **Análisis de la respuesta inmune:** la próstata es una estructura parenquimatosa y como tal responde a la infección, con la formación de anticuerpos. La cuantificación de inmunoglobulinas en la secreción prostática demuestra un incremento de IgA en la forma bacteriana, incluso una IgA específica a *E. coli*. Aunque pendientes de confirmación, estos estudios serían de gran ayuda en pacientes con cultivos de dudosa interpretación o negativos, y por supuesto, para verificar la respuesta al tratamiento y tener constancia de la curación microbiológica.
9. **Biopsia prostática:** teniendo en cuenta la localización de la prostatitis crónica, esperar resultados positivos de la biopsia parece residir más en el azar que en la efectividad del método. Además, en el estudio histológico de próstatas biopsiadas o extirpadas en pacien-

tes sin síntomas previos de prostatitis se encuentran cambios inflamatorios inespecíficos. Por otro lado, en un estudio de 97 pacientes diagnosticados de prostatitis crónica/síndrome doloroso pelviano crónico se demostró que tan sólo el 5% presentaban, en la biopsia prostática, signos de inflamación moderada o severa. A todo ello se une, además, que el cultivo del cilindro del tejido es susceptible de fácil contaminación, por lo que esta técnica, en principio, no es utilizada en el diagnóstico de prostatitis.

De este análisis de los diferentes métodos diagnósticos se desprende que el estudio microbiológico fraccionado al menos con las determinaciones VB₃, semen y EPS así como la citología, son básicos. La ecografía es complementaria. La urodinámica hay que efectuarla ante la negatividad de los dos primeros. En un medio de Atención Primaria el diagnóstico requiere, en caso de prostatitis bacteriana tipos I y II, una historia clínica, exploración y urocultivos de localización. En caso de prostatitis crónica se precisa, además, de una puntuación de síntomas, flujometría, citología urinaria y orina residual. Son opcionales e individualizados, en cada caso, el análisis de semen, muestra uretral con torunda, urodinámica, cistoscopia, PSA y ecografía. Por último, el estudio inmunológico sigue siendo una vía abierta a la investigación y el inmediato futuro nos definirá exactamente su posición.

Si el diagnóstico resulta complejo no lo es menos el tratamiento dados los problemas ligados a la penetración de los antimicrobianos a través de la cápsula prostática. La difusión intraprostática de antimicrobianos depende de características tales como la forma y tamaño de la molécula, fijación de la molécula a proteínas, liposolubilidad, gradiente de pH y gradiente de ionización. Se considera que el paso a través del endotelio capilar y epitelio prostático se incrementa cuando se utilizan antimicrobianos con

elevados gradientes de concentración, liposolubilidad y constante de disociación iónica, y bajos peso molecular y unión a proteínas.

Los betalactámicos difunden mal al fluido prostático pues tienen un bajo pKa o constante de disociación iónica y escasa solubilidad lipídica. Algunas cefalosporinas intravenosas a dosis elevadas alcanzan concentraciones iguales o superiores a las inhibitorias. En cambio, difunden adecuadamente al líquido prostático: tobramicina, netilmicina, trimetoprim, doxiciclina, minociclina, ácido pipemídico, norfloxacin, ciprofloxacino, sulfonamidas, nitrofurantoina, ofloxacino, fosfomicina, aztreonam y ceftriaxona. La utilización parenteral queda reducida a casos muy concretos siendo pues los antimicrobianos orales su indicación electiva, especialmente quinolonas y cotrimoxazol.

En caso de infección por *Chlamydia* o *Ureaplasma*, la doxiciclina y los macrólidos representan el tratamiento de elección.

Los ciclos de tratamiento son de 6-12 semanas, con control microbiológico fraccionado una semana después. Si éste es negativo se repetirá 4 semanas más tarde, y de continuar la negatividad, con curación o mejoría clínica, cada tres meses hasta completar un año de seguimiento. Con esta sistemática se logran un 50-60% de curaciones. En los casos inicialmente refractarios al tratamiento se utiliza una terapia antimicrobiana supresora durante un lapso de tiempo más prolongado unido a eyaculaciones frecuentes. Otra opción terapéutica –tampoco exenta de controversia– que obviaría los problemas ligados a la difusión, es la administración intraprostática por punción de antibióticos, que se facilita mediante ecografía para seleccionar el lugar de la próstata externa donde colocar la aguja. De esta forma sería posible utilizar cualquier antimicrobiano que, teóricamente, alcanzará elevadas concentraciones en el parénquima prostático. Los resultados obtenidos son similares a los del tratamiento oral a largo plazo, por lo que es un método para pacientes muy seleccionados

bien por fracaso de la terapia oral o por situaciones que desaconsejen la utilización parenteral de antimicrobianos.

Las altas tasas de resistencias antimicrobianas de *E. coli* a fluorquinolonas, cotrimoxazol y ampicilina han de ser tenidas en cuenta a la hora de tratamientos empíricos. Se consideran antimicrobianos apropiados para el tratamiento del tipo II de prostatitis: tetraciclinas, trimetoprim y quinolonas.

La utilización de α -bloqueantes mejora la sintomatología y disminuye las recidivas. Su mecanismo de acción estaría en relación con una disminución de la resistencia de la uretra intraprostática limitando el teórico reflujo de orina al interior de la glándula.

El masaje prostático podría tener un efecto beneficioso mediante tres mecanismos: el alivio de la obstrucción y aumento del drenaje ductal y acinar, la fragmentación de los biofilms bacterianos permitiendo la difusión antimicrobiana, y el aumento del flujo sanguíneo y, por tanto, una mejor distribución de los fármacos. En casos especialmente rebeldes al tratamiento, la exéresis de la glándula podría ser el último paso terapéutico.

Las posibilidades de evolución tras el tratamiento son hacia la curación, en cuyo caso se efectuará un seguimiento del paciente; hacia la recurrencia donde se pautará una profilaxis con fluorquinolonas durante 6 meses; o bien en caso de prostatitis refractaria a los tratamientos convencionales se intentarían antimicrobianos profilácticos asociados o no a pautas preventivas o a cirugía (Fig. 4).

■ SÍNDROME DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

Se define como la presencia de dolor genitourinario de, al menos, tres meses de duración en ausencia de bacterias uropatógenas detectables con los métodos microbiológicos conven-

cionales. Esta definición recoge el hecho de que la próstata puede no ser el único origen de las molestias.

El síndrome doloroso pelviano crónico (SDPC) o tipo III representa el 90% de los casos y se subdivide en: IIIa donde aparecen leucocitos en semen, fracción de orina postmasaje (VB₃) o en EPS, y IIIb, que agrupa a pacientes con dolor pélvico pero sin signos inflamatorios en semen.

La etiopatogenia resulta confusa y se barajan varios posibles factores:

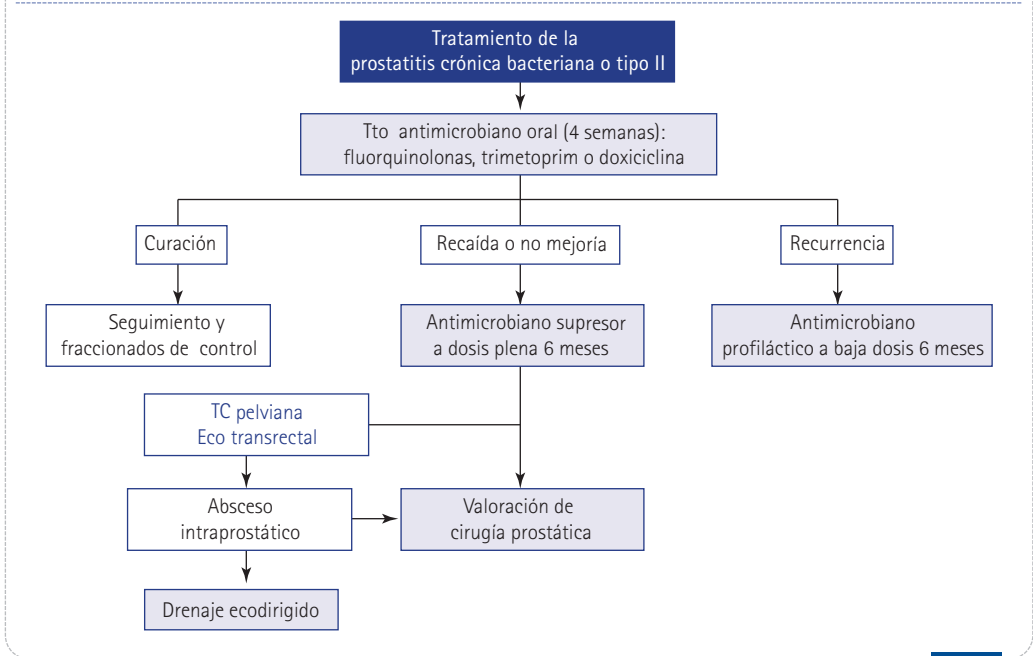
1. *Inflamatorios*: la significación de la presencia de leucocitos en el líquido prostático es limitada dado que también pueden encontrarse en ocasiones en varones asintomáticos.
2. *Infecciosos*: la presencia de infección no sería detectada mediante las técnicas convencionales. Por ejemplo, una PCR detectaría un 20% más de pacientes con presencia de ADN bacteriano pero cultivo negativo.
3. *Neurológicos o psicósomáticos*: indicaría una disfunción neurológica o somática de etiología desconocida, similar a la fibromialgia, distrofia simpática refleja o colon irritable.
4. *Factores psicológicos y estrés*: el SDPC aparece más en situaciones de estrés o depresión.

El diagnóstico resulta también complejo por presentar una clínica inespecífica parecida a la prostatitis crónica bacteriana con disuria, dolor perineal y polaquiuria. Resultan útiles los cuestionarios validados de síntomas como el NIH-CPSI. El sedimento y urocultivo son negativos. El cultivo fraccionado sólo muestra la presencia o no de leucocitos en semen, EPS o en VB₃. El PSA suele estar elevado. La ecografía prostática puede servir para descartar quistes, restos mullerianos y para obtener una medición de la orina residual.

Respecto del tratamiento, mientras que algunos autores aconsejan la utilización de antimicrobianos en la prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico, estudios

Figura 4.

Enfoque terapéutico de la prostatitis crónica bacteriana o tipo II.



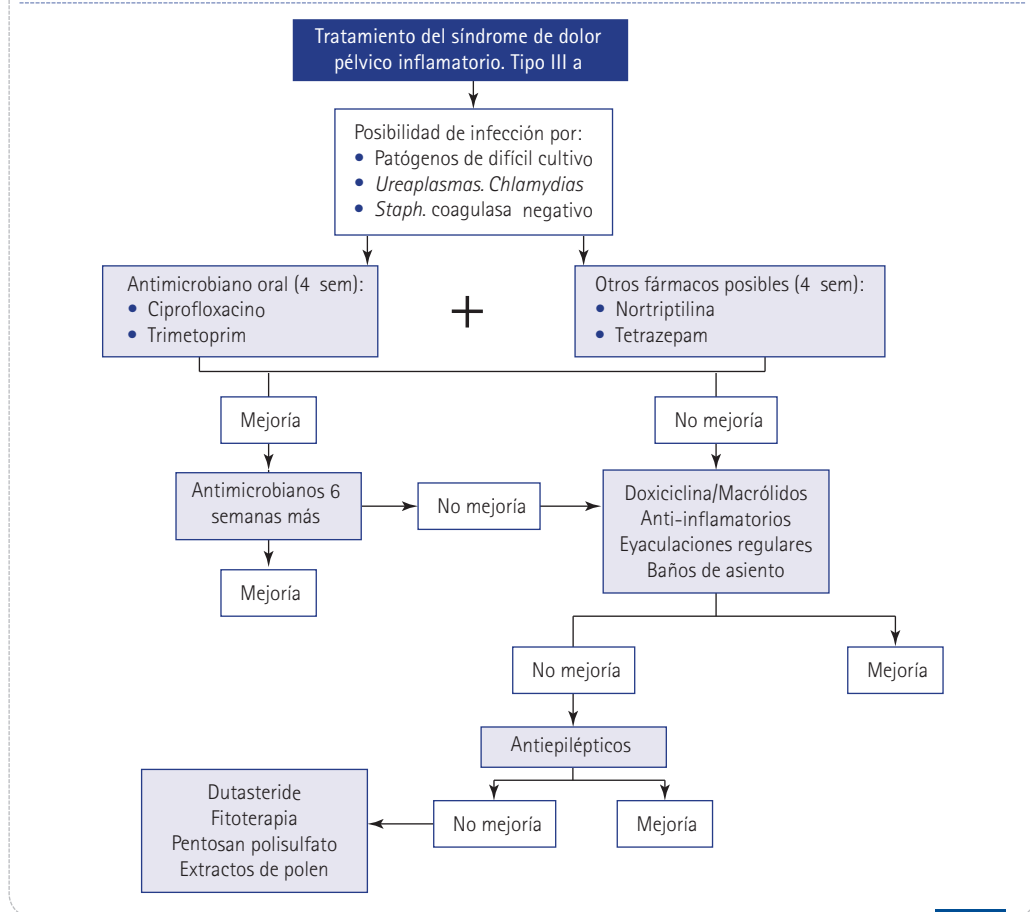
multicéntricos aleatorios utilizando, durante 6 semanas, antimicrobianos como levofloxacino frente a placebo no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que ponen en tela de juicio el valor de estos tratamientos empíricos. En la categoría IIIa o síndrome de dolor pelviano crónico inflamatorio se pautan tandas de antimicrobianos de modo empírico con recomendación de eyaculaciones frecuentes. También son aconsejables los α -bloqueantes, antiinflamatorios (como indometacina o los nuevos inhibidores COX2), inhibidores de la 5- α -reductasa (finasteride), pentosanpolisulfato e incluso la termoterapia que mediante el calor aplicado directamente a la próstata podría contribuir a la cicatrización de la inflamación crónica, mejorar la sintomatología por lesión de los plexos nerviosos prostáticos o ejercer un efecto bactericida *in vitro*. Una interesante teoría postula que, tal

vez, la respuesta a los antimicrobianos podría deberse a un efecto antiinflamatorio de los mismos más que a una acción propiamente bactericida. Recientemente se ha publicado un estudio abierto, comparativo, aleatorizado y prospectivo de finasteride (5 mg/día) y palmitato de soja (325 mg/día), donde el IPSS disminuyó de 24 a 18 sólo en el grupo de finasteride, siendo los dominios de calidad de vida y dolor los que más mejoraron, mientras que aquellos referidos a la calidad de la micción no se modificaron.

El uso de α -bloqueantes se justifica en el síndrome de dolor pelviano crónico, pero también en las prostatitis bacteriana y abacteriana en combinación con antimicrobianos, puesto que proporcionan una clara mejoría clínica, con especial énfasis en el IPSS y en los cuestionarios de calidad de vida, además de disminuir el índice de recidivas controladas mediante el

Figura 5.

Enfoque terapéutico del síndrome doloroso pélvico inflamatorio (IIIa).



estudio de las EPS. Sin embargo, trabajos aleatorizados y con grupo control afirman, por el contrario, que ni quinolonas ni α -bloqueantes provocaron una mejoría significativa comparados con placebo.

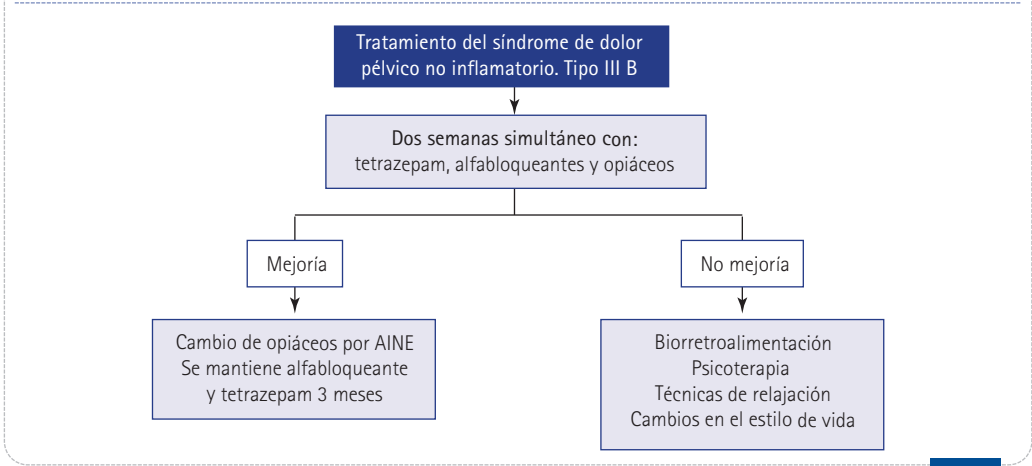
Aunque con escaso refrendo en la literatura internacional, la fitoterapia con quercetina o polen de abeja ha mostrado en algún estudio ser una alternativa en caso de fracaso de la terapia convencional. Otras técnicas de tratamiento como los baños de asiento, acupuntura, fisioterapia del suelo pélvico, termoterapia o técnicas de biorretroalimentación han mostrado resultados limitados. (Fig. 5).

En la subcategoría IIIb o síndrome de dolor pélvico crónico no inflamatorio se recomienda probar, de modo secuencial, con α -bloqueantes, analgésicos, relajantes musculares, técnicas de biorretroalimentación y cambios en el estilo de vida (Fig. 6).

El tipo IV o prostatitis inflamatoria asintomática tiene escasa entidad clínica. Se caracteriza porque el paciente no presenta sintomatología pero se detecta la presencia de leucocitos en las muestras de biopsia, semen, secreción prostática y VB₃. En esta categoría IV no se recomienda tratamiento alguno excepto en casos de PSA elevado o infertilidad.

Figura 6.

Enfoque terapéutico del síndrome doloroso pélvico no inflamatorio (IIIb).

**BIBLIOGRAFÍA**

- Aghazarian A, Plas E, Stancik I, Pflüger H, Lackner J. New method for differentiating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome IIIA from IIIB involving seminal macrophages and monocytes. *Urology*. 2011 Oct;78(4): 918-23.
- Benway B, et al. Bacterial prostatitis. *Urol Clin North Am*. 2008 Feb;35(1):23-32.
- Broseta E. Prostatitis. En: Jiménez Cruz JF, et al. *Tratado de Urología*. Barcelona: Ed. Prous Science; 2006;1315-1326.
- Budía A, Palmero JL, Broseta E et al. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:326-331.
- Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Incidence and clinical characteristics of National Institutes of Health type III prostatitis in the community. *J Urol*. 2005;174(6):2319-22.
- Drach GW, Meares EM, Fair WR, Stamey TA. Classification of benign disease associated with prostatic pain prostatitis or prostatodynia. *J Urol*. 1978;120:266-276.
- Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P y Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol*. 2010;1935-1938.
- Fitzgerald MP, Anderson RU, Potts J, et al. Randomized multicenter feasibility of myofascial therapy for treatment of urologic chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009;182(2):570-580.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al: Guidelines of Urological infection. *EAU Guidelines* 2012.
- Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, Turner JA, Forest MB. RI: Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case control study. *J Urol*. 2003;170:828-31.
- Jiménez Cruz JF, Broseta E. Bladder neck obstruction. En Whitfield y cols. *Textbook of genitourinary surgery*. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1998;532-546.
- Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004;171:284-8.
- Kiyota H, Onodera S, Ohishi Y, Tsukamoto T, Matsumoto T: Questionnaire survey of Japanese urologists concerning the diagnosis and treatment of chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Int J Urol*. 2003; 10:636-642.
- Korrovits P, Punab M, Türk S, Mändar R. Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV category) prostatitis. *Eur Urol*. 2006 Dec;50(6):1338-44.

15. Krieger JN, Dobrindt U, Riley DE, Oswald E. Acute *Escherichia coli* prostatitis in previously healthy young men: bacterial virulence factors, antimicrobial resistance, and clinical outcomes. *Urology*. 2011 Jun;77(6):1420-5.
16. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282:236-237.
17. Krieger JN, Ross SO, Limaye AP, Riley DE: Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology*. 2005;66:721-5.
18. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, et al. An epidemiologic study of patients with chronic prostatitis. *BJU Int*, 2004;94:568-570.
19. Lipsky BA, Byron I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641-1652.
20. Mandar R, Raukas E, Turk S, Korrovits P, PM. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;39(6):479-82.
21. McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. *Amer J Clin Path*. 1968;49:347-357.
22. Meares EM, Stamey TA: Bacteriological localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5:492-518.
23. Meyrier A, Fekete T. Acute and chronic bacterial prostatitis. *UpToDate* 2012.
24. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*. 2005;15:404-9.
25. Naber KG, et al. Antibiotic therapy: rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and prostatic tissue. *Andrologia*. 2003;35:331-335.
26. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of Prostatitis-Like Symptoms in a Population Based Study Using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol*. 2001;165:842-845.
27. Nickel JC, Teichman JC, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis. *Urology*, 2005;66:935-40.
28. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 31S 2008;S112-S116.
29. Palmero JL, Budía A, Benedicto A, Queipo JA, Broseta E, Jiménez Cruz JF. Stamey-Meares tests in chronic prostatitis diagnosis. Is still a valid procedure? *Eur Urol Supp*, 2003;2:15, Abstract 52.
30. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between non-bacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol*; 1996;155:958-960.
31. Pontari MA. Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*. 2008;35:81-89.
32. Pronk MJ, Pelger RC, Baranski AG, van Dam A, Arend SM. Cure of chronic prostatitis presumably due to *Enterococcus* spp and gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Apr;25(4):270-1.
33. Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL. Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2003;169: 1406-1410.
34. Sindhwani P, Wilson CM. Prostatitis and serum prostate-specific antigen. *Curr Urol Rep*. 2005;6:307-12.
35. Tripp DA, Curtis Nickel J, Landis J R, Wang Y L, Knauss JS. Predictors of quality of life and pain in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: findings from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *BJU Int*, 2004;94: 1279-82.
36. Tugcu V, Tasci, AI, Fazhoglu A, et al. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple and monotherapy in category III B od chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2007;51:1113-1118.
37. Ullrich PM, Turner JA, Ciol M, Berger R. Stress is associated with subsequent pain and disability among men with nonbacterial prostatitis/pelvic pain. *Ann Behav Med*. 2005;30:112-8.
38. Wagenlehner FME, et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A multicentre Phase 3 study. *Eur Urol*. 2009;544-551.

9

INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A CATÉTERES URINARIOS

J.A. Martínez, N. Cobos-Trigueros, J. Mensa

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.

■ CATETERIZACIÓN URINARIA. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La prevalencia de pacientes con sonda urinaria en el ámbito comunitario se ha cifrado entre el 0,02% y el 0,07%. La prevalencia asciende hasta el 15-25% en los pacientes ingresados en hospitales de agudos y al 85% o más en los atendidos en unidades de cuidado intensivo. En residencias de ancianos, hasta un 20% de los internos pueden ser portadores de una sonda permanente y entre los pacientes acogidos a programas de asistencia domiciliaria, la frecuencia puede oscilar entre el 4% en la población general asistida y el 38% en las ancianas con incontinencia. En España, la incidencia de lesiones traumáticas de la médula espinal oscila en torno a los 17 casos por millón de habitantes y año. El 15% de estos enfermos llevarán sonda urinaria cinco años después del accidente, y de los restantes, una proporción significativa vaciará su vejiga regularmente mediante la inserción y retirada de un catéter varias veces al día (cateterización intermitente).

■ EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL PACIENTE SOMETIDO A CATETERIZACIÓN VESICAL

Desde un punto de vista práctico tiene cierto interés diferenciar entre el uso transitorio y per-

manente del catéter urinario, tomando 30 días como el período de tiempo que separa ambos conceptos. En los pacientes portadores de sonda conectada a un sistema de drenaje cerrado, el riesgo de bacteriuria de alto grado ($>10^5$ UFC/mL) oscila entre el 3% y 10% por día. Al cabo de dos semanas, alrededor del 50% de los pacientes sondados presenta bacteriuria intensa y esta es prácticamente universal después de los 30 días. Sin embargo, la mayor parte de los episodios de bacteriuria son asintomáticos. En un estudio llevado a cabo en pacientes con catéteres de corta duración, menos del 10% de los individuos con bacteriuria presentaron síntomas posiblemente relacionados con una infección urinaria; la frecuencia de disuria y fiebre fue similar a la observada en los enfermos sin bacteriuria, y la tasa de bacteriemia secundaria relacionada con el foco urinario fue inferior al 2%. Otros estudios han encontrado que ocurren síntomas de infección y bacteriemia hasta en el 30% y el 4% de los casos, respectivamente. En nuestra experiencia, el 10% de las bacteriemias nosocomiales son de origen urinario y, de ellas, dos terceras partes se asocian a un catéter urinario.

Varias investigaciones llevadas a cabo en pacientes hospitalizados han establecido los factores de riesgo para el desarrollo de bacteriuria o infección sintomática asociada con la cateterización de corta duración. La circunstan-

cia que de forma más clara incrementa el riesgo de bacteriuria es la duración de la cateterización, especialmente si se prolonga más de seis días. Otros factores asociados de forma individual con una mayor frecuencia de bacteriuria son el sexo femenino, el ingreso en un Servicio de Urología (probablemente un marcador de padecer alguna uropatía), ciertas enfermedades subyacentes (diabetes, malnutrición, insuficiencia renal), sufrir infecciones de otra localización, la contaminación de la bolsa de recogida, ser portador de un catéter ureteral, las desconexiones del catéter con el sistema de drenaje y el hecho de que el tubo que conecta la sonda con la bolsa quede por debajo de esta o por encima del nivel de la vejiga. Por el contrario, la administración de antibióticos sistémicos se ha asociado a una disminución de la incidencia de bacteriuria, aunque el efecto protector es apreciable sólo durante los primeros 14 días de cateterización y especialmente significativo en los primeros cinco días. Respecto a los factores predisponentes de infección clínica, ha podido demostrarse que en mujeres con bacteriuria asintomática cateterizadas una mediana de 4 días, la retirada de la sonda conlleva un riesgo elevado (17%) de desarrollo de síntomas durante las dos semanas siguientes. La existencia de obstrucción significativa del aparato urinario es asimismo frecuente en los pacientes que desarrollan bacteriemia o mueren como consecuencia de una infección urinaria relacionada con el catéter.

En los individuos portadores de una sonda permanente, la infección urinaria sintomática, definida como morbilidad febril no atribuible a otra causa, es relativamente común y se ha cifrado en 2 a 11 episodios por 1.000 días de cateterización. El riesgo de bacteriemia durante estos episodios oscila entre el 10% y el 24%, y puede llegar a ser 60 veces superior al de los pacientes no cateterizados. Por último, la incidencia de infección urinaria sinto-

mática en los pacientes con lesiones de la médula espinal que practican cateterización intermitente se sitúa en torno a 4 episodios por 1.000 días en riesgo. En los individuos que utilizan este procedimiento de drenaje vesical, el riesgo de infección sintomática aumenta con una menor frecuencia de cateterización. En los pacientes portadores de una sonda permanente, el desarrollo de infección urinaria sintomática, incluidas bacteriemia y sepsis grave, se ha relacionado con la obstrucción del catéter, la bacteriuria por *Serratia marcescens*, la aparición de hematuria relacionada con los recambios traumáticos de la sonda y la piuria intensa (> 50 células por campo de alto aumento).

En los pacientes que requieren un procedimiento de drenaje vesical de corta duración (hasta 14 días), el sondaje uretral continuo causa bacteriuria con mayor frecuencia que la cateterización suprapúbica o la cateterización intermitente. No existe, sin embargo, una evidencia tan clara de que estos procedimientos alternativos se asocien con una menor incidencia de infección sintomática. El drenaje mediante colector en el varón, cuando es factible, también se ha asociado con una reducción en la incidencia de bacteriuria e infección sintomática, particularmente en los pacientes sin demencia. La cateterización vesical permanente se asocia también con una elevada incidencia de complicaciones a menudo relacionadas con la presencia de bacteriuria o infección clínica, como la obstrucción completa de la sonda (50% en tres meses de seguimiento), la hematuria macroscópica (30%) y la litiasis vesical o renal, además de con un aumento del riesgo de padecer cáncer de vejiga y, posiblemente, de muerte en los ancianos. Por todo ello, la utilización permanente de un catéter urinario de inserción uretral debe restringirse a aquellos individuos en los que realmente no exista otra posibilidad de drenaje vesical.

■ PATOGENIA

Biopelículas

Los catéteres urinarios están fabricados a base de polímeros naturales o sintéticos, de los cuales los más frecuentemente utilizados son el látex siliconado y la silicona pura. Con independencia de la naturaleza química del material, cualquier bacteria o especie de *Candida* es capaz de adherirse al mismo y constituir biopelículas. En el paciente sin bacteriuria al que se coloca una sonda vesical conectada a un sistema de drenaje cerrado, la superficie externa del catéter y, a partir de ella, la orina vesical, es alcanzada primariamente por los organismos que colonizan el meato uretral. Los pacientes que requieren sondaje vesical prolongado presentan una mayor frecuencia de colonización del periné, introito vaginal y región periuretral por organismos potencialmente patógenos, incluidos *Pseudomonas aeruginosa* y otros con sensibilidad restringida a los antibióticos, debido a una combinación de circunstancias entre las que se cuentan la edad avanzada, el padecimiento de una enfermedad crónica debilitante, la incontinencia fecal, la elevación del pH, la humedad excesiva y la exposición a antibióticos. No obstante, la vía de acceso intraluminal es también posible y, al contrario de lo que ocurre con los cocos grampositivos (estafilococos, enterococos) y *Candida*, parece ser utilizada con la misma frecuencia que la externa por las bacterias gramnegativas.

El acceso primario a la luz del catéter puede resultar de la apertura del sistema cerrado o de la contaminación de la orina contenida en la bolsa de recogida. Una vez que las bacterias alcanzan la vejiga urinaria o si el paciente ya presenta bacteriuria en el momento de ser sondado, el acceso a la superficie luminal es, obviamente, inmediato. El tiempo transcurrido desde el contacto de los microorganismos con el bio-

material hasta la constitución de biopelículas maduras es corto. En pacientes sin bacteriuria, en el momento de la colocación del dispositivo, se observan biopelículas bien constituidas al cabo de una semana, mientras que en el paciente bacteriúrico este lapso se acorta a tres días. En los pacientes sometidos a sondaje vesical permanente, la población bacteriana está constituida típicamente por 2 a 4 especies, la biopelícula tiene un grosor de 3-490 μm y alberga, embebidas en una matriz extracelular, un promedio de 400 capas de células. *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans* son componentes frecuentes de estas biopelículas poli-microbianas.

Los mecanismos a través de los cuales los distintos organismos se adhieren a los biomateriales o entre sí y regulan la constitución de las biopelículas son relativamente específicos de cada especie, y su discusión detallada está fuera de la perspectiva de esta revisión. Una vez constituidas, las biopelículas microbianas son extremadamente resistentes a la acción bactericida de los antibióticos y antisépticos, suponen un reservorio a partir del cual se inocula continuamente la orina vesical y están directamente implicadas en la obstrucción de los catéteres cuando la flora contiene bacterias productoras de ureasa, particularmente *P. mirabilis*.

Biopelículas cristalinas

La causa más frecuente del bloqueo de los catéteres urinarios es la formación de depósitos de estruvita (fosfato amónico-magnésico) y apatita (fosfato cálcico), denominados incrustaciones, que acaban ocluyendo los orificios de drenaje y la luz de la sonda. La precipitación de estos minerales ocurre cuando el pH urinario se eleva por encima de 6,7 tras la formación de amonio a partir de la urea por la acción de las ureasas bacterianas. El depósito de los cristales se inicia siempre en la inmediata vecindad de las

bacterias asentadas en la biopelícula. La práctica totalidad de las especies de Proteaceae (*P. mirabilis*, *Proteus spp*, *M. morgagnii* y *Providencia spp*), *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium urealyticum* y *Ureaplasma urealyticum*, así como el 60% de las cepas de *K. pneumoniae* y el 30% de las de *P. aeruginosa* y *S. marcescens* producen ureasa. En la práctica clínica, *P. mirabilis* (y, en menor medida, *Providencia stuartii*) es el agente más comúnmente relacionado con la obstrucción recurrente de los catéteres urinarios, debido a su relativa frecuencia y a que produce la ureasa más activa. En los pacientes con bacteriuria persistente que han experimentado un episodio previo de bloqueo, es previsible que una nueva sonda termine de nuevo ocluida en el plazo de dos semanas. La infección por organismos productores de ureasa puede dar lugar asimismo a la formación de cálculos de estruvita-apatita en la vejiga urinaria o la pelvis renal. Más raramente, el mismo tipo de incrustaciones observadas en los catéteres puede aparecer sobre la superficie de la vejiga, pelvis renal u otras partes del sistema urinario. Estos pacientes suelen haber sufrido intervenciones urológicas o recibido un trasplante renal, y son a menudo portadores de catéteres ureterales o de nefrostomía. El organismo implicado en la mayoría de estos casos es *Corynebacterium urealyticum*, un comensal de la piel que puede hallarse hasta en el 30% de la población hospitalizada.

Tipos de material y formación de biopelículas

El material del que están hechos los catéteres tiene cierta influencia en la facilidad con que las bacterias se adhieren al mismo, así como en la formación de incrustaciones. En términos generales, las bacterias se adhieren peor a la silicona que a otros polímeros (excepto si están recubiertos de hidrogel-sales de plata) y los catéteres de silicona pura tardan más en obstruirse por la formación de incrustaciones, un hecho que

puede deberse en parte a su mayor calibre. Sin embargo, ningún material hasta ahora utilizado está exento de este problema. El recubrimiento con antisépticos (hidrogel-aleación de plata) o antibióticos (nitrofurazona, rifampicina-minociclina) puede deteriorar la adherencia y la formación de biopelículas, aunque el efecto es variable dependiendo del antimicrobiano y el patógeno en cuestión. En un modelo *in vitro*, la aleación de plata mostró actividad frente a *S. aureus* y *S. epidermidis* pero no frente a *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* o *C. albicans*, mientras que la nitrofurazona sólo se mostró activa contra *S. aureus*, *S. epidermidis* y *E. coli*. En otro estudio, el recubrimiento con rifampicina-minociclina retrasó de manera significativa la migración sobre la superficie del catéter de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, enterococos y *C. albicans*.

Otro fenómeno interesante, relacionado con la composición del catéter, se refiere a la constatación de que el material desprendido de las sondas de látex siliconizado disminuye entre 4 y 16 veces la actividad de los carbapenem frente a *P. aeruginosa*, debido a la inhibición reversible de la expresión de la porina OprD. La importancia práctica de esta observación es, sin embargo, desconocida.

Relevancia clínica de la formación de biopelículas: inflamación del tracto urinario

La relevancia clínica de la formación de biopelículas bacterianas en las superficies de los catéteres urinarios quedaría limitada a su implicación directa en la obstrucción de los mismos, si no constituyeran un nicho difícil de erradicar con antibióticos capaz de inocular continuamente la orina vesical, la próstata y eventualmente el riñón, o ser el origen de bacteriemia relacionada con la manipulación del dispositivo. La presencia de un catéter determina que cualquier microbio introducido en la vejiga urinaria aun en concentraciones bajas

persista y alcance densidades elevadas ($>10^5$ /mL) en los tres días siguientes. Parece probable que los microorganismos presentes en la vejiga urinaria de los pacientes portadores de sonda constituyan biopelículas sobre la superficie urotelial o en el interior de las células, donde inducen con frecuencia una respuesta inflamatoria local caracterizada por la presencia de citoquinas proinflamatorias en la orina y piuria. La incidencia de piuria en pacientes bacteriúricos puede oscilar entre el 37-46% y más del 90% dependiendo de que la cateterización sea transitoria o prolongada, respectivamente, y es mucho más acusada cuando la infección es debida a bacilos gramnegativos que a cocos grampositivos o *Candida* (54). La persistencia de la bacteriuria a las dos semanas de retirada la sonda en dos terceras partes de las mujeres que han llevado un catéter durante un período breve de tiempo demuestra claramente que la persistencia de la infección vesical no depende exclusivamente de la presencia del microorganismo en el dispositivo. Por otro lado, en los pacientes con lesiones de la médula espinal y bacteriuria es común observar bacterias adheridas a las células uroteliales descaamadas y la presencia de más de 20 organismos por célula se ha asociado con infección urinaria sintomática. Las adhesinas implicadas en la adherencia al urotelio y el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria probablemente varían con los distintos microorganismos. En el caso de *E. coli*, las frimbrias de tipo 1, presentes en todas las cepas, fijan la bacteria al urotelio mediante la unión a los residuos de manosa de una proteína de superficie denominada uroplaquina Ia. Dicha interacción promueve el paso del microbio al interior de la célula y aporta, además, la colaboración necesaria para que la interacción del lipopolisacárido bacteriano con el receptor TLR4 de la célula urotelial determine en esta la síntesis de citoquinas proinflamatorias. La localización intracelular y la pro-

liferación en el citosol donde se forman poblaciones bacterianas con una estructura similar a la de una biopelícula, podría constituir un mecanismo de persistencia del microbio en el epitelio vesical. La menor incidencia de piuria asociada a la infección por cocos grampositivos puede deberse al hecho de que la interacción del peptidoglicano y otros componentes de la pared de estos organismos con su receptor específico (TLR2) promueve en el urotelio una respuesta proinflamatoria menos intensa.

Localización de la infección sintomática en el paciente con sonda vesical

En el paciente febril o bacteriémico con infección urinaria asociada al catéter, la infección se encuentra probablemente localizada en el riñón (pielonefritis), la próstata o, más raramente, en las glándulas periuretrales o el epidídimo. No obstante, la elevada frecuencia de episodios febriles autolimitados (≤ 24 horas de duración) en individuos con sonda permanente, sugiere que un número significativo de los mismos puede deberse a bacteriemias de bajo grado introducidas a través de lesiones del urotelio vesical producidas por decúbitos del propio catéter o cambios de presión intravesical relacionados con variaciones de su posición. En ancianos que han fallecido llevando un catéter uretral permanente, se documenta inflamación renal aguda asociada o no a pielitis hasta en el 38% de los casos, y en los varones con lesiones de la médula espinal, la localización de bacterias en la próstata es asimismo frecuente. En presencia de un catéter urinario o anomalías del funcionamiento vesical, los agentes implicados no dependen tanto de la disponibilidad de factores de virulencia específicos para producir infección invasiva y las cepas de *E. coli* poseen con menor frecuencia determinantes como fimbrias P o hemolisina, típicamente asociados con pielonefritis o prostatitis aguda en individuos sin uropatía.

Infección sintomática asociada al recambio del catéter

El procedimiento de retirada de una sonda permanente y colocación de un nuevo catéter produce bacteriemia en el 10-17% de los pacientes. No obstante, si el procedimiento no es traumático, la práctica totalidad de esos episodios son asintomáticos y, por tanto, el recambio de una sonda puede considerarse, en términos generales, una maniobra segura. En varios estudios, la mayor parte de los organismos implicados han sido grampositivos, básicamente *S. epidermidis*, enterococos y otros componentes de la flora uretral. La naturaleza de los agentes causales y la mayor incidencia cuando se produce hematuria sugiere que la bacteriemia proviene de lesiones existentes o infringidas a la mucosa de la vejiga urinaria, la uretra o quizá la próstata en el varón.

ETIOLOGÍA

El espectro de organismos que causan infección urinaria relacionada con la cateterización uretral es relativamente similar en los pacientes ingresados en los hospitales de agudos que en aquellos sometidos a cateterización prolongada en la comunidad o en centros de larga estancia. Aunque los datos son escasos, lo mismo parece ser cierto para los pacientes que utilizan otros sistemas de drenaje como la cateterización suprapúbica, la cateterización intermitente y el drenaje externo. Si bien la prevalencia entre los distintos estudios varía, *Escherichia coli* continúa siendo la especie más frecuente, aunque no suele superar el 35-40%. *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter* pueden suponer otro 15-20% y el resto de enterobacterias (*Providencia spp*, *Morganella morgagnii*, *Proteus spp*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*) en torno al 10%. Los enterococos (sobre todo *E. faecalis* pero con una representación creciente de *E. fae-*

cium) suponen entre un 10% y un 20% y *P. aeruginosa* alrededor del 10-15%. Menos frecuentes son otros bacilos gramnegativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* (< 5%), los estafilococos coagulasa negativa (\approx 2%-10%) y otros cocos grampositivos incluido *S. aureus* (\approx 2-5%). La frecuencia de candiduria debida a *C. albicans* y otras especies oscila entre el 3% y el 20%, y es especialmente frecuente en el paciente hospitalizado, sobre todo en el atendido en unidades de cuidado intensivo, aunque la incidencia de infección invasiva por *Candida* no supera el 4%.

Aunque el establecimiento de una biopelícula polimicrobiana puede ocurrir en los primeros cuatro días de la inserción de un catéter uretral, la mayoría de los urocultivos obtenidos de los catéteres de corta duración son monomicrobianos. Sin embargo, las principales características de la flora aislada de la orina obtenida a través del catéter en los pacientes con sonda permanente son su naturaleza polimicrobiana en al menos tres cuartas partes de los casos, con dos a seis microbios por espécimen, el hecho de que la practica totalidad de los organismos se encuentran en concentraciones superiores a 10^5 /mL y el carácter cambiante de la población microbiana, tanto en especie como en concentración. En pacientes que no reciben antibióticos, la media de cambio de especie se sitúa en torno a 1,5 por mes y, en un estudio en el que se practicaron cultivos semanales, algunos organismos como los estafilococos (coagulasa negativa o positiva), estreptococos *viridans*, difteromorfos, *Citrobacter*, *Serratia* y *Acinetobacter* fueron recuperados en al menos el 75% de las veces de muestras aisladas. Aunque la orina obtenida a través del catéter constituye una muestra sensible de los organismos presentes en el interior de la vejiga, la composición de la flora vesical es con menor frecuencia polimicrobiana y a menudo está presente en concentraciones ligeramente inferiores.

Las personas sometidas a sondaje vesical, además de albergar con frecuencia especies microbianas con una sensibilidad a los antibióticos restringida, constituyen un reservorio de cepas resistentes de organismos comunes, como *S. aureus*, *E. coli* o *K. pneumoniae*, debido a que a menudo concurren en ellas exposiciones de riesgo como el ingreso en hospitales o instituciones y la administración de antibióticos. La presencia de una sonda urinaria es un factor de riesgo reconocido de colonización por *S. aureus* resistente a la cloxacilina y de infección urinaria, incluida la bacteriémica, debida a enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE, fundamentalmente *E. coli*) con independencia del ámbito de adquisición. En nuestra experiencia, la prevalencia de *E. coli* o *Klebsiella* productoras de BLEE entre los pacientes con infección urinaria bacteriémica portadores de una sonda urinaria oscila en torno al 15%, tanto si el origen es comunitario como nosocomial. Sin embargo, la prevalencia de *P. aeruginosa* es claramente más elevada en las de origen nosocomial ($\approx 20\%$) que en las relacionadas con la asistencia sanitaria ($\approx 7\%$) o comunitarias ($\approx 4\%$). Los enterococos están asimismo implicados con mayor frecuencia en las bacteriemias de origen no comunitario ($\approx 7-10\%$) que en las comunitarias ($\approx 4\%$).

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección urinaria relacionada con el cateterismo uretral son mucho menos específicas que las observadas en los individuos no cateterizados, debido en gran medida a las características de la población afectada, constituida mayoritariamente por ancianos debilitados o pacientes con problemas neurológicos que alteran la percepción sensitiva (diabetes, lesiones medulares). La fiebre sin clínica focal constituye probablemente el signo

más común. De hecho, en los pacientes portadores de un catéter que presentan un síndrome febril, la infección urinaria se cuenta siempre entre los dos orígenes más frecuentes del mismo, por delante o detrás del foco respiratorio. En los ancianos, la infección urinaria, al igual que cualquier otro tipo de infección, puede manifestarse sólo como delirio, anorexia o decaimiento general. Los síntomas de localización, en particular el dolor lumbar unilateral es poco frecuente, mientras que el dolor localizado en el hipogastrio, la uretra, el pene o la vulva puede ser una manifestación tan corriente en los pacientes con sensorio conservado portadores de un catéter (hasta un 60%) que resulta poco definitorio. Los enfermos con lesiones medulares pueden experimentar espasticidad, signos de disrreflexia (diaforesis o malestar abdominal) o inquietud. Por último, algunos signos indirectos como la hematuria y la piuria macroscópicas, la obstrucción del catéter o la pérdida de orina alrededor del mismo (a menudo un signo de obstrucción), pueden ser indicativos de infección urinaria tributaria de tratamiento. Los hombres deben ser explorados en busca de supuración periuretral, un signo de infección de las glándulas periuretrales o absceso prostático, así como de datos sugestivos de epididimitis.

■ DIAGNÓSTICO

La presencia de piuria y bacteriuria son tan frecuentes en los pacientes cateterizados que carecen de valor predictivo de infección clínica. No obstante, la piuria intensa o macroscópica y la hematuria franca de causa no aparente son sugestivas de infección en el contexto apropiado. La ausencia de piuria tampoco descarta completamente la existencia de infección, sobre todo en los pacientes cateterizados durante un período de tiempo corto. En esta última circunstancia, alrededor del 10% de los pacientes sin piuria

presentarán bacteriuria, especialmente si la infección es debida a un coco grampositivo o *Candida*. De igual forma, el sedimento de orina puede ocasionalmente mostrar un número normal de leucocitos en pacientes con infección por bacterias productoras de ureasa, debido a que estas células pueden destruirse al ser centrifugadas en una orina alcalina. Por otro lado, en el paciente cateterizado, cualquier recuento microbiano obtenido a través del catéter es potencialmente significativo. En la práctica, la presencia de $\geq 10^3$ organismos/mL constituye un indicador preciso de bacteriuria.

La elevada incidencia de infección por cocos grampositivos (sobre todo enterococos) puede justificar, cuanto menos en los pacientes que se consideren tributarios de tratamiento oral, la práctica de un Gram de orina obtenida preferentemente tras el recambio del catéter. La presencia de cocos grampositivos establecería la necesidad de administrar antibióticos activos frente a este organismo y, su ausencia, probablemente la descartaría.

PREVENCIÓN

Evaluación de la necesidad del catéter y retirada precoz

Es imprescindible evaluar críticamente la necesidad de utilizar este tipo de dispositivo, lo cual incluye la consideración del empleo de otros sistemas de drenaje vesical, y proceder a su retirada en cuanto deje de ser imprescindible. Existe evidencia de que cerca del 50% de las indicaciones o de la duración del cateterismo uretral son injustificadas. En los pacientes hospitalizados, la retirada precoz de los catéteres uretrales se asocia con una menor incidencia de bacteriuria y no parece incrementar la frecuencia de recateterización. En un estudio observacional llevado a cabo en pacientes sometidos a intervenciones

quirúrgicas, la permanencia del catéter uretral durante más de dos días se asoció a un mayor riesgo de infección urinaria, de retraso en el alta hospitalaria y de muerte a los 30 días.

Varias estrategias, entre las que se cuentan el recordatorio por parte de las enfermeras a los médicos, los recordatorios electrónicos o la implementación de órdenes automáticas de retirada si no se cumplen determinadas circunstancias, han demostrado ser eficaces para reducir la duración de la cateterización uretral y las tasas de bacteriuria e infección urinaria sintomática. No existe evidencia de que proceder a la "rehabilitación vesical" antes de retirar el catéter respecto a extraerlo directamente tenga efecto alguno en la tasa de infección urinaria o la frecuencia de recateterización.

Inserción y cuidado del catéter

Las medidas generales destinadas a prevenir la bacteriuria relacionada con el cateterismo de corta duración incluyen la utilización de un equipo estéril y una técnica aséptica en el momento de la inserción, reducir al mínimo inevitable las desconexiones de la sonda con el sistema colector y asegurar que este último esté siempre en una posición declive respecto a la vejiga, evitando además que el tubo caiga por debajo de la bolsa de recogida. Un estudio de asignación aleatoria llevado a cabo en pacientes obstétricas, indicó que la limpieza de la región periuretral con agua corriente en lugar de una solución antiséptica (clorhexidina) no se asociaba con una mayor incidencia de bacteriuria. Otro estudio ha indicado que una técnica de inserción estéril no fue más efectiva que una técnica limpia (guantes no estériles y lavado de los genitales con agua del grifo). A pesar de esta evidencia, continúa siendo recomendable seguir una técnica aséptica estricta con el objeto de minimizar la posibilidad de transmisión de organismos resistentes. El empleo de sistemas de drenaje complicados, la desinfección diaria del meato uretral, la irriga-

ción de la vejiga con antibióticos o antisépticos o la adición de estos últimos a la bolsa recolectora no han demostrado ser eficaces. En los pacientes con cateterización prolongada tampoco está claro que la irrigación de catéter con suero salino u otras soluciones prevenga el desarrollo de infección urinaria o prolongue la permeabilidad de la sonda. Debe realizarse higiene de las manos antes y después de vaciar el depósito de orina para minimizar la contaminación exógena del mismo y el riesgo de transmisión cruzada en los pacientes institucionalizados.

Catéteres recubiertos de antisépticos o antibióticos

Durante las últimas dos décadas ha habido un considerable interés en incorporar sustancias antimicrobianas a los biomateriales con la finalidad de evitar la adherencia de los organismos y eventual formación de biopelículas. En el caso de los catéteres urinarios, han alcanzado la fase de desarrollo clínico varias coberturas argentícas (óxido de plata, hidrogel-aleación de plata) y de antibióticos (minociclina-rifampicina y nitrofurazona). Los catéteres cubiertos de óxido de plata fueron retirados del mercado por falta de eficacia, especialmente en hombres. Tampoco se dispone en la actualidad de sondas recubiertas con minociclina-rifampicina, después de que un único estudio controlado demostrara una reducción de la incidencia de bacteriuria durante la primera semana de inserción debida a grampositivos pero no a la causada por gramnegativos o *Candida*. Los catéteres con aleación de plata reducen la incidencia de bacteriuria asintomática durante las dos primeras semanas tras su inserción (riesgo relativo 0,54-0,64), mientras que los impregnados con nitrofurazona sólo han demostrado reducir la incidencia de bacteriuria en catéteres de menos de una semana de duración (riesgo relativo 0,52). Los catéteres de silicona con hidrogel y aleación de plata podrían ser más eficaces que los de látex, pero no nece-

sariamente que los de hidrogel-silicona sin plata, para reducir el riesgo de bacteriuria. Esta circunstancia y el hecho de que el empleo de ninguno de los catéteres recubiertos de antimicrobianos haya demostrado reducir la incidencia de infección urinaria sintomática hacen que no sea posible recomendar su uso generalizado para la cateterización uretral transitoria.

Antibióticos sistémicos

Varios estudios, tanto observacionales como controlados, han indicado que la administración de antibióticos sistémicos o de hipurato de metenammina (un antiséptico urinario) reduce la incidencia de bacteriuria e infección clínica durante los primeros 5 a 14 días de cateterización. Las infecciones observadas bajo profilaxis son, obviamente, a menudo debidas a organismos resistentes al antibiótico utilizado. Todos los estudios han sido llevados a cabo en pacientes hospitalizados o sometidos a procedimientos quirúrgicos del aparato genitourinario. A pesar de esta evidencia, el riesgo de seleccionar organismos resistentes, el hecho de que la mayoría de las bacteriurias asociadas al catéter son asintomáticas y la posibilidad de producir efectos adversos, aconsejan restringir la administración profiláctica de antibióticos a los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar infección sintomática u otras complicaciones de la bacteriuria. Aunque no todas las situaciones de alto riesgo han sido bien definidas, probablemente se benefician de la profilaxis los pacientes sometidos a intervenciones del tracto genitourinario, las mujeres embarazadas, los enfermos neutropénicos o con inmunodepresión grave, los que han recibido un trasplante renal y, quizá, aquellos que padezcan obstrucción significativa del aparato urinario alto, reflujo vesicoureteral o sean portadores de un catéter ureteral. Debe tenerse en cuenta que en los pacientes quirúrgicos, la mayor parte de la eficacia de una eventual profilaxis probablemente se obtenga

mediante la profilaxis perioperatoria que en su caso esté indicada.

Los pacientes sometidos a cateterización transitoria como consecuencia, por ejemplo, de la práctica de una intervención quirúrgica, presentan un riesgo de sufrir una infección urinaria sintomática en las dos semanas siguientes a la retirada del catéter de entre un 3% y un 20%. Un estudio demostró que en mujeres con bacteriuria asintomática documentada en el momento de retirar el catéter, la administración de una dosis única de cotrimoxazol (320/1.600 mg de trimetoprim y sulfametoxazol, respectivamente) redujo la incidencia de infección sintomática del 17% a 0. En una investigación más reciente, llevada a cabo en pacientes sometidos a cirugía abdominal, la administración de 3 dosis de 160/800 mg de cotrimoxazol, la primera la noche antes de la retirada del catéter y las otras dos el día de la retirada, redujo significativamente la incidencia de infección urinaria sintomática del 22% al 5%. Por último, otro estudio que incluyó un número relativamente pequeño de pacientes operados ($n = 115$) no demostró que la administración de una dosis única de cotrimoxazol (160/800 mg) o ciprofloxacino (500 mg) tuviera efecto alguno en la incidencia de infección urinaria sintomática posterior a la retirada del catéter. Aunque no existe acuerdo acerca de la conveniencia de administrar profilaxis a los pacientes sometidos a cateterización transitoria en el momento de la retirada del catéter, esta práctica podría considerarse en mujeres o cuando el periodo de cateterización es relativamente prolongado (≥ 5 días).

En los pacientes asintomáticos sometidos a cateterización prolongada (> 14 días), ya sea intermitente o continua, la administración "profiláctica" de antibióticos no ha demostrado prevenir de manera consistente la aparición de infecciones clínicas. Tampoco existe evidencia de que el tratamiento de la bacteriuria asintomática en los ancianos institucionalizados mejore la

supervivencia. Los antibióticos determinan, además, la selección de organismos resistentes y aumentan el riesgo de colitis por *C. difficile*, particularmente en ancianos. Por todo ello, la utilización de antibióticos sólo está indicada para intentar prevenir o solventar problemas clínicos específicos. La presencia de *P. mirabilis* u otros agentes productores de ureasa en pacientes en los que la obstrucción recurrente del catéter por incrustaciones constituya un inconveniente serio, puede justificar la administración profiláctica de antibióticos dirigidos contra el organismo implicado con el objeto de intentar evitar la recolonización del nuevo catéter y prolongar su funcionamiento. De igual forma, el hallazgo de *S. marcescens* en un urinocultivo practicado por cualquier motivo, justificaría un intento de erradicación con antibióticos, debido a su posible asociación con un riesgo sustancial de bacteriemia. Por último, un ensayo de profilaxis antibiótica puede estar plenamente justificado en el paciente ocasional en el cual la recurrencia de episodios sintomáticos ponga en peligro su vida o la calidad de la misma (Tabla I).

Sustancias antiadhesivas

Los estudios destinados a evaluar la eficacia del arándano rojo sugieren que con la posible excepción de los pacientes con vejiga neurógena que usan colector, este producto no previene las infecciones en pacientes con lesiones medulares ni tiene efecto inhibitorio alguno sobre la formación de incrustaciones en biopelículas de *P. mirabilis*. Otra medida profiláctica que está siendo en la actualidad evaluada se basa en el concepto de interferencia bacteriana, es decir, la posibilidad de que la colonización por determinados organismos avirulentos prevenga el establecimiento de otros con mayor patogenicidad. En estudios preliminares llevados a cabo en individuos con lesiones medulares portadores de sonda permanente, la instilación vesical de la cepa de *E. coli* 83972 produce una colonización persistente

TABLA I.

Circunstancias en las que puede considerarse la administración profiláctica de antibióticos o la detección de la bacteriuria y su tratamiento en pacientes portadores de un catéter urinario.

Grado de recomendación	Profilaxis antibiótica o detección de bacteriuria con objetivo terapéutico	Cribado de bacteriuria
Generalmente aceptada	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo • Cirugía del aparato urinario 	Ninguna
Consideración	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia, trasplante renal o inmunodepresión grave • Obstrucción significativa del aparato urinario alto, reflujo vesicoureteral o presencia de un catéter ureteral • Retirada de un catéter transitorio en mujeres, o en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas que han estado sondados \geq 5 días. • Recambio de un catéter permanente cuando: <ul style="list-style-type: none"> - Se prevé o se ha producido un traumatismo (evidenciado por la presencia de hematuria macroscópica) - Antecedente de infección sintomática relacionada con recambios previos - Obstrucción por incrustaciones. • Recurrencia de episodios sintomáticos que ponen en peligro la vida o afectan la calidad de la misma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Investigación epidemiológica de brotes • Paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos durante >1 semana (detección de candiduria)

asintomática en el 60% de los enfermos y parece reducir la incidencia de infección sintomática respecto a los niveles basales. *In vitro*, la inoculación previa de la superficie de catéteres urinarios con *E. coli* 83972 reduce significativamente la adherencia a los mismos de otras especies como *Providencia*, *E. coli* uropatógeno, enterococo y *Candida albicans*.

Recambio del catéter

Una práctica usual en los pacientes crónicamente cateterizados consiste en recambiar el catéter de forma programada a intervalos de 4 a 12 semanas con el fin de anticiparse a la emergencia que supone la obstrucción del mismo. No está claro, sin embargo, que el recambio de la sonda a intervalos prefijados reduzca la incidencia de complicaciones, ya que el paciente propenso a la obstrucción probablemente requerirá cambios del catéter más de una vez al mes. Las maniobras de colocación, retirada o recambio del catéter conllevan un riesgo de bacteremia sintomática tan bajo que la administración profiláctica de antibióticos sólo está justificada probablemente en el enfermo en el que se prevé o

se ha producido un traumatismo (evidenciado habitualmente por la presencia de hematuria macroscópica) o tiene antecedentes de infección sintomática relacionada con recambios previos. Desde 2007, no se recomienda la administración de antibióticos con el propósito específico de realizar profilaxis para la endocarditis bacteriana en pacientes sometidos a procedimientos que implican el aparato genitourinario.

TRATAMIENTO

Bacteriuria asintomática: indicaciones de detección y tratamiento

En términos generales, no está indicado practicar urinocultivos ni urinoanálisis para detectar la presencia de bacteriuria o piuria en los pacientes sometidos a cateterismo urinario, ya sea este de duración corta o prolongada. Esta recomendación se basa en el hecho de que el tratamiento de la bacteriuria o candiduria asintomática en el paciente cateterizado no reduce la incidencia posterior de la misma ni de infección sintomá-

tica. Sin embargo, determinadas circunstancias pueden asociarse con un riesgo elevado de infección sintomática que podría justificar la detección de la bacteriuria asintomática y su tratamiento (Tabla I). El embarazo y la necesidad de cirugía del aparato urinario son las condiciones más obvias. Otras circunstancias en las que podría considerarse esta práctica son las siguientes:

1. Obstrucción del tracto urinario.
2. Neutropenia, trasplante renal o inmunodepresión grave.
3. Como alternativa a la profilaxis sistemática en pacientes operados (especialmente si el catéter ha permanecido colocado al menos 5 días) o mujeres en el momento de retirar la sonda.
4. En pacientes ingresados en una unidad de cuidado intensivo durante más de una semana con el objeto de detectar candiduria, ya que este hecho podría ayudar en la toma de decisiones respecto a la conveniencia de administrar tratamiento antifúngico.

La detección de la bacteriuria asintomática puede estar indicada en el contexto de la investigación de brotes epidémicos debidos a organismos multirresistentes, con el objeto de aplicar medidas de control destinadas a restringir su transmisión.

Infección sintomática

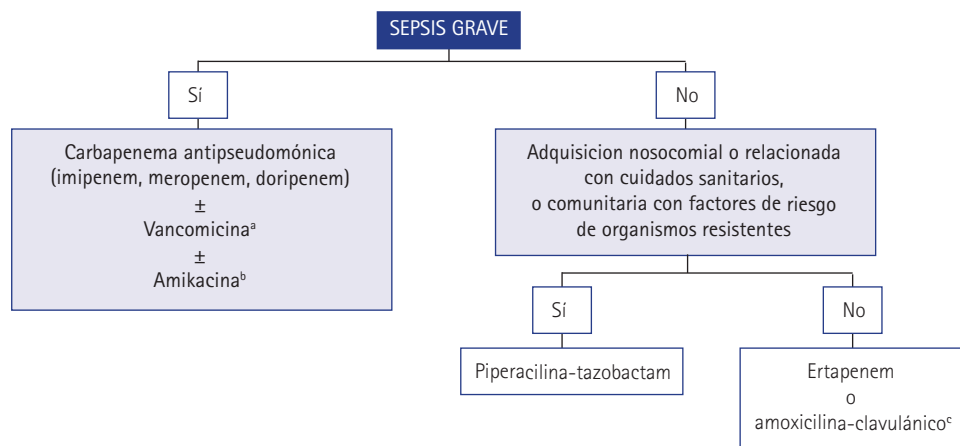
Los pacientes con infección sintomática deben recibir antibióticos y dado el espectro de agentes causales, la práctica totalidad de los que presenten fiebre u otros signos sistémicos de infección requerirá ingreso en el hospital. En el paciente con sepsis grave, infección nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios o infección de origen comunitario con algún factor adicional de riesgo de organismos resistentes (exposición a antibióticos en los últimos 3 meses, inmunodepresión grave), el espectro antimicrobiano del tratamiento empírico debe abarcar a las

enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa* y *E. faecalis*. En estas circunstancias, una carbapenema antipseudomónica (imipenem, meropenem, doripenem) es la opción más segura. Debe recordarse que sólo el imipenem posee una actividad apreciable frente a *E. faecalis*, por lo que si se utiliza meropenem o doripenem estaría justificado proporcionar cobertura adicional con un antibiótico activo contra los enterococos. La adición de un aminoglucósido (amikacina) a una pauta de betalactámicos probablemente sólo está plenamente justificada si el paciente presenta shock séptico o existen razones epidemiológicas que hagan sospechar resistencia a las carbapenemas. La elevada resistencia de enterobacterias comunes como *E. coli* (> 25%) a las quinolonas desaconseja la consideración empírica de las mismas en esta situación. En el paciente no grave, la piperacilina-tazobactam podría constituir una alternativa a las carbapenemas antipseudomónicas, dado que es activa *in vitro* frente al 75-90% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE (aunque sólo en torno al 40% de las cepas de *K. pneumoniae* que las producen), además de *P. aeruginosa* y *E. faecalis*. Varias observaciones indican que la piperacilina-tazobactam y la amoxicilina-clavulánico son eficaces para tratar infecciones bacteriémicas, particularmente de origen urinario, causadas por cepas de *E. coli* productoras de BLEE cuando el microbio es sensible *in vitro*. La administración de antibióticos dirigidos contra *S. aureus* resistente a la cloxacilina posiblemente es recomendable en el paciente grave, aunque se ha de tener en consideración su frecuencia relativa en el entorno epidemiológico concreto. De no existir signos de gravedad, probablemente sólo estaría indicada en los pacientes con colonización previa documentada o ancianos institucionalizados que presentan lesiones cutáneas crónicas.

La administración de amikacina es probablemente obligada también en el paciente alérgico a la penicilina, dado que ninguna de las alterna-

Figura 1.

Enfoque terapéutico de la prostatitis crónica bacteriana o tipo II.



^aDestinada a la cobertura empírica de enterococos y *S. aureus* resistente a cloxacilina. ^bSi shock séptico. En caso de administrar amikacina considerar sustituir vancomicina por daptomicina o linezolid para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad. ^cAlternativa en paciente sin consumo reciente y con bajas tasas locales de resistencia.

tivas (aztreonam, tigeciclina, fosfomicina sódica intravenosa, colistimetato sódico) puede considerarse plenamente satisfactoria. El aztreonam carece de actividad contra las enterobacterias productoras de BLEE y enterococos. La tigeciclina se excreta poco por la orina, es inactiva frente a *Proteae* y *P. aeruginosa* y, aunque existe una muy discreta experiencia favorable, parece menos eficaz que los aminoglucósidos para erradicar la bacteriuria. La fosfomicina sódica no debe emplearse sola por el riesgo de seleccionar mutantes resistentes. El colistimetato (polimixina E, colistina) es nefrotóxico, carece de actividad frente a *Proteae*, *S. marcescens* y enterococos, y también parece menos eficaz que los aminoglucósidos para erradicar la bacteriuria. Tanto la tigeciclina como la fosfomicina en combinación con amikacina podrían considerarse pautas apropiadas de tratamiento empírico en el paciente alérgico a la penicilina.

En el enfermo febril pero no grave, con infección adquirida en la comunidad y sin factores

adicionales de riesgo de organismos resistentes (exposición a antibióticos en los últimos 3 meses, inmunodepresión grave), la prevalencia de enterococos y *P. aeruginosa* probablemente no alcanza en conjunto el 10%, por lo que no sería necesaria la administración inicial de antibióticos activos contra estos patógenos. En estas circunstancias, una carbapenema no antipseudomónica (ertapenem) ofrece una cobertura amplia; amoxicilina-clavulánico podría constituir una alternativa, en regiones con bajas tasas de resistencia, en el paciente no recientemente expuesto, dado que también es eficaz en un porcentaje no despreciable de infecciones por *E. coli* BLEE. Una propuesta de tratamiento empírico se muestra en la figura 1.

En los pacientes que presenten sólo signos de infección urinaria baja puede iniciarse un tratamiento por vía oral, aunque ninguno de los fármacos disponibles garantiza una cobertura completa. La amoxicilina-clavulánico, la nitrofurantoina o una dosis de 3 g de fosfomicina-trometamol hasta

disponer 48-72 horas después del resultado del urinocultivo pueden ser opciones adecuadas. Cualquier pauta antibiótica empírica se ha de ajustar a los hallazgos microbiológicos en cuanto se disponga del resultado de los cultivos. El tratamiento puede completarse por vía oral si se dispone de antibióticos activos en cuanto el enfermo se encuentre estabilizado y la ingestión sea posible.

La duración del tratamiento antibiótico no ha sido bien establecida, pero la experiencia clínica indica que 7 a 10 días son suficientes. Es posible incluso que en los pacientes sin síntomas o signos de localización cuya fiebre se resuelve en las primeras 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico, una pauta de 5 días resultara igualmente efectiva y redujera la posibilidad de seleccionar organismos resistentes. En individuos con vejiga neurógena secundaria a lesiones medulares no sometidos a cateterización permanente y con síntomas exclusivos de infección urinaria baja, la administración de ciprofloxacino durante 14 días ha demostrado ser significativamente más eficaz que una pauta de tres días para prevenir tanto las recaídas microbiológicas como clínicas.

En pacientes con sonda vesical permanente e infección urinaria sintomática, un pequeño estudio prospectivo y de asignación aleatoria demostró que la sustitución del catéter previo por otro nuevo antes de iniciar el tratamiento antibiótico se asoció con una menor duración de la fiebre, una mejora de la situación clínica a las 72 horas y una menor frecuencia de recaída clínica a los 28 días de concluido el tratamiento. De acuerdo con esta experiencia, el recambio del catéter parece plenamente justificado en pacientes sondados durante más de 14 días, aunque esta práctica no debe motivar nunca el retraso en la administración de un tratamiento empírico adecuado, sobre todo en el paciente gravemente enfermo. En esta última situación pueden obtenerse los cultivos directamente del catéter, iniciar el tratamiento antibiótico y proceder al recambio de la sonda más tarde.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Barford JM, Anson K, Hu Y, Coates AR. A model of catheter-associated urinary tract infection initiated by bacterial contamination of the catheter tip. *BJU Int.* 2008;102:67-74.
2. Cuéllar-Cruz M, López-Romero E, Villagómez-Castro JC, Ruiz-Baca E. *Candida* species: new insights into biofilm formation. *Future Microbiol.* 2012;7:755-771.
3. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, Donovan WH, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1531-1534.
4. Dow G, Rao P, Harding G, et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis.* 2004;39:658-664.
5. Drekonja DM, Johnson JR. Tigecycline treatment for urinary tract infections: case report and literature review. *J Chemother.* 2011;23:168-170.
6. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS. Informe 2011. Disponible on-line en ws/vhebron.net/envin-helics.
7. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl6): S457-466.
8. Gaonkar TA, Sampath LA, Shanta M, Modak SM. Evaluation of the antimicrobial efficacy of urinary catheters impregnated with antiseptics in an in vitro urinary tract model. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:506-513.
9. García Leoni ME, Esclarín De Ruz A. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:780-785.
10. Griffiths R, Fernandez R. Strategies for the removal of short-term indwelling urethral catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004011.
11. Hagen S, Sinclair L, Cross S. Washout policies in long-term indwelling urinary catheterisation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD004012.
12. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and

- population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36:616-648.
13. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord.* 2008;46:622-626.
 14. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al.; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:996-1011.
 15. Holá V, Zuzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59:525-528.
 16. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:625-63.
 17. Jacobsen SM, Shirliff ME. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence.* 2011 Sep-Oct;2(5):460-465.
 18. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003265.
 19. McNeil SA, Mody L, Bradley SF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Management of asymptomatic colonization and outbreaks of infection in long-term care. *Geriatrics* 2002;57:16-27.
 20. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:1-6.
 21. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3590-3596.
 22. Mohamed JA, Huang DB. Biofilm formation by enterococci. *J Med Microbiol.* 2007;56:1581-1588.
 23. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004203.
 24. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD005428.
 25. Niël-Weise BS, van den Broek PJ, da Silva EM, Silva LA. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD004201.
 26. Pérez K, Novoa AM, Santamariña-Rubio E, et al; Working Group for Study of Injuries of Spanish Society of Epidemiology. Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000-2009. *Accid Anal Prev.* 2012;46:37-44.
 27. Petrova OE, Sauer K. Sticky situations: key components that control bacterial surface attachment. *J Bacteriol.* 2012;194: 2413-2425.
 28. Pfefferkorn U, Lea S, Moldenhauer J, Peterli R, von Flüe M, Ackermann C. Antibiotic prophylaxis at urinary catheter removal prevents urinary tract infections: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;249:573-575.
 29. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol.* 2000;164:1254-1258.
 30. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:40-48.
 31. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á. Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/ Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. -Lactam/ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012;54:167-174.

32. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5893-5899.
 33. Schumm K, Lam TB. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008Apr 16;(2):CD004013).
 34. Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5:598-608.
 35. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic. A prospective study of 1497 catheterized patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:687-682.
 36. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters. A prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:673-677.
 37. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug 3. [Epub ahead of print].
 38. van Hees BC, Vijverberg PL, Hoorntje LE, Wiltink EH, Go PM, Tersmette M. Single-dose antibiotic prophylaxis for urinary catheter removal does not reduce the risk of urinary tract infection in surgical patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1091-1094.
 39. Webster J, Hood RH, Burridge CA, Doldge ML, Phillips KM, George N. Water or antiseptic for perirethral cleaning before urinary catheterization: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control*. 2001;29:389-394.
 40. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.
-

10

INFECCIÓN URINARIA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Jesús Rodríguez Baño

*Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla.*

■ INTRODUCCIÓN

La resistencia a antimicrobianos es un problema de salud pública mundial. La rapidez en la aparición y diseminación de resistencias a diversos antimicrobianos ha sido particularmente importante en el caso de las enterobacterias, lo que desde el punto de vista clínico tiene una gran repercusión, dado que estos microorganismos son causa frecuente de distintos tipos de infección, tanto comunitaria como nosocomial. Así, la diseminación de resistencias a penicilinas, inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos y, últimamente, a carbapenemas, se ha convertido en una realidad aunque de frecuencia mayor o menor en función de la zona geográfica y del ámbito epidemiológico.

■ LAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas de codificación plasmídica que se encuentran principalmente (aunque no exclusivamente) en enterobacterias, y que confieren resistencia clínicamente significativa a las penicilinas y a las cefalosporinas (incluyendo las

de tercera y cuarta generación), con la excepción de las cefamicinas. Característicamente, las BLEE se inhiben por los inhibidores de betalactamasas, lo que se utiliza en el laboratorio para el diagnóstico. Es frecuente que las cepas productoras de BLEE sean también resistentes a otros antimicrobianos; estas otras resistencias pueden deberse a que los plásmidos que portan las BLEE son también portadores de genes que codifican resistencia a otros antimicrobianos (lo que es frecuente para tetraciclinas, aminoglucósidos ó sulfamidas, está en aumento la resistencia a inhibidores de betalactamasas), o bien porque existe una frecuente asociación epidemiológica con esas otras resistencias, como es el caso de la resistencia a quinolonas mediada por mutaciones cromosómicas, aunque en este caso, en algunas especies y para algunas BLEE específicas, se encuentra también con alguna frecuencia la existencia de mecanismos plasmídicos de resistencia a quinolonas, que suelen conferir resistencia de bajo nivel. Sea como fuere, la realidad es que es muy frecuente que las enterobacterias que producen BLEE sean verdaderamente bacterias multirresistentes.

Existen varios tipos de BLEE. Las que inicialmente fueron más frecuentes fueron las tipo TEM y SHV; se trata de enzimas que derivan mediante mutaciones de betalactamasas de

TABLA I.

Sensibilidad de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE en España. Los datos se muestran como porcentaje de cepas sensibles

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Amoxicilina-clavulánico	40-70%	10-25%
Piperacilina-tazobactam	80-95%	20-60%
Cefotaxima	<5%	<10%
Ceftazidima	5-20%	0-15%
Imipenem	95-100%	95-100%
Ertapenem	95-100%	90-100%
Ciprofloxacino	5-15%	20-40%
Gentamicina	40-80%	40-80%
Amikacina	80-99%	70-90%
Trimetoprim-sulfametoxazol	10-30%	20-40%
Fosfomicina	90-100%	85-95%
Tigeciclina	95-100%	85-100%

espectro más reducido (por afectar a penicilinas, pero no a las cefalosporinas de espectro extendido) que ya eran frecuentes en especies como *Escherichia coli* (como era el caso de TEM-1, que confería resistencia a ampicilina, y que rápidamente alcanzó en la mayor parte del mundo una prevalencia por encima del 30-40% de las cepas) o *Klebsiella pneumoniae* (como era el caso de la betalactamasa cromosómica SHV-1). Durante los años noventa del siglo pasado, las BLEE tipo TEM y SHV fueron las predominantes, sobre todo en cepas de *Klebsiella spp.* Sin embargo, desde finales de los años noventa y sobre todo en los primeros años del presente siglo se produjo una diseminación mundial y masiva de BLEE de tipo CTX-M, inicialmente sobre todo en *E. coli*, aunque posteriormente han llegado a ser también predominantes en otras enterobacterias. Estas BLEE proceden, sin embargo, de betalactamasas cromosómicas de bacterias predominantemente ambientales, como es el caso de *Kluyvera spp.* que, en relación a su asociación con determinados elementos genéticos móviles, fueron transferidas a plásmidos, lo que ha facilitado de manera exponencial su capacidad de disemina-

ción. Desde hace algunos años son ya las BLEE más frecuentes en la clínica, e inicialmente se diseminaron principalmente con *E. coli*, siendo actualmente frecuentes en *Salmonella*, *Klebsiella* o *Enterobacter*, aunque una vez más su frecuencia depende de la zona geográfica y circunstancias locales. Existen otros tipos de BLEE (PER, VEB, BES; GES, TLA, SFO, BEL, etc.) de menor importancia por ser menos frecuentes.

Las BLEE tipo CTX-M se agrupan en cinco subtipos que, dada su trascendencia, merece la pena comentar. Estos subtipos son el 1 (que incluye la BLEE probablemente más frecuente en todo el mundo, CTX-M-15), el 2, el 8, el 9 (que incluye la BLEE que ha sido, y aún es, más frecuente en España, la CTX-M-14) y el 25.

Un aspecto importante es que la actividad de las distintas BLEE sobre las distintas cefalosporinas es heterogéneo. Así, las BLEE de las familias TEM y SHV se caracterizan por afectar predominantemente a ceftazidima y menos a cefotaxima, por lo que es frecuente que las bacterias que producen estas enzimas muestren altas concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de ceftazidima, y no tanto de cefotaxima. Sin embargo, las BLEE de la familia CTX-M son más potentes cefotaximasas (de ahí su nombre) y menos ceftazidimasas, por lo que presentan muy elevadas CIM a cefotaxima y no tanto a ceftazidima. Además, algunas BLEE tipo CTX-M presentan también altas CIM a ceftazidima. Es también importante saber que es relativamente frecuente que las cepas de *E. coli* que producen CTX-M-15 con frecuencia son resistentes a más antibióticos que otras cepas que producen, por ejemplo, CTX-M-14, lo que se debe a la frecuente asociación de las primeras con la producción de OXA-1 (que confiere resistencia a inhibidores de betalactamasas), así como con enzimas modificadoras de aminoglucósidos. En la tabla I se muestra una tabla con los porcentajes de sensibilidad más habituales de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE. Como puede apreciar-

se, las carbapenemas son los fármacos más activos, siendo también frecuentemente activos fosfomicina y tigeciclina; entre los betalactámicos, piperacilina-tazobactam es el que conserva actividad con mayor frecuencia.

Una cuestión controvertida es si las enterobacterias que producen BLEE deben o no considerarse, por definición, resistentes a cefalosporinas. Este tema será tratado en el apartado del tratamiento.

■ PREVALENCIA

La masiva y rápida diseminación mundial de las BLEE ha sido uno de los fenómenos epidemiológicos más importantes en las enfermedades infecciosas durante los últimos 20 años, al que hemos podido asistir prácticamente en directo gracias a la gran información científica generada por laboratorios de Microbiología de todo el mundo. En la actualidad, la prevalencia de producción de BLEE es más o menos elevada en todo el mundo, pero con importantes variaciones. Cuando se evalúan los datos de prevalencia, es importante hacer notar que, mientras que la situación de *E. coli* incluye habitualmente infecciones comunitarias y nosocomiales, en el caso de *K. pneumoniae* hablamos de un microorganismo que es causa sobre todo (aunque no exclusivamente) de infecciones nosocomiales, y con una clara tendencia epidémica, por lo que los datos de prevalencia para este microorganismo siempre pueden verse sesgados si se incluye o no algún brote epidémico. Asimismo, al interpretar los datos debe considerarse si se trata de aislados invasivos o no, si se incluyen sólo cepas nosocomiales o comunitarias, etc.

En cualquier caso, la prevalencia de BLEE es claramente mayor en áreas de Asia oriental (incluyendo China, Taiwan, Tailandia, etc.), y el subcontinente indio, donde la prevalencia es mayor al 50-75% de las cepas de *E. coli* y *K.*

pneumoniae. Asimismo, es frecuente en América del Sur, con prevalencias más heterogéneas pero que frecuentemente están cercanas al 30-50% en *E. coli*. La prevalencia es algo menor en Europa y América del Norte. Dentro de Europa, sin embargo, de nuevo se aprecia una importante heterogeneidad, como muestran los datos del sistema europeo de vigilancia de las resistencias (*European Antimicrobial Surveillance System*, EARS-net), que sólo incluye cepas invasivas (hemocultivos y líquidos cefalorraquídeos). En general, la prevalencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, que es debida a la producción de BLEE entre el 80 y el 100% de los casos, es mayor en los países del sur y este de Europa, con porcentajes entre el 10-25% para *E. coli* y hasta más del 50% en algunos países (como Grecia o Bulgaria) para *K. pneumoniae*, mientras que es más bajo en los países escandinavos, que tienen porcentajes inferiores al 5%.

En España, los datos de 2009 mostraron que el 11,3% de las cepas de *E. coli* y el 11,1% de las de *K. pneumoniae* eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación (siendo el 91% y el 86%, respectivamente, productoras de BLEE). La prevalencia es, en general, menor cuando se incluyen todo tipo de muestras. En orinas de pacientes no ingresados, la prevalencia en nuestro país está entre el 3% y el 10%, en general. Es necesario recordar que, puesto que en general sólo se realiza urocultivo a pacientes con infección urinaria complicada o recurrente, es a estos pacientes a los que puede extrapolarse esta prevalencia, que es seguramente inferior en mujeres jóvenes con cistitis no complicada; aunque prácticamente no disponemos de estudios en este colectivo, en un trabajo reciente sobre 88 pacientes con ITU comunitaria sin factores de riesgo en sólo un caso ésta fue causada por un *E. coli* productor de BLEE. Asimismo, cuando se ha estudiado la prevalencia en infecciones comunitarias y nosocomiales, se ha apreciado que es muy superior en las infecciones nosoco-

miales, de manera que si en bacteriemias comunitarias por *E. coli* podemos estar en un rango de prevalencias del 5 al 15%, en el caso de las nosocomiales sería del 10 al 25%.

■ EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de las BLEE sufrió un cambio trascendente a finales del siglo XX y principios del XXI. Previamente, las BLEE (sobre todo TEM y SHV) predominaban en cepas causantes de brotes epidémicos hospitalarios causados por *K. pneumoniae*, en general circunscritos. Pues bien, el cambio radicó en que comenzaron a diseminarse BLEE de tipo CTX-M en *E. coli* causante de infecciones tanto comunitarias (lo que suponía la extraordinaria novedad de que determinadas infecciones comunitarias podían ser causadas por cepas multirresistentes) como nosocomiales; a la vez, fueron describiéndose brotes comunitarios y nosocomiales causados por *Salmonella spp.* en algunos países, y finalmente, ocurrió la diseminación de enzimas CTX-M a *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* y otras enterobacterias. En los últimos años se han comunicado decenas de brotes clonales causados por cepas de *K. pneumoniae*, que en algunos casos han afectado también a centros de crónicos y geriátricos.

Desde el punto de vista molecular, la diseminación de las BLEE se ha producido por un doble mecanismo: a través de la asociación de los genes que codifican las BLEE con elementos genéticos móviles, los cuales se han diseminado entre distintas clonas de una especie e incluso entre distintas especies bacterianas, y por otro lado, a través de clonas epidémicas, como es el caso de *E. coli* ST131 (entre otros) o de *K. pneumoniae* ST258.

Los principales reservorios de BLEE son diversos, y algunos no bien conocidos. En la comunidad existen pruebas de que los animales de gran-

ja destinados a la alimentación cárnica son un importante reservorio. Así, es frecuente la existencia de BLEE en cepas de *E. coli* aisladas de alimentos de origen animal (básicamente, pollo y pavo); esto es probablemente importante para determinados tipos de BLEE y cepas pertenecientes a los filogrupos menos virulentos (A y B1) de *E. coli* (que, por cierto, son perfectamente capaces de causar infección invasiva en el contexto adecuado). Asimismo, las personas colonizadas son un reservorio importante de determinadas cepas patógenas de *E. coli* (las pertenecientes al filogrupo B2, sobre todo; entre ellas, el complejo clonal ST131), que probablemente se transmite de persona a persona y no proceden de alimentos (o es poco frecuente). La existencia de reservorios ambientales hospitalarios no es bien conocida, pero es probable que no sea muy importante. En el caso de *Klebsiella spp.*, la mayoría de las infecciones son nosocomiales o al menos relacionadas con los cuidados sanitarios. Algunas de estas cepas tienen un bien probado comportamiento clonal. Los principales reservorios son los pacientes colonizados, y se transmiten a través de las manos y guantes del personal sanitario (transmisión cruzada). Sin embargo, cada vez existen más pruebas de la importancia de reservorios ambientales hospitalarios húmedos.

■ FACTORES DE RIESGO

Lógicamente, las cepas de *E. coli* productor de BLEE son causa principalmente de infecciones urinarias. Estas infecciones se presentan con características clínicas indistinguibles de las causadas por cepas no productoras de BLEE. Sin embargo, se han descrito una serie de factores de riesgo que nos ayudan a entender la epidemiología de estas bacterias, y a predecir entre los pacientes con infección urinaria, cuáles tienen mayor riesgo de que el microorganismo causante sea productor de BLEE.

Los principales factores de riesgo para las infecciones por *E. coli* productor de BLEE se muestran en la tabla II. La mayor parte de los estudios realizados incluyen una mayoría de pacientes con infección urinaria, por lo que es razonable pensar que estos factores de riesgo son aplicables principalmente a este tipo de infecciones. Aunque todavía la mayor parte de los pacientes con infección urinaria, complicada o no, tienen uno o más factores de riesgo, el hecho de que las BLEE se estén diseminando en la población podría aumentar la probabilidad de que ocurran infecciones en personas sin factores de riesgo. Es importante mantener la vigilancia para detectar si comienza a ocurrir con frecuencia creciente, ya que supondría que nuestra capacidad de predicción se verá muy limitada. En el caso de *Klebsiella* productora de BLEE, los factores de riesgo identificados son bastante similares a los encontrados en otros microorganismos multirresistentes nosocomiales; es importante conocer la situación de la epidemiología local en cada momento, ya que la existencia de un brote aumenta exponencialmente la probabilidad de infección por estos microorganismos.

■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las enterobacterias productoras de BLEE son, en general, causa del mismo tipo de infecciones que las no productoras de estas enzimas. Así, más del 90% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE en la comunidad se aíslan de muestras de orina, y están causando una infección sintomática en al menos 2/3 o 3/4 partes de las mismas; la mayoría causan cistitis, pero alrededor del 20% son causantes de pielonefritis, y alrededor del 15% son bacteriémicas. En el resto de los casos son causantes de bacteriuria asintomática. En un estudio de casos y controles no encontramos diferencias en los tipos de infec-

TABLA II.

Factores de riesgo para infección por *E. coli* productor de BLEE

Infección comunitaria

- Mayor edad
- Diabetes mellitus
- Infecciones urinarias de repetición
- Sonda urinaria
- Viaje reciente a zonas de alta prevalencia
- Uso reciente de aminopenicilinas, cefalosporinas o quinolonas

Infección nosocomial

- Mayor duración del ingreso
- Sonda urinaria
- Uso reciente de quinolonas y cefalosporinas

ción causadas por cepas productoras y no productoras de BLEE. No es de esperar tampoco ninguna diferencia en la clínica.

Es sabido que, entre las cepas de *E. coli* causantes de infección urinaria, predominan las de los filogrupos B2 y D, que son las que mayor número de factores de virulencia producen. Algo similar ocurre con las cepas causantes de bacteriemia de origen urinario. Sin embargo, entre las cepas productoras de BLEE esto no es necesariamente así, por ahora. Hemos podido apreciar cómo las cepas de *E. coli* productor de BLEE causantes de bacteriemia en España durante los años 2004 y 2005 pertenecían principalmente a los filogrupos A y B1, considerados tradicionalmente como poco virulentos. La explicación a este hecho está en que probablemente se trata de cepas seleccionadas por el uso previo de antibióticos, y que afectaban a pacientes predispuestos a sufrir una infección urinaria invasiva. En otros países, en los que entre las productoras de BLEE predominan las cepas ST131 (que pertenecen al filogrupo B2), la situación es probablemente distinta. La diseminación que parece estar produciéndose en nuestro país de estas cepas puede hacer también cambiar esta situación.

En cuanto a circunstancia específicas, *E. coli* productor de BLEE ha sido causa de bacteriemias tras la realización de biopsias prostáticas en dis-

tintos centros, lo que se ha achacado (no en todos los hospitales) a la realización de profilaxis con quinolonas. Asimismo, es un patógeno importante en las infecciones urinarias en pacientes trasplantados.

La realización de urocultivos en pacientes asintomáticos (por "cambio de sonda", en pacientes con infecciones urinarias de repetición aún en ausencia de síntomas, o como control de la erradicación tras un tratamiento por cistitis) es un motivo muy frecuente de tratamientos antibióticos innecesarios cuando se aísla alguna bacteria en la orina en contajes suficientes (bacteriuria asintomática), y dado que probablemente las cepas productoras de BLEE están sobrerrepresentadas en estos grupos, es motivo frecuente de consulta al infectólogo.

■ IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN LA MORBIMORTALIDAD

La bacteriemia causada por enterobacterias productoras de BLEE se asocia, en estudios individuales y dos metaanálisis realizados, con una mayor mortalidad, estancia hospitalaria y coste en comparación con las cepas no productoras de BLEE, incluso cuando se controla por el sesgo de confusión causado por el hecho de que las cepas productoras de BLEE afectan más frecuentemente a pacientes con patologías de base y con mayor carga de enfermedad basal. Dado que hemos visto que estas cepas no son más virulentas, la explicación más plausible para este hecho es que es obviamente más probable que el tratamiento empírico sea inadecuado, al tratarse de bacterias resistentes a los antibióticos utilizados tradicionalmente en primera línea para estas infecciones, como es el caso de las cefalosporinas o las quinolonas. Cuando se examinan específicamente las infecciones urinarias bacteriémicas, los datos son

algo más controvertidos en cuanto a la mortalidad, ya que es sabido que estas infecciones se asocian a menor mortalidad que otras infecciones bacteriémicas. En cualquier caso, parece razonable concluir que puede haber un mayor riesgo de complicaciones y una mayor lentitud en la obtención de respuesta clínica si el tratamiento inicial no es activo frente a la cepa causante de la infección.

Dado que *E. coli* es la causa más frecuente de infección urinaria, y además debe considerarse siempre en otros tipos de infección, como la intraabdominal, las resistencias en este patógeno tienen un gran impacto en el uso de antibióticos. La elevada y creciente prevalencia de producción de BLEE está llevando a una sobreutilización de carbapenemas como fármacos universalmente activos frente a cepas productoras de BLEE, que, en el actual contexto de aparición de cepas productoras de carbapenemasas, puede suponer una situación ideal para la diseminación de estas últimas. Por todo ello es necesario disponer de más opciones útiles en el tratamiento, lo que permitiría la diversificación de los tratamientos antimicrobianos para estas infecciones.

■ DIAGNÓSTICO

La detección microbiológica de cepas productoras de BLEE tiene una gran trascendencia clínica y epidemiológica. Si bien la trascendencia clínica de la detección de BLEE se ha puesto en duda por las instituciones internacionales que establecen recomendaciones para la realización e interpretación de estudios de sensibilidad a antimicrobianos, como CLSI y EUCAST, al primar la importancia de la CIM en la interpretación de la sensibilidad sobre el mecanismo de resistencia, es indudable que, como clínico, es una información que considero de utilidad. Obviamente, desde el punto de vista epidemiológico no hay dudas de su importancia.

En España, los laboratorios de Microbiología han mostrado una excelente capacidad para la detección de la producción de BLEE en *E. coli* y *Klebsiella spp.*, siendo algo inferior en *Enterobacter* debido al factor de confusión creado por la más frecuente producción por desrepresión de la betalactamasa cromosómica AmpC. En general, debe sospecharse la producción de BLEE en toda enterobacteria con una disminución de sensibilidad a cefotaxima, ceftazidima, cefepima o aztreonam, en las cuales debe realizarse alguna de las técnicas recomendadas para el screening fenotípico de este mecanismo de resistencia (como la realización de la técnica del doble disco, aunque en la actualidad existen métodos automatizados para realizarlo). Asimismo, particularmente para estudios de cribado epidemiológico, pueden sembrarse las muestras en medios selectivos o colorimétricos. En cualquier caso, la demostración definitiva se basa en la detección por técnicas moleculares de que la bacteria en cuestión es portadora de los genes bla que codifican para la BLEE, aunque esto sólo se realiza en general para investigación o cuando se necesita una caracterización exhaustiva de la epidemiología en caso de brote, etc.

■ TRATAMIENTO

En general, los principios del tratamiento antimicrobiano de las infecciones urinarias causadas por enterobacterias productoras de BLEE son los mismos que para el resto de enterobacterias, aunque considerando las limitaciones que la resistencia origina.

En el caso de las infecciones urinarias por cepas productoras de BLEE que requieren tratamiento intravenoso, las opciones disponibles son limitadas (Tabla III). En general, y dado que son uniformemente activas (salvo que la bacteria produzca otro mecanismo de resistencia) y a que en distintos estudios observacionales siempre se

han asociado con mayores tasas de curación y menor mortalidad, las carbapenemas son consideradas los fármacos de elección. En cuanto al tratamiento empírico, parece razonable indicarlás sólo en los pacientes con mayor gravedad y con factores de riesgo. Es razonable usar ertapenem en pacientes sin riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*, puesto que este fármaco no causa impacto ecológico sobre esta bacteria ni sobre *A. baumannii*, al carecer de actividad frente a ellas. Sin embargo, cuando sea necesario cubrir estas otras bacterias se preferirá lógicamente imipenem, meropenem o doripenem.

Las alternativas a las carbapenemas para el tratamiento empírico son limitadas. Tigeciclina no es un fármaco útil para las sepsis urinarias por las bajas concentraciones que alcanza en orina; colistina no es un fármaco de primera línea, por lo que se reserva para circunstancias específicas. Finalmente, existen dos opciones a valorar en base a la actividad *in vitro* mostrada en la tabla I: piperacilina-tazobactam y amikacina.

Piperacilina-tazobactam es una opción a valorar en centros con baja resistencia a este fármaco. Se trata de un fármaco que sufre efecto inóculo (la CIM *in vitro* es mucho más elevada con inóculos altos de bacterias) y cuya eficacia en modelos animales se ha mostrado muy dependiente de la dosis usada. Sin embargo, un estudio observacional que recientemente tuvimos la ocasión de realizar ofreció datos indicativos de que la mortalidad de los pacientes tratados con este fármaco (y también con amoxicilina-clavulánico) en comparación con las carbapenemas no era distinta, siempre que la cepa fuera sensible y se usaran dosis convenientemente altas (4 gramos cada 6 horas; probablemente sería similar si se usaran 4 gramos cada 8 horas en perfusión de 3-4 horas). En cualquier caso, la actividad frente a *P. aeruginosa* de este fármaco es algo a considerar, por lo que podría reservarse para situaciones en las que la cober-

TABLA III.

Opciones terapéuticas para infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE

Síndrome	Opciones
Pielonefritis o sepsis urinaria con indicación de tratamiento intravenoso, no nosocomial, grave y/o factores de riesgo para enterobacteria BLEE (tratamiento empírico)	<ul style="list-style-type: none"> • Ertapenem (si bajo riesgo de <i>P. aeruginosa</i>) • Imipenem, meropenem, doripenem (si riesgo de <i>P. aeruginosa</i>) • Piperacilina-tazobactam (si baja frecuencia de resistencia y riesgo de <i>P. aeruginosa</i>) • Cefotaxima, ceftazidima o cefepima + amikacina (pacientes seleccionados)
Pielonefritis o sepsis urinaria con indicación de tratamiento intravenoso, nosocomial, grave y/o factores de riesgo para enterobacteria BLEE (tratamiento empírico)	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem, meropenem o doripenem • Piperacilina-tazobactam (si baja frecuencia de resistencia). Considerar añadir amikacina • Considerar cobertura de <i>Enterococcus spp.</i> y <i>Candida</i> si procede
Pielonefritis ó sepsis urinaria con indicación de tratamiento intravenoso dirigido (alternativas a imipenem, meropenem, doripenem en caso de cepas sensibles)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam • Ciprofloxacino, levofloxacino (dosis altas; mayoría de cepas resistentes) • Ertapenem (particularmente <i>E. coli</i>; otras enterobacterias si CIM < 0,25 mg/L) • Cefotaxima, ceftazidima, cefepima si CIM \leq 1 mg/L (controvertido) • Colistina si coinfección por otro gramnegativo resistente a carbapenemas
Tratamiento secuencial (oral) de las anteriores (solo si cepas sensibles)	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacino, levofloxacino (dosis altas; mayoría de cepas resistentes) • Amoxicilina-clavulánico • Trimetoprim-sulfametoxazol
Cistitis (tratamiento oral)	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfomicina-trometamol • Alternativas: amoxicilina-clavulánico, nitrofurantoina (si sensible)

tura de ese patógeno sea necesaria. *Amikacina*, como todos los aminoglucósidos, es un fármaco a considerar en la sepsis urinaria, y probablemente puede administrarse inicialmente junto con una cefalosporina a muchos pacientes bien seleccionados, como una manera de evitar el uso excesivo de carbapenemas. Es importante recordar su nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que su suspensión una vez conocida la sensibilidad antibiótica es importante. En cuanto a fosfomicina, la experiencia por vía intravenosa de este fármaco es insuficiente para recomendarlo.

Para el tratamiento dirigido de las sepsis de origen urinario, los datos existentes apuntan a que, además de las carbapenemas, pueden usarse (en caso de cepas sensibles) amoxicilina-clavulánico, piperacilina/tazobactam o fluorquinolonas (preferiblemente a dosis altas, salvo que la

CIM sea < 0,125 mg/L). En España no tenemos disponible la temocilina, que podría ser una opción. En cuanto a las cefalosporinas para las que la CIM de la bacteria sea suficientemente baja, la cuestión es controvertida. Tanto CLSI como EUCAST aconsejan informar como sensibles las cepas con CIM \leq 1 mg/L para estos fármacos (en el caso del CLSI, la recomendación para ceftazidima es \leq 4 mg/L), en base a los datos de modelos animales y algunas series de pocos pacientes. En mi opinión, esto no tiene mucho sentido para iniciar una cefalosporina una vez conocida la CIM, pero podría considerarse mantener una cefalosporina si se indicó empíricamente, la evolución está siendo buena y la cepa resulta tener una CIM baja, manteniendo una estrecha vigilancia y optimizando la dosificación.

En cuanto al tratamiento de las cistitis, fosfomicina es probablemente el fármaco de elección, aunque en un estudio reciente las tasas de erradicación microbiológica (70%) son algo inferiores en comparación con la eficacia de este fármaco en las cistitis por *E. coli* no productor de BLEE; tanto este como amoxicilina-clavulánico han mostrado buenos resultados en estudios observacionales no controlados. Nitrofurantoína es frecuentemente activa y sería otra opción.

CONCLUSIONES

La frecuencia con que están ocurriendo infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE es ya significativamente elevada como para considerarlas en determinados pacientes. Aún parece posible determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir infección por estos microorganismos. Las alternativas terapéuticas son limitadas, siendo las carbapenemas los fármacos de elección para las infecciones invasivas. Sin embargo, la individualización de las pautas terapéuticas con otras alternativas existentes permitiría diversificar los antibióticos utilizados. En el caso de las cistitis, la fosfomicina parece el fármaco de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect*. 2012;64:478-83.
2. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*. 2012; 66:891-896.
3. Chung HC, Lai CH, Lin JN, et al. Bacteremia caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type ST131 and non-ST131 clones: comparison of demographic data, clinical features, and mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:618-622.
4. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2173-2177.
5. Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, et al. Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: second nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2840-2845.
6. Gündo du A, Long YB, Katouli M. Prevalence and pathogenesis of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (en prensa).
7. Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, Hawser S. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:62-67.
8. Lavilla S, González-López JJ, Miró E, et al. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria: the food-borne outbreak lesson. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1244-1251.
9. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56: 2888-2893.
10. Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:552-560.
11. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for the treatment of urinary tract infections due to multi-drug resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* (en prensa).

12. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18: 657-686.
13. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159-166.
14. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing-*Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008;166:1897-1902.
15. Rodríguez-Baño J, Mingorance J, Fernández-Romero N, Serrano L, López-Cerero L, Pascual A; the ESBL-REIPI group. Virulence profiles of bacteremic extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: association with epidemiological and clinical features. *PLoS One.* 2012;7:e44238.
16. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual A, the Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012;54: 167-174.
17. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Expert Rev Anti Infect Therapy.* 2008; 6:671-683.
18. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1-14.
19. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bintin MJ, et al. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67: 1311-1320.
20. Ruiz de Alegria C, Rodríguez-Baño J, et al. *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: microbiological and clinical features. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1134-1146.
21. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:913-920.
22. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* (en prensa).
23. van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* (en prensa).
24. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* (en prensa).
25. Wu UI, Chen WC, Yang CS, Wang JL, Hu FC, Chang SC, Chen YC. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a propensity score analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e47-52.

11

PAPEL DE LA UROLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES

Joan Conejero

*Jefe Clínico de Urología. Hospital Vall Hebrón de Barcelona.
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona*

INTRODUCCIÓN

En Urología se tiene gran experiencia con las infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes relacionadas con alteraciones morfológicas congénitas tipo reflujo vesicorrenal o vejiga neurógena congénita (mielomeningocele, agenesia sacra, etc.) con la presencia de litiasis renal o con patología obstructiva del tracto urinario cuya causa más frecuente es la hipertrofia prostática. Estas grandes patologías es evidente que causan ITU de repetición, y conocemos su etiología, patogenia y su tratamiento específico en cada caso.

Pero ¿qué sucede cuando existen una serie de infecciones recurrentes y los exámenes o estudios convencionales son aparentemente normales? ¿Qué es lo primero que va a facilitar una patología infecciosa del tracto urinario? En ocasiones será difícil de saber si la causa de las ITU recurrentes ha sido primero una alteración funcional del tracto urinario o bien la anomalía inicial ha sido de tipo orgánico; es conocido que a la larga el paciente con ITU recurrente acaba padeciendo ambas alteraciones.

El enfoque de este capítulo se centrará más en las alteraciones de tipo funcional que en las de tipo orgánico, y estará basado en la experiencia del autor que durante más de 30 años ha trabajado en las ITU recurrentes relacionadas con

alteraciones urodinámicas, fundamentalmente en pacientes con patología neurológica.

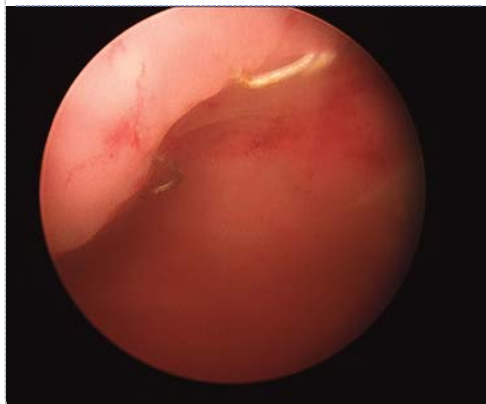
PAPEL DE LOS ESTUDIOS CONVENCIONALES

Ecografía. Es por su simplicidad, coste y ausencia de efectos secundarios, la técnica de elección inicial en un paciente con ITU recurrente que nos puede mostrar como causa de la misma la presencia de una litiasis renal, especialmente frecuente en las infecciones por *Proteus spp.* o bien la presencia de una hipertrofia prostática. Es importante que se repita la prueba tras una micción completa ya que la presencia de un residuo vesical en ausencia de patología obstructiva es la primera evidencia de que puede existir una alteración urodinámica subyacente.

Tomografía computerizada (TC). Su sensibilidad es inferior a la de la ecografía en la detección de la litiasis renal, pero puede ser útil, por ejemplo, para descartar la presencia de un absceso renal (más sensible que la eco) en una paciente que presenta una recurrencia precoz de una pielonefritis que ha sido tratada con un antibiótico adecuado durante 10-14 días. La presencia de un absceso requerirá de un tratamiento antibiótico más prolongado (4-6 sema-

Figura 1.

Cuerpo extraño intravesical después de una cirugía rectal.



nas) y en el caso de ser > 3 cm de un drenaje del mismo para lo cual serán de utilidad tanto la ecografía como la TC.

UIV. La urografía intravenosa (UIV) o pielografía ha sido antes del uroTC la exploración más extendida y familiarizada de los urólogos para detectar cambios morfológicos en la vía urinaria superior. Los hallazgos facilitados por la UIV en el caso de ITU del tramo superior estará representado por las litiasis urinarias que pueden ser radioopacas (oxalato cálcico, etc.) o radiotransparentes (ácido úrico) y puede ser con ectasia o sin ectasia. En tal caso, las infecciones urinarias serán en forma clínica de pielonefritis de repetición con compromiso del estado general del paciente. La actuación para solucionar el problema es el estudio del foco litógeno, la extracción de la litiasis o su eliminación generalmente mediante litotricia, y un estudio metabólico por parte del especialista para detectar la posible etiología de la litiasis (gota, hipercalciuria idiopática, hiperparatiroidismo, etc.) para evitar futura recidivas.

Cistouretrografía miccional seriada (CUMS). La cistouretrografía miccional seriada sigue siendo la exploración morfológica principal del tramo urinario inferior (TUI). Siempre ha de

constar de una placa pelviana simple, la micción ha de ser en las condiciones más fisiológicas posibles y se ha de realizar la determinación del residuo postmiccional. Si ello añadimos la grabación junto a un estudio urodinámico, es la exploración morfológica y funcional de la ITU más demostrativa, aunque no disponible en todos los centros.

Uretrografía retrógrada. Aunque sea una exploración antifisiológica y con riesgo de provocar una ITU, la inyección de contraste desde el meato uretral puede detectar pequeños divertículos uretrales, inflamación de glándulas parauretrales, relleno de los ácinos prostáticos, y puede orientar al origen de ITU recurrente, en pacientes muy seleccionados.

Uretrocistoscopia. Este procedimiento es de utilidad para confirmar los hallazgos de las dos exploraciones anteriores o puede ser la exploración siguiente a la ecografía, especialmente si la ITU va asociada a hematuria con coágulos, para confirmar la causa de la patología infecciosa que en ocasiones puede estar relacionada con un tumor o tuberculosis de la vejiga urinaria; no hay que olvidar que cuerpos extraños uretrovesicales espontáneos o provocados por una cirugía pelviana, reciente o no, pueden ser la causa de una ITU recurrente. No es infrecuente hallar una litiasis vesical formada a partir de un punto perforante de una cirugía previa, como se observa en la figura 1.

En resumen, frente a patología urinaria infecciosa recidivante, los estudios urológicos convencionales empezando por la ecografía son necesarios para descartar una patología orgánica subyacente.

■ ESTUDIOS FUNCIONALES: EL ESTUDIO URODINÁMICO

La fisiología urológica cuya finalidad es la continencia-micción, es compleja y el resultante

de un equilibrio de fuerzas representadas por el músculo detrusor (y eventualmente la prensa abdominal) contra el conjunto de elementos infravesicales conocidos como resistencia uretral representados anatómicamente por el cuello vesical (esfínter uretral interno) y el esfínter externo uretral.

En el individuo adulto de mediana edad, una micción normal debe tener las siguientes características: ser voluntaria, completa, satisfactoria, continuada, ocasional por la noche, y más o menos espaciada según la cantidad de ingesta de productos líquidos.

Una micción normal es el producto de unas estructuras anatómicas normales, tanto de músculos y ligamentos como de una correcta inervación.

La vejiga urinaria tiene la capacidad de llenarse progresivamente sin ser necesariamente conscientes del llenado hasta un determinado volumen a partir del cual y de una forma refleja se produce el conocido "reflejo guardián", que activa la resistencia uretral para evitar el escape de orina. Cuando el centro protuberancial "autoriza" la micción, lo primero que se produce es la relajación del esfínter externo seguido de la contracción del detrusor, iniciándose la micción. En la fase de vaciado, los esfínteres se relajan y el detrusor se contrae gracias a la coordinación autónoma y voluntaria del sistema nervioso central.

Para entender las anomalías urodinámicas, es necesario conocer someramente la inervación vesicouretral. La inervación de la vejiga procede de:

- Plexo lumboaórtico o hipogástrico, que contiene fibras nerviosas del sistema nervioso simpático.
- Plexo presacro, que contiene fibras nerviosas del sistema nervioso parasimpático cuyo núcleo está situado a nivel S2-S4 que corresponde a la altura de la 1ª vértebra lumbar.
- El detrusor está inervado por fibras simpáticas procedentes de los segmentos torácicos

inferiores y lumbares altos de la médula, que pasan por el nervio hipogástrico pero sobre todo por fibras parasimpáticas.

- El esfínter interno y el trígono también lo están por el simpático a través del nervio hipogástrico.
- El esfínter externo tiene inervación somática a través del nervio pudendo y permite interrumpir voluntariamente la micción.
- Los estímulos nerviosos sensitivos se trasladan a la médula espinal, al centro miccional de Budge, situado en las metámeras S2-S3-S4 de la médula, que gracias a la coordinación autónoma permiten la micción. Desde el centro de Budge también parten hacia el cerebro vías nerviosas que informan de la situación en que se encuentra la vejiga y que facilitarán o impedirán la micción a través de la relajación o contracción del esfínter externo. Estas vías informan al córtex cerebral del llenado vesical y la necesidad de orinar se controla mediante la inhibición del reflejo miccional hasta que el acto miccional pueda realizarse. Todo lo anterior tendrá implicaciones terapéuticas y/o yatrogénicas a través de fármacos que tienen su actividad en el sistema nervioso neurovegetativo y que reflejaremos en unas tablas.

Ahora bien, en los dos extremos de la vida ocurren cambios significativos:

- Durante la infancia, tienen lugar los progresivos procesos de maduración, sobretodo neurológicos, para alcanzar una micción normal sobre los 4-5 años, aunque el desarrollo neurofisiológico no sea completo hasta los 12 años.
- En la vejez, el propio proceso de envejecimiento general afecta la función miccional en forma de micciones más frecuentes, tanto de día como de noche, y es frecuente la imperiosidad miccional. Algunas de las causas son:
 - Alteración de la función renal (a mayor edad menos capacidad de concentración → nicturia).

- Alteración de la función vesical (disminución capacidad elástica del detrusor por sustitución de fibras elásticas por colágeno y tejido fibroso).
- Alteración de la función uretral con incidencia de patología prostática.
- Factores cerebrales (enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares).
- Efectos secundarios de tipo farmacológico.

El estudio urodinámico proviene de aplicar la mecánica de fluidos con sus fórmulas de la ecuación de Bernoulli, número de Reynolds, ... a la orina considerando la micción un flujo no laminar, sino turbulento. Su precedente más inmediato son los estudios funcionales cardiovascular en épocas preisótopos. Se trataría de monitorizar los factores/parámetros que intervienen en una micción: la presión del detrusor, la presión intraabdominal, la presión intravesical, la medición del flujo urinario y los potenciales de acción muscular del plano perineal. Los pioneros del registro simultáneo y combinado son el Prof. D. Cardús (rehabilitador catalán), el Dr. Quesada (urólogo argentino) y el Dr. Scott (urólogo norteamericano ideólogo del esfínter urinario artificial), que desde Houston preconizaron dicho estudio por los años sesenta. Usaban polígrafos de tinta hasta que fueron sustituidos por ordenadores modulares como son en la actualidad. Se trataría, por tanto, de estudiar mediante sondas especiales la fase de llenado vesical y la fase de vaciado o micción.

Por tanto, la indicación para realizar dicho estudio es cualquier trastorno del llenado vesical (incontinencia urinaria) o alteración del vaciado cuya sintomatología principal es la presencia de retención urinaria que conlleva problemas de infecciones urinarias.

El balance vesico-esfinteriano puede tener diferentes posibles alteraciones, las cuales conllevan un síndrome de incontinencia o un sín-

drome de retención urinaria que será el que condicionará los problemas de las ITU de repetición.

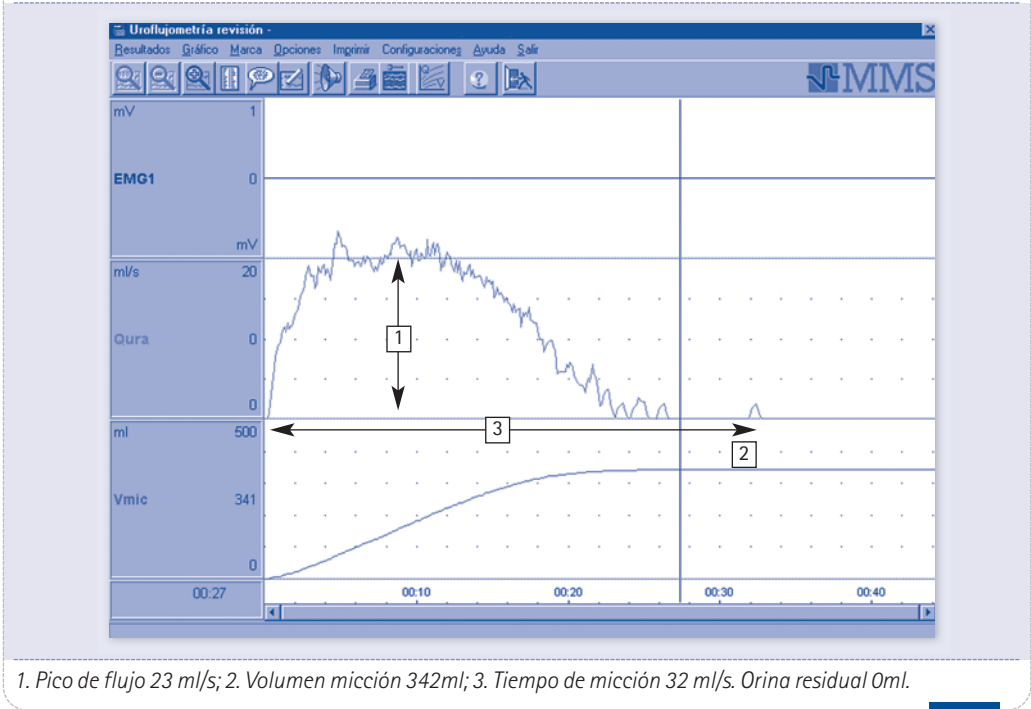
Sin embargo, el estudio urodinámico no es la primera exploración a realizar frente a problemas de ITU recidivantes. Suelen ser casos que llegan a una consulta después de pasar por diferentes especialistas con una visión parcial del problema. De mi experiencia personal aconsejaría realizar una historia clínica "sin prejuicios": repasar datos objetivos como confirmar los cultivos de orina, tipo de microorganismos, conocer los hábitos miccionales, ingesta de fármacos, e inicialmente descartar la presencia de un residuo urinario mediante ecografía o un simple sondaje en el curso de la exploración perineal. Será importante reinterrogar sobre:

- Cantidad de líquidos que toma el paciente diariamente, ya sea en forma de agua, leche, infusiones, colas, etc.
- El número de veces que va al baño a orinar, por la mañana y por la noche.
- Si se levanta por la noche a orinar (nocturia) y el número de veces.
- Si presenta dificultades al orinar, si tiene que realizar presión al orinar o bien si la dificultad al orinar varía según la posición (en la mujer intervenida del suelo pélvico puede orientar hacia un problema obstructivo postquirúrgico).
- Presencia de urgencia miccional habitual, ocasional o sólo frente a la infección.
- Frecuencia de las relaciones sexuales y presencia de flujo vaginal.
- Si tiene problemas de escapes urinarios, si precisa algún tipo de protección y cuál.
- Medicamentos que toma en la actualidad aunque parezca que no tienen relación con la patología urológica. En resumen, se trataría de rellenar el conocido "diario miccional" durante 2-3 días.

El estudio urodinámico (UROD) en sí consta de tres partes, aunque nunca es completo si no se realiza un estudio perineal, vaginal, exa-

Figura 2.

Flujometría normal.



men de los reflejos del arco sacro, calibración uretral, etc.

Flujometría

Es el registro de una micción y consiste en orinar en un aparato especial. Se realizará en privado y en las condiciones lo más habitual y normales posibles (sentadas las mujeres, de pie los hombres), para conocer la fuerza, cantidad y calidad de la micción. Es importante que el/la paciente refiera dicha micción como representativa y hacerlo constar. Es conveniente la medición del residuo urinario.

El registro obtenido ofrece unos parámetros de los cuales conocemos los patrones de normalidad siempre que obtengamos un volumen miccional superior a 150 ml. En el caso de volúmenes inferiores existen nomogramas como los de Siroky, Bristol, Gierup, etc. que permiten ajustar

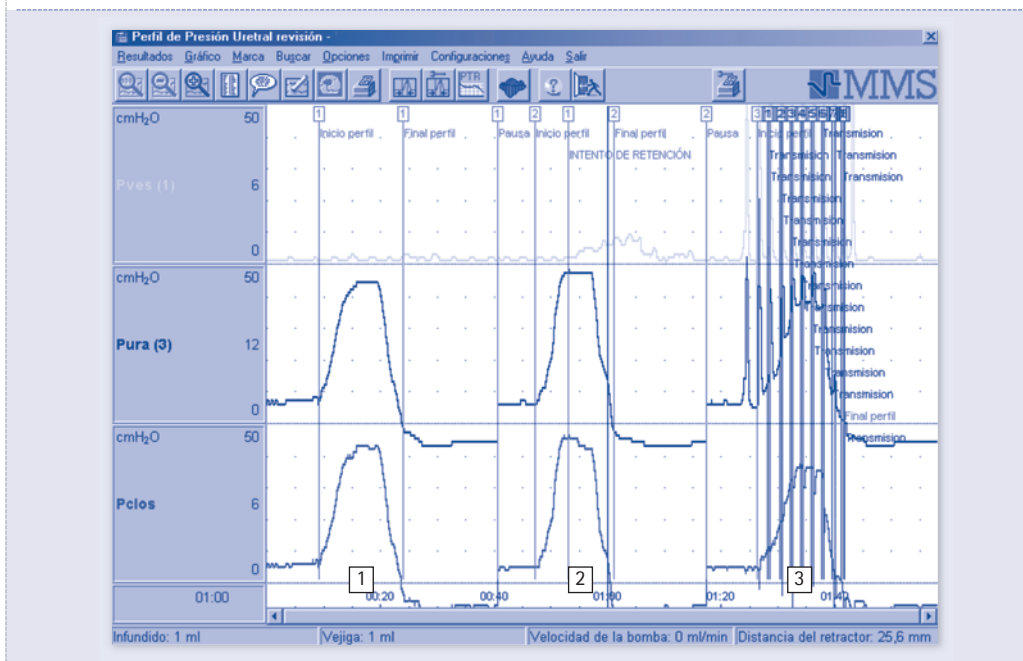
su evaluación. El parámetro más significativo es el flujo máximo ($Q_{\text{máx}}$) que debe ser superior a 15 ml/seg. Se considera patológico cuando es inferior a 10 ml/seg y la franja entre 10 y 15 ml/seg requerirá repetir la flujometría o completar la prueba mediante el estudio presión-flujo. La alteración patológica de $Q_{\text{máx}}$ tiene una sensibilidad y especificidad muy alta para diagnosticar una alteración de vaciado.

La morfología de la curva también tiene importancia. Una curva en campana suele ser la morfología de la normalidad, mientras que una curva mellada orienta a una micción con ayuda de la prensa abdominal.

La flujometría, siendo la exploración funcional más sencilla y no invasiva, tiene ciertos inconvenientes, dado que la micción no es una constante biológica, que conviene tener en cuenta: el/la paciente no acude en condiciones

Figura 3.

Perfiles uretrales femeninos normales.



1. Perfil uretral estático; 2. P. uretral al intento de retención; 3. P. uretral a la tos.

estándar, las micciones son diferentes a lo largo del día (así, los pacientes prostáticos tienen más polaquiuria por la noche y con las primeras micciones matutinas), con lo cual si hay dudas debe valorarse la exploración con detalle e incluso repetirla en mejores condiciones (Fig. 2).

Perfiles uretrales

El estudio del perfil uretral es la medición de la presión de la uretra a lo largo de su trayecto. Aunque se trate de una cavidad virtual, la presión no es la misma a lo largo de toda la uretra. Estas variaciones están representadas por las elevaciones a nivel del esfínter interno y aun mayores a nivel del esfínter externo. Este estudio fue popularizado por Edwards para el estudio de la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres, pero también tiene su utilidad en

hombres como procedimiento diagnóstico y para el seguimiento.

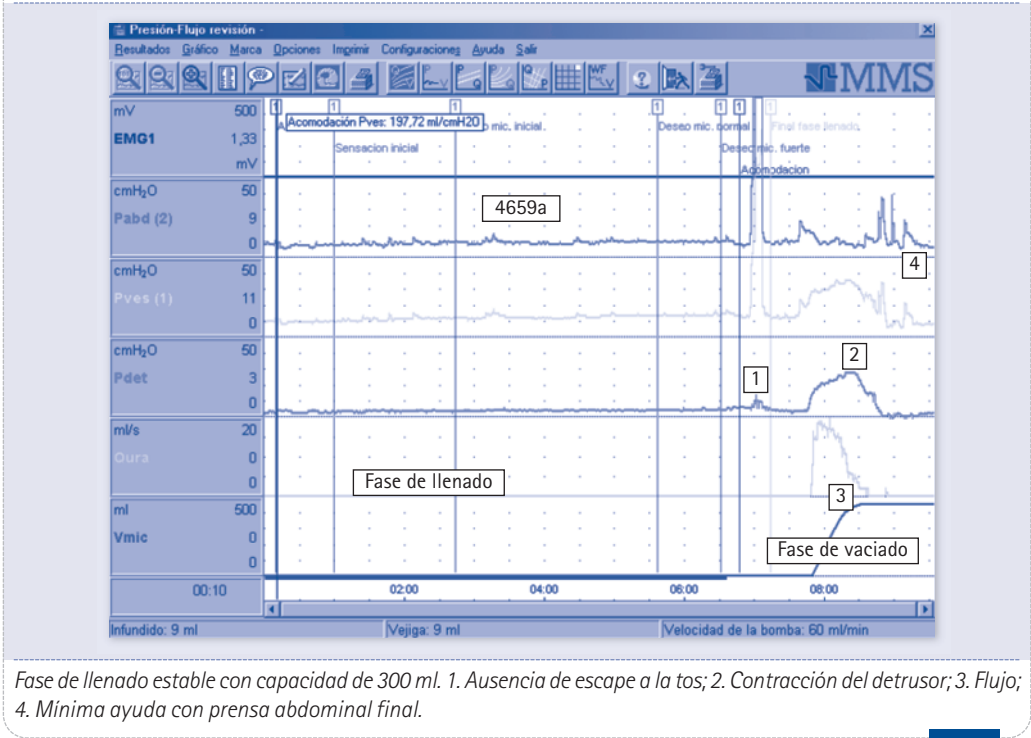
Se precisa introducir unas pequeñas sondas especiales, de calibre reducido, hasta la vejiga urinaria (5ch). En las mujeres el procedimiento es menos molesto que en los varones y aún así la molestia es tolerable. Se estudia el conducto de la uretra y lo habitual es repetirlo en varias ocasiones en circunstancias diferentes: standard, tras toser, después de intentar retener la micción, etc. (Fig. 3).

Registros presión-flujo

Es el registro gráfico de las fases miccionales: fase de llenado y fase de vaciado. Es la parte más laboriosa de la urodinámica, en que debemos llenar la vejiga urinaria con suero para ver cómo se comporta y monitorizando los factores que intervienen en el registro; el/la paciente nos irá

Figura 4.

Estudio presión-flujo normal.



Fase de llenado estable con capacidad de 300 ml. 1. Ausencia de escape a la tos; 2. Contracción del detrusor; 3. Flujo; 4. Mínima ayuda con prensa abdominal final.

comentando cuando tenga ganas de orinar, si tiene pocas o muchas, hasta tener la vejiga llena; en este momento se retiran parte de las sondas, se hace toser y al final orinar al paciente, en un recipiente especial, como en la primera parte de la prueba. También se registra la actividad abdominal con la colocación de una sonda especial en recto y en los pacientes neurológicos se practica un electromiograma (EMG) del esfínter anal externo.

Se finaliza la prueba, midiendo los reflejos perineales y la calibración uretral. En las figuras 4 y 5 se muestra un estudio presión-flujo normal y otro patológico.

Del estudio combinado anterior se establece un balance sobre la actividad vesical al llenado y al vaciado, y la actividad de la "resistencia uretral" en la fase de llenado y vaciado respectiva-

mente. Todos los patrones que condicionen "retención" como patrón obstructivo son susceptibles de padecer ITU de repetición.

En la tabla I se muestran las situaciones que producen más retención urinaria, que están representadas por aquellas patologías con pobre contracción del detrusor y aumento de la resistencia uretral (el caso típico sería la retención mal llamada aguda de orina, sería mejor llamarla retención crónica agudizada) en un paciente prostático y en menor grado el/la paciente diabético/a con afectación neurológica vegetativa de su detrusor.

Patologías neurológicas prevalentes con implicaciones sobre la micción

En este apartado realizaremos un repaso a las patologías neurológicas más prevalentes que cau-

- El seguimiento será de por vida, y a menudo requerirán de estudios urodinámicos y ecografías de repetición.

En la tabla III mostramos las posibles combinaciones que se pueden dar en el balance vesicoesfinteriano y la posible causa/s etiológica/s de la/s misma/s. Esto no significa que la situación sea siempre estable y pueda cambiar con el tiempo.

Patrones más habituales

Unos breves apuntes sobre estas patologías implicadas en las infecciones urinarias. el patrón más habitual y que se da en las primeras fases de la enfermedad de Parkinson, EM y el traumatismo craneoencefálico (TCE) es la vejiga hiperactiva (polaquiuria, urgencia, imperiosidad miccional con o sin incontinencia asociada) sin compromiso del esfínter externo; con el tiempo si existe un obstáculo infravesical asociado (p. ej., patología prostática en el varón, prolapso genital en la mujer) la "lucha" del detrusor contra el obstáculo infravesical dará lugar a una hipertrofia del detrusor, distensión y a la larga una claudicación del mismo en forma de residuo urinario por pérdida de fuerza del detrusor.

La presencia de residuo urinario es la forma evolucionada de una obstrucción. Sin embargo,

TABLA II.

Prevalencia de las patologías neurológicas más frecuentes

	Número pacientes/ 100.000 hab/año
Accidente vasculocerebral (AVC)	450-600
Traumatismo craneoencefálico (TCE)	300
Enfermedad de Parkinson (P)	150
Esclerosis múltiple (EM)	50
Lesión medular adquirida (LM)	2,2
Otros	<1

Mielomeningocele (MMC), parálisis cerebral, enfermedades minoritarias.

en fases iniciales de una patología obstructiva, puede haber obstrucción sin residuo, que sólo se podrá demostrar con el estudio funcional urodinámico.

Esclerosis múltiple

Merece mención especial por su elevada prevalencia en el paciente joven. El patrón urodinámico más habitual en hombres jóvenes es la hiperactividad neurógena del detrusor en forma de contracciones involuntarias (no inhibidas) y la ausencia de relajación del esfínter externo (disinergia vesico-esfinteriana) que representa

TABLA III.

Patologías con patrón urodinámico "predecible"

Fuerzas expulsoras (detrusor + prensa)	Alta	Normal	Baja
RU alta	IM altas	Obstrucción prostática, prolapso genital	Diabetes, IM sacra, agenesia sacra, IM alta de larga evolución, distensión vesical crónica
RU normal	AVC, Parkinson, EM, demencias	Micción normal	Diabetes Parálisis cerebral
RU baja	RTU, miastenia gravis	Incontinencia urinaria de esfuerzo	IE, agenesia sacra, SDR, cola de caballo, polineuropatías

RU: resistencia uretral; LM: lesión medular; EM: esclerosis múltiple; IE: incontinencia de esfuerzo; RTU: resección transuretral.

un obstrucción que si no es tratada causará una sobredistensión vesical con compromiso renal. Con el tiempo la enfermedad a menudo progresa y se puede añadir una patología prostática. Por lo tanto, el patrón urodinámico irá cambiando a lo largo de los años cualquiera que sea el tipo de EM, y de tal forma que a los 10 años de evolución, un 90% de las EM presentarán problemas urinarios y sexuales asociados.

Lesionados medulares (LM) congénitos

En nuestra consulta de Neurourología es frecuente la presencia de bacteriuria (el 80% de los pacientes con mielomeningocele frente al 50% si son LM adquiridos tienen urocultivos positivos). Dada la patología neurológica que presentan, que condiciona alteraciones de la sensibilidad, la ITU se presenta como única clínica por la presencia de mal olor de la orina, o bien por fiebre sin otro foco infeccioso. Dado que la patología se detecta al nacer, se debe adoptar una actitud activa desde el primer momento.

Lesionados medulares adquiridos

Hace 30 años, los LM de causa adquirida ingresaban y/o fallecían por sepsis de origen urológico. En la actualidad, la principal causa de ingreso es debido a las complicaciones asociadas a las úlceras por decúbito, porque se maneja mejor la disfunción miccional. La mayor concienciación sobre la importancia de la patología urológica y mejora de los materiales (sondas autolubricadas), el apoyo familiar, el adquirir hábitos de salud y la actitud personal de responsabilidad que trata de convertir a los pacientes en sus propios cuidadores, ha reducido la problemática urológica y las ITU recurrentes.

Cada vez hay menos pacientes portadores de sonda permanente, en los cuales es conocido que el 100% presentan bacteriuria asintomática (urocultivo positivo sin síntomas urinarios), situación que no debe tratarse ya que ello condicionará la selección de cepas resistentes. Este

será, sin embargo, el factor predisponente para el desarrollo de ITU recurrente, generalmente en forma de episodios febriles. En este colectivo la cateterización permanente se ha sustituido por la cateterización intermitente limpia que, aunque también predispone a las ITU recurrentes, cursa con unas tasas de infección inferior al sondaje permanente.

En una consulta de Neurourología, 2/3 de los pacientes que acuden a revisión presentan cultivos positivos en mayor proporción en los asociados a mielomeningocele respecto a los LM adquiridos. Cuando aparece la clínica hay que tratarlos como un infección complicada por el sustrato neurógeno que tiene.

En la parálisis cerebral se trata de pacientes que han desarrollado hábitos de micciones retardadas y es frecuente encontrarse con ITU recurrentes secundarias a distensión vesical con pobre contractibilidad del detrusor sin necesidad de haber obstrucción subyacente. La instauración de un hábito miccional adecuado a la ingesta de líquidos puede ser suficiente para prevenir las ITU recidivantes.

Diabetes

En la diabetes tipo 1 cuando se llega al diagnóstico de compromiso neurovegetativo también resulta afectada la vejiga urinaria en forma de disminución de la sensibilidad y disminución de la contracción vesical. Inconscientemente, estos pacientes suplen la dificultad del vaciamiento con un aumento de la potencia abdominal o bien con las maniobras de Credé.

Miastenia gravis

No suelen presentar infecciones urinarias por la enfermedad en sí, pero la afectación del esfínter uretral externo (estriado, somático, voluntario) significa que si el paciente es intervenido de la próstata tiene altas posibilidades de quedarse incontinente ya que le faltará el esfínter interno afectado por la prostatectomía.

Pacientes con neovejiga de intestino

Los pacientes a los cuales se les practica una neovejiga con intestino, tras una cistectomía radical, también padecen ITU recurrentes, bien asociadas a la presencia de un residuo urinario que suele solucionarse con técnicas de reeducación del vaciamiento vesical (prensa abdominal, maniobra de Crede) o mediante la práctica de sondajes intermitentes, o relacionados con la presencia de una estenosis postquirúrgica entre la unión entre la neovejiga de intestino y la uretra, la cual puede solucionarse con dilataciones o quirúrgicamente. Otro inconveniente es la presencia de las mucosidades intestinales que no responden a los cambios de pH de la orina ni suelen solucionarse con ningún tipo de tratamiento.

Cateterismo intermitente

Sir L.Gutmann instauró en la Segunda Guerra Mundial, los cateterismos intermitentes estériles (CIE) en pacientes lesionados medulares atendidos en un pequeño hospital de Stoke Mandeville (Reino Unido). El tratamiento era aplicado por los propios médicos en condiciones teóricamente estériles. Posteriormente, Lapides, en 1972 y en 1976, publica la utilidad de los cateterismos intermitentes limpios (CIL) realizados por el propio paciente de forma domiciliaria-ambulatoria. Desde entonces, la técnica se ha generalizado y perfeccionado hasta llegar a las sondas autolubricadas de un solo uso.

También se han ampliado las indicaciones. Utilizadas inicialmente en lesionados medulares y pacientes con patología congénita, se ha pasado a utilizarlos en cualquier patología que comporte un fallo del vaciado vesical de cualquier etiología, para evitar el desarrollo de insuficiencia renal y otras complicaciones como las ITU recurrentes, la litiasis urinaria y la incontinencia urinaria, facilitando ello la integración social.

La técnica consiste en la introducción de una sonda por la uretra para vaciar el residuo urina-

rio no evacuado en una micción voluntaria o involuntaria. Las indicaciones son las derivadas del síndrome de retención mostradas en las tablas.

En los varones adultos se recomienda utilizar sondas del tipo Tienmann o Nelaton acodadas de los números 12-14-16, mientras que en las mujeres se utilizan sondas más cortas (de 20 cm).

En la actualidad está demostrado que, en condiciones domiciliarias y con referencia a las tasas de infección urinaria, el cateterismo urinario intermitente limpio (CIL) no aporta ventajas respecto al cateterismo con máximas condiciones de esterilidad, y tiene un coste inferior.

La frecuencia del sondaje dependerá de la cantidad del residuo urinario y de lo que se orine espontáneamente. Es conveniente que la suma de ambos valores no supere los 500 cc para evitar una vejiga demasiado distendida. En general, se sonda de 2-3 veces al día, y se aconseja no superar los 6 sondajes diarios para evitar una dependencia casi total a los mismos; esta situación estaría indicada en aquellos pacientes que no realizan ninguna micción en 24 horas, excluyendo a los pacientes en insuficiencia renal avanzada y diuresis escasa.

Con respecto a los pacientes que mantienen micciones incompletas, suele utilizarse el siguiente esquema:

- Residuo de 100 ml (1 sondaje al día).
- Residuo de 200 ml (2 sondajes al día).
- Residuo de 300 ml (3 sondajes al día).

El objetivo es lograr la continencia, para lo cual se establecerá el ritmo en función de la frecuencia miccional/ingesta de líquidos. Si la vejiga es hiperactiva con baja acomodación o pequeña se añadirán antimuscarínicos para aumentar la capacidad vesical.

Implicaciones farmacológicas

Conviene recordar que la inervación del músculo de la vejiga es parasimpática fundamentalmente, excepto en el cuello vesical en que es

TABLA IV.

Farmacos que facilitan el almacenamiento vesical

<i>Disminuyen la contracción vesical</i>		
<i>Principio activo</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Presentaciones</i>
1. BETAADRENÉRGICOS		
Clembuterol	Ventolase	10 µg/5 ml jarabe
Salbutamol	Buto-Asma oral	2 mg comprimido
Terbutalina	Tedipulmo Terbasmin	2,5 mg comprimido 1,5 mg/5 ml jarabe 2,5 mg/ 5 mg/ 7,5 mg comprimido 1,5 mg/5 ml jarabe 0,5 mg ampolla
2. ANTICOLINÉRGICOS		
Solifenacina	Vesicare	5-10 mg comprimido
Oxibutinina	Ditropan	5 mg comprimido
Methantelina (extranjero)	Banthine	50 mg comprimido
Glicopirrolato (extranjero)	Robinul	0,2 mg/ml ampolla
Tolterodina	Detrusitol-Urotrol	2 mg comprimido
Fesoterodina	Toviaz	4-8 mg comprimido
3. RELAJANTES DEL MÚSCULO LISO		
Flavoxate	Uronid	200 mg comprimido
Hidralazina	Hydrapes Nepresol (extranjero)	25 mg/50 mg comprimido 20 mg ampolla
Diazóxido	Diazóxido	300 mg ampolla
Cloruro De Trosipio	Uraplex	20 mg por gragea
4. ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
Nifedipino	Adalat Cordilan Pertensal Nifedipino Ratiopharm	20 mg cáps. lib. retard. 30 mg/60 mg comprimido 10 mg cápsula
Flunarizina	Flerudin Flurpax Sibelium	5 mg comprimido

simpática y de predominio de terminaciones alfa. Es clásico recordar a la persona mayor, prostática, que con motivo de una bronquitis descompensada le recetaban un jarabe que contenía fármacos alfa efectores simpáticos que iba seguida de la consiguiente descompensación vesical y retención urinaria.

En ocasiones tenemos una suma de patologías que condicionan fenómenos de "retención urinaria" (p. ej., paciente diabético con hiperpla-

sia de próstata y que ha presentado un ictus); en tal caso no es infrecuente que sea tratado con medicación antihipertensiva y antidepressiva que van a favorecer una mayor retención urinaria.

Mostramos en la tabla IV los fármacos que pueden actuar como facilitadores de la retención por medio de la relajación del músculo detrusor. Entre los más usados estarían los anticolinérgicos utilizados para el tratamiento de la vejiga/detrusor hiperactivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alós JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(suppl4):3-8.
2. Andreu Domingo A, Planells Romeo I. Grupo Cooperativo Español para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. *Med Clin.* 2008;130:481-6.
3. Asensio CR, Vaqué J, Rosselló, Arribas JL. Grupo de trabajo EPINE. Etiología de las infecciones hospitalarias en España (EPINE 1990-1999). *Med Clin.* 2002;118:725-30.
4. Boudriy G, Guillé F, Manunta A. Vessie neurologique. Obstacles inhabituels a l'auto sondage : a propos de deux cas. *Pelvi Perineol.* 2011;6:115-117.
5. Buzelin JM. L'approche urodynamique est-elle toujours indispensable dans la decision thérapeutique? *Pelvi Périnéol.* 2007; 2(1):48-53.
6. Buzelin JM, Averous M. Urodynamique bas appareil urinaire. Ed. Masson 1988.
7. Conejero J. Urodinamica aplicada. ed MCR, 1987.
8. Conejero J, Cardenas J, Zamora P. Diccionario de terminos y conceptos de la micción y sus alteraciones. Barcelona 1999. Ediciones Medicas J&C ISBN 84-95182-13-0 DL B-34591-99.
9. Dyro FM. Urological management in neurological disease. *Medicine* 2003.
10. Hermieu JF. Evaluation urodynamique des résistences urétrales chez la femme. *Pelvi Perineol.* 2002;2:99-104.
11. Jiménez Cruz F, Broseta E, Gobernado M. Infección urinaria. *Actas Urol Esp.* 2002;26(7):573-573.
12. Jiménez Cruz F. Incontinencia urinaria. Conejero Sugrañes J. Fisiopatología y clasificación de la incontinencia urinaria. Monografico. *Medicina Clínica* 2003;4.
13. Romero Cullerés G, Planells Romeo I, Martínez de Salazar P, Conejero Sugrañes J. Infección urinaria en pacientes con vejiga neurógena: patrones de resistencias de los uropatógenos más frecuentes. *Actas Urol Esp.* 2012;36(8):474-481.
14. Serrano Brambila EA, Lorenzo Monterrubio JL, Wingarts Plata HF, Cedillo Lopez U, Castillo Peña J. La esfinterotomía en la obstrucción disinérgica de la uretra no neurógena. *Bol Col Mex Urol.* 1998;3:5-11.
15. Solé Balcells FJ, Rovira Rosell J, Conejero Sugrañes J. Vejiga neurógena. Manual Práctico 1974. Publicaciones Reunidas Badalona B-47.217.
17. Wise GJ, Gernstenfeld JN, Brunner N. Urinary incontinence following protatectomy in patients with myasthenia gravis. *Br J Urol.* 1982;54:369-71.

12 INFECCIÓN URINARIA EN PEDIATRÍA

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

*Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona.*

■ CONCEPTO

La infección urinaria (IU) es un problema frecuente en los lactantes y niños, con una prevalencia aproximada del 2% al 5%. Alrededor del 5-8% de niños y niñas menores de 2 años con fiebre sin una focalidad definida tienen una IU. En los primeros 4-6 meses de vida es más frecuente en varones, cuando éstos no están circuncidados como es lo habitual en Europa, con una relación niño/niña del orden de 4-5:1. A partir de los 3 años la IU es mucho más frecuente en niñas, de modo que la padecen cerca de un 5% de las escolares, con una relación niña/niño superior a 10:1.

La IU febril en los niños pequeños, sobre todo los menores de 2 años, o la que se presenta en niños con una anomalía importante de las vías urinarias, especialmente reflujo vesicoureteral (RVU) intenso, obstrucción al flujo de orina o vejiga neurógena, puede ocasionar daño renal permanente. Esta es la principal razón por la que es importante un diagnóstico preciso de la IU, un tratamiento eficaz y precoz, y hacer las investigaciones pertinentes para descubrir la presencia de alteraciones en el riñón o las vías urinarias, de modo que se puedan evitar las complicaciones y secuelas a largo plazo.

■ ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El principal agente causal de IU, tanto en niñas como en niños, es *E. coli*. La vía de infección casi siempre es ascendente, a partir de microorganismos procedentes del intestino que se encuentran en el área perineal y ascienden por la uretra hasta la vejiga. Algunas cepas de *E. coli* poseen en su superficie factores de adhesión que facilitan la unión a la mucosa vesical y el posterior desarrollo de IU. Otras bacterias de origen fecal que ocasionalmente también causan IU son *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, otros bacilos entéricos gramnegativos y enterococos.

En los primeros años de vida se dan algunas circunstancias que favorecen la contaminación perineal con flora del intestino, como son la incontinencia fecal, la exposición –a veces prolongada– a las heces en los pañales y la fimosis fisiológica. Los lactantes varones no circuncidados probablemente tienen un riesgo especial de colonización uretral y vesical debido a que la superficie interna del prepucio constituye un buen reservorio para los microorganismos. Los niños que tengan una anomalía de sus vías excretoras que provoque una obstrucción al flujo urinario o un reflujo vesicoureteral, tienen un riesgo mucho mayor de que la orina infec-

tada llegue hasta el riñón y ocasione una pielonefritis.

Numerosos estudios han demostrado que es precisamente en los primeros años de vida cuando es máximo el riesgo de que una infección del parénquima renal dé como resultado una lesión permanente del riñón con cicatrices. Y las consecuencias a medio y largo plazo del daño renal acaecido en la primera infancia pueden llegar a ser hipertensión arterial, problemas durante el embarazo e, incluso, progresión a insuficiencia renal crónica. En contra de la creencia tradicional, estudios prospectivos recientes han puesto de manifiesto que la práctica totalidad de IU del recién nacido no son de origen bacteriémico sino ascendentes. Aunque la incidencia de hemocultivos positivos es muy superior en las IU de los lactantes pequeños (10-30%) que en las de los niños mayores (1-2%), la bacteriemia es consecuencia de la pielonefritis y no su causa.

No existe acuerdo en la literatura sobre la edad hasta la que el niño tiene riesgo de desarrollar lesiones cicatriciales por una infección de orina, pero se considera que el niño < 1 año tiene un alto riesgo y probablemente el niño de > 5-7 años prácticamente no tiene ningún riesgo. Según los estudios gammagráficos, parece ser que existen muy pocas nuevas cicatrices a partir de los 2-3 años.

■ DEFINICIONES

La IU engloba un grupo heterogéneo de condiciones que lo que tienen en común es la presencia de bacterias en la orina. Puede afectar a la uretra o la vejiga (vías urinarias bajas) y a los uréteres, pelvis renal, cálices y parénquima renal (vías urinarias altas). Desde el punto de vista clínico, en algunas ocasiones es difícil establecer el diagnóstico topográfico, especialmente en los niños pequeños, ya que la sintomatología suele ser muy inespecífica.

Con un criterio amplio y atendiendo básicamente a los aspectos relevantes para la práctica clínica pediátrica, consideramos los siguientes términos y definiciones:

- **Pielonefritis aguda:** es la IU que presenta fiebre > 38,5 °C asociada a signos biológicos de inflamación, por ejemplo, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina o la velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentadas. Comporta un riesgo potencial de lesión renal con aparición de cicatrices corticales.
- **Cistitis:** es la IU localizada en la vejiga de la orina, que acostumbra a ser afebril, con presencia de síntomas miccionales y ausencia de dolor lumbar, y que no comporta riesgo de lesión del parénquima renal.
- **Uretritis:** poco frecuente en Pediatría como entidad aislada, se manifiesta también con síntomas miccionales sin fiebre y, a menudo, con eliminación de exudado tal y como se ve en adolescentes. En niños más pequeños puede formar parte, prácticamente indiferenciable por la clínica, de balanopostitis, de vulvovaginitis o de cistitis.
- **Bacteriuria asintomática:** presencia de un recuento significativo de bacterias en la orina en ausencia de signos o síntomas clínicos.

La literatura anglosajona emplea con frecuencia los conceptos de IU de riesgo o complicada, como contraposición a la IU de bajo riesgo, simple o no complicada, adjudicándoles las siguientes características:

Infecciones de riesgo o complicadas (corresponden a las IU de vías altas):

- Fiebre > 38,5° C.
- Edad < 2 años (principalmente < 6 meses).
- Mal estado general.
- Aspecto tóxico.
- Deshidratación.
- Alguno de los siguientes antecedentes (asociados o no a los anteriores criterios): recidivante, resistente a tratamientos previos o antecedente de nefrouropatía.

- Leucocitosis, cifras elevadas de los reactantes de fase aguda (PCR >30 mg/L, procalcitonina >1 ng/mL).

Infecciones de bajo riesgo o no complicadas (corresponden a las IU de vías bajas):

- Habitualmente afebriles o febriculares ($\leq 38^\circ\text{C}$).
- Edad > 2 años (principalmente en niñas).
- Síndrome miccional.
- Buen estado general.
- Hidratación correcta.
- Ausencia de antecedentes personales o familiares de nefro-uropatía significativa.
- Ausencia de antecedentes de IU de riesgo o de repetición.
- Poca o nula alteración de los reactantes de fase aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas varían en función de la edad del paciente y de la localización de la infección.

Las IU sintomáticas pueden clasificarse a grandes rasgos, como ya hemos indicado, en aquellas que afectan al parénquima renal (pielonefritis aguda), con fiebre como síntoma principal, y en las infecciones limitadas a la vejiga (cistitis), con sintomatología miccional como dato fundamental.

La distinción entre pielonefritis aguda y cistitis es muy importante, ya que la afectación renal puede significar un riesgo de alteración de la función de los riñones, lo que nos obligará a ser más activos en el tratamiento, los exámenes complementarios y el seguimiento de estos procesos, frente a aquellas infecciones limitadas al tracto inferior. No obstante, entre un 10% y un 20% de las infecciones sintomáticas no podrán catalogarse de forma clara como de vías altas o bajas, por lo que a efectos prácticos las trataremos como pielonefritis; de hecho, en los niños pequeños todas las IU acompañadas de fiebre se consideran como si fueran pielonefritis.

Clínica según la edad

Período neonatal

Como todas las infecciones del recién nacido, las manifestaciones clínicas suelen ser muy inespecíficas. La sintomatología puede oscilar desde un cuadro séptico con mal aspecto, inestabilidad térmica, irritabilidad, letargo, rechazo del alimento, distensión abdominal, vómitos, ictericia, o diversas combinaciones de estas manifestaciones, hasta un simple estancamiento ponderal, con o sin anorexia, vómitos o irritabilidad ocasional. A partir de la semana de vida se puede presentar ya como un cuadro de fiebre aislada.

Lactantes y niños menores de 2 años

Las manifestaciones clínicas son tanto más inespecíficas cuanto menor sea el niño. Fiebre, vómitos, alteración del ritmo deposicional, estancamiento ponderal, anorexia, orina maloliente, hematuria, dolor abdominal, cambio de comportamiento (irritabilidad o apatía). No es infrecuente que la única manifestación sea un síndrome febril sin foco. En este grupo de edad es muy poco frecuente la cistitis aislada.

Niños de edad escolar

Si se trata de una pielonefritis: fiebre, escalofríos, vómitos, dolor abdominal, dolor lumbar, malestar o sensibilidad dolorosa acentuada en el ángulo costovertebral.

Cuando la infección está localizada en las vías urinarias bajas: disuria, polaquiuria, micción dolorosa, urgencia miccional o retención, dolor en hipogastrio, enuresis; puede haber, como mucho, febrícula, y a veces hay hematuria franca. De todas maneras, lo que se conoce como síndrome miccional no siempre es debido a una IU bacteriana.

La sintomatología puede sugerirnos que un paciente tiene una IU, pero la confirmación diagnóstica radica en el estudio bacteriológico.

TABLA I.

Sensibilidad y especificidad de los componentes del uroanálisis solos y en combinación

Prueba	Sensibilidad % (límites)	Especificidad % (límites)
Esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitritos	53 (15-82)	98 (90-100)
Esterasa leucocitaria o nitritos	93 (90-100)	72 (58-91)
Sedimento: leucocitos	73 (32-100)	81(45-98)
Microscopio: bacterias	81 (16-99)	83 (11-100)
Esterasa leucocitaria o nitritos o leucocitos o bacterias	99,8 (99-100)	70 (60-92)

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico definitivo sólo se puede establecer mediante un cultivo de orina recogido, procesado e interpretado de forma correcta.

En los niños y niñas incontinentes la muestra para cultivo debe obtenerse a través de una punción suprapúbica o de un cateterismo vesical. El cultivo de la orina recogida en una bolsa de plástico adherida al perineo sólo es valorable si resulta negativo, pero cualquier cultivo positivo ha de repetirse con un método fiable. Por consiguiente, en los niños y niñas que vayan a ser tratados inmediatamente con antibióticos por presentar un cuadro séptico o porque exista sospecha de IU, deberá utilizarse ya de entrada la punción suprapúbica o el cateterismo vesical.

La muestra de orina deberá conservarse refrigerada a una temperatura entre 0 y 4°C si la siembra del cultivo tuviera que demorarse más de 20 minutos desde su obtención.

Pruebas de ayuda diagnóstica (Tabla I)

En espera de los resultados del urocultivo, la orina recolectada en buenas condiciones puede analizarse mediante tiras reactivas (reacciones químicas con cambio de color) y examen microscópico. Una prueba de nitritos positiva

indica que hay bacteriuria con elevada especificidad (98%) y moderada sensibilidad (50%). La prueba de la esterasa leucocitaria es bastante específica (80%) y sensible (85%) para la detección de leucocituria. El estudio microscópico de la orina también es útil para buscar leucocitos y bacterias.

El análisis combinado mediante tira reactiva y estudio microscópico permite alcanzar una sensibilidad del 99-100% (leucocituria o nutriria o bacteriuria) con una especificidad del 70-80%.

Diagnóstico definitivo (Tabla II)

Se considera una bacteriuria significativa el aislamiento de más de 10^2 UFC/mL en el cultivo de orina obtenida mediante punción suprapúbica o de más de 10^4 UFC/mL en cultivo de una muestra procedente de cateterismo vesical. Los recuentos entre 10^3 y 10^4 UFC/mL con este método de recogida pueden corresponder a una IU, pero su interpretación quedará condicionada al grado de sospecha diagnóstica, al tiempo transcurrido entre la micción previa y el momento de la cateterización, a la densidad de la orina emitida y a la rigurosidad de la recolección y procesamiento de la muestra. Si el cuadro clínico es compatible, la orina ha permanecido pocos minutos en la vejiga, está muy diluida o se han despreciado los primeros mililitros que salen por el catéter, el cultivo se considera positivo.

TABLA II.

Sensibilidad y especificidad de los componentes del uroanálisis solos y en combinación

Método recogida orina	Recuento colonias	Probabilidad de infección
Punción suprapúbica	> 100 UFC/mL	Muy probable (>99%)
Cateterismo vesical	> 50.000 UFC/ml > 10.000 UFC/ml 1.000-10.000 UFC/ml < 1.000 UFC/ml	Muy probable (95%) Probable Posible Improbable
Micción voluntaria		
Niño	> 10.000 UFC/mL < 10.000 UFC/mL	Probable Improbable
Niña	> 100.000 UFC/mL 10.000-100.000 UFC/mL < 10.000 UFC/mL	Probable (80%) Posible Improbable

Las muestras de orina recogidas en una "bolsa estéril" son inadecuadas para cultivo y no han de utilizarse para establecer el diagnóstico de IU.

En los niños y niñas continentales se debe recoger la muestra de la porción media de una micción voluntaria espontánea, tras retraer el prepucio en los varones y mantener separados los labios vulvares en las mujeres. En estas condiciones, en los varones se consideran significativos recuentos superiores a 10^4 UFC/mL y en las niñas recuentos a partir de 10^5 UFC/mL.

■ TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE INGRESO (Tabla III)

En el período neonatal y hasta los 3 meses de edad, se considera que cualquier IU puede afectar al riñón e, incluso, evolucionar a una sepsis, por lo que, tras extraer muestras para cultivo de sangre y orina (y se realizará punción lumbar si existiese cuadro de sepsis), se instaurará tratamiento siempre por vía parenteral y con dos antibióticos para asegurar una adecuada cobertura antibiótica. La mejor

opción terapéutica es asociar ampicilina con un aminoglucósido (habitualmente gentamicina) o con cefotaxima, a las dosis recomendadas para la sepsis neonatal. Cuando se ha comprobado la resolución de las manifestaciones clínicas, se conoce el patrón de susceptibilidad a antimicrobianos del agente causal y se ha descartado la existencia de una obstrucción significativa al flujo urinario (por lo general, hacia el 3^o-4^o día) se pueden sustituir los antibióticos iniciales por un antibiótico apropiado por vía oral (amoxicilina, cotrimoxazol, cefadroxilo o cefixima) hasta completar 10-14 días de tratamiento.

En el niño o niña de más de 3 meses con una IU febril y aspecto tóxico es conveniente iniciar el tratamiento por vía parenteral con un aminoglucósido como la gentamicina, o con una cefalosporina como la cefotaxima. Una vez mejorada la sintomatología (afebril, buena tolerancia oral) y conocido el resultado del urocultivo y el antibiograma, se continúa el tratamiento por vía oral hasta completar 10-14 días.

En pacientes de más de 3 meses con IU febril pero sin afectación del estado general se puede dar el tratamiento por vía oral ya desde el comienzo; aunque existen diversas

TABLA III.

Posibles opciones de tratamiento antibiótico empírico inicial de las pielonefritis según la edad del niño

A) LACTANTE < 3 MESES

- De elección:
 - Ampicilina (100 mg/kg/d, cada 6 h)+Gentamicina (4-6 mg/kg/d, cada 24 h)
- Alternativa:
 - Ampicilina + Cefotaxima (150 mg/kg/d)

Passar a vía oral en cuanto se compruebe una buena respuesta clínica y la ausencia de obstrucción al flujo urinario, y se conozca el patrón de sensibilidad antibiótica del microorganismo causal (habitualmente al cabo de 3-5 días)

Duración total: 10-14 días

B) > 3 MESES CON AFECTACIÓN MODERADA/GRAVE

- De elección:
 - Gentamicina IV (o IM): 5-6 mg/kg/d, cada 24 h
- Alternativas:
 - Cefotaxima IV: 150 mg/kg/d, cada 6-8 h
 - Ceftriaxona IV o IM: 50-75 mg/kg/d, cada 12-24 h
 - Cefuroxima IV 150 mg/kg/d, cada 8 h

Passar a vía oral cuando se compruebe una buena respuesta clínica, con las pautas de antibióticos del apartado c) o según antibiograma cuando se conoce el patrón de sensibilidad del microorganismo causal (habitualmente al cabo de 1-3 días)

Duración total: 10-14 días

C) > 3 MESES CON AFECTACIÓN LEVE (O MODERADA EN >12 MESES)

- De elección:
 - Cefixima: 8-10 mg/kg/d, cada 12 h
- Alternativas:
 - Cefuroxima axetilo: 30 mg/kg/d, cada 8-12 h

Cuando se dispone de los resultados de las pruebas de susceptibilidad antibiótica, se puede continuar con la misma pauta o cambiarla por otros antibióticos de espectro más reducido como cotrimoxazol o cefadroxilo

Duración total: 7-10 días

alternativas válidas (cefalosporinas orales, amoxicilina-ácido clavulánico, cotrimoxazol), en nuestro medio probablemente la mejor opción terapéutica empírica inicial es la cefixima. La antibioticoterapia se mantendrá durante 7 a 10 días. Las IU con características claras de cistitis (pacientes mayores de 1 o 2 años, habitualmente niñas, con síntomas miccionales y sin fiebre) son tributarias de pautas cortas de tratamiento (3 a 5 días) por vía oral.

TABLA IV.

Posibles estudios de imagen iniciales tras una primera IU

- En todos los niños y niñas < 4 años con sospecha de PNA* y criterios de alto riesgo**:
 - Ecografía renovesical (ECO) en las primeras 2-4 semanas
 - Gammagrafía renal (DMSA) a los 6 meses
 - Si ECO o DMSA alterados:
 - Cistografía si ECO sugerente de reflujo vesicoureteral (RVU)
 - Renograma isotópico si ECO sugerente de estenosis pieloureteral u otra obstrucción al flujo urinario
- Niños < 1 año con IU sin criterios de PNA* y niños de entre 1 y 4 años con sospecha de PNA pero sin criterios de alto riesgo:
 - ECO renovesical
 - Otros estudios en función del resultado:
 - Si ECO sugiere RVU: valorar cistografía
 - Si ECO sugiere estenosis pieloureteral u otra obstrucción al flujo urinario: renograma isotópico
 - Si alteración del tamaño o el contorno renal: valorar DMSA
- En > 4 años con sospecha de PNA*:
 - ECO renovesical
 - Si se sospecha PNA previa a los 4 años: renograma isotópico con cistografía indirecta
 - Otras exploraciones en función del resultado de las anteriores

*Criterios de PNA: al menos un criterio clínico + 1 criterio analítico. A) Criterios clínicos: fiebre > 38,5°C; dolor lumbar; afectación del estado general. B) Criterios analíticos: PCR > 20 mg/L; PCT > 1 ng/mL

**Criterios de alto riesgo de uropatía: infecciones recurrentes; signos de uropatía (chorro miccional anómalo, riñón palpable, etc.); microorganismo inusual; mala respuesta clínica a pesar de tratamiento correcto (fiebre > 48 h); alteración de la vía urinaria en ecografías prenatales; presentación clínica inhabitual (p. ej. varón > 1 año); bacteriemia; sepsis.

■ CONTROL EVOLUTIVO Y ESTUDIOS DE IMAGEN (Tabla IV)

Un niño o niña que haya sido diagnosticado de IU debe ser controlado por un pediatra, debido al riesgo de recidiva en los meses siguientes, a la posible existencia de alteraciones estructurales o funcionales en el sistema nefrourológico y a la posibilidad de secuelas.

Las pruebas de imagen han de realizarse de acuerdo con las consecuencias que se derivarán

del resultado que aporten. Puesto que actualmente se acepta que el reflujo vesicoureteral no suele ser tributario de tratamiento quirúrgico y que la profilaxis antibiótica no está indicada cuando es de intensidad leve o moderada, ha disminuido considerablemente el interés de realizar cistografías sistemáticamente en los niños y niñas con IU. Por otra parte, la gammagrafía renal pocas veces aporta información que modifique la actuación en la práctica clínica. En consecuencia, en la mayoría de ocasiones no se requieren –y es preferible evitar– pruebas invasivas o que ocasionan irradiación, y con una ecografía renovesical será suficiente para descartar uropatía.

En ausencia de un consenso con suficiente base científica sobre qué estudios de imagen y cuándo deben llevarse a cabo en niños y niñas de diferentes edades con su primera IU, en la tabla IV se expone una propuesta de actuación que recoge las tendencias mayoritarias en estos momentos.

■ PROFILAXIS

Medidas higiénicas

Hay una serie de medidas generales, válidas para toda la población infantil, que contribuyen a reducir la probabilidad de sufrir una IU, sea inicial o recurrente:

- Limpieza perineal correcta, sobre todo en las niñas de edad escolar.
- Micciones frecuentes, de especial importancia en niñas con tendencia a retener muchas horas la orina en la vejiga.
- Vaciar la vejiga completamente en cada micción (doble micción), que, junto a la medida precedente, es esencial en las personas afectadas de disineria vesical.
- Evitar, y corregir si está presente, el estreñimiento crónico, que suele acompañar a la disineria vesical ("trastorno del suelo de la

pelvis") y que por compresión de la vía excretora, por la encopresis o por otros motivos no bien aclarados favorece el desarrollo de IU.

- Utilizar preferentemente la ducha sobre el baño para la higiene personal diaria y, sobre todo, evitar estancias prolongadas en la bañera con agua jabonosa.
- Diagnosticar y tratar adecuadamente las vulvitis irritativas y las oxiuriasis.

Además, en algunos casos puede ser útil favorecer el efecto de lavado vesical con una ingestión abundante de agua.

Desde hace dos décadas se sabe que la circuncisión reduce notablemente el riesgo de IU en los varones durante los primeros 4-6 meses de vida. Pero, a grandes números, para prevenir la bacteriuria de un lactante, se debería circuncidar a 50-100 recién nacidos. Las IU en los lactantes varones no circuncidados casi siempre ocurren en niños con una fimosis muy cerrada, que además de impedir la higiene balanoprepucial puede llegar a provocar una obstrucción significativa del flujo urinario. En tales casos hay que considerar la posible indicación de la postectomía.

Quimioprofilaxis

Actualmente existen serias dudas sobre la eficacia de una práctica aparentemente consolidada desde hace años. Hasta ahora, se había considerado conveniente utilizar quimioprofilaxis en los niños con:

- Reflujo vesicoureteral moderado o intenso, hasta que se resuelve o el paciente alcanza una edad de bajo riesgo de lesión renal (hacia los 3-5 años).
- Uropatía obstructiva, hasta que se soluciona la obstrucción urinaria significativa de forma espontánea o quirúrgica.
- Infecciones urinarias recidivantes (tres o más en un año) aunque no tengan ninguna uropatía.
- Hasta practicar los estudios de imagen después de la primera infección de orina.

En la actualidad, aunque aún se mantienen las mismas indicaciones, se considera necesario reevaluarlas. En concreto, no hay pruebas convincentes ("evidencias") que demuestren la superioridad de la quimioprofilaxis continuada frente al tratamiento precoz y eficaz de las recidivas (si se producen) en los casos de RVU. En cualquier caso, la profilaxis antibiótica se puede suspender sin problemas aunque persista el RVU, en la mayoría de los casos, a partir de los 3-5 años de edad (e incluso antes en varones), ya que la prevalencia real de IU recidivantes es pequeña y prácticamente no hay riesgo de lesión renal si las pielonefritis se diagnostican y tratan de forma rápida y eficaz.

Y también es dudosa la utilidad de darla "hasta practicar los estudios de imagen", ya que la recomendación se estableció para evitar recaídas o reinfecciones precoces –que hoy en día son excepcionales–, las cuales contraindicarían una cistografía –que muchas veces no se hará, de acuerdo con lo expuesto anteriormente.

Si se decide llevar a cabo la profilaxis, los antibióticos más idóneos son:

- Cotrimoxazol (1 mg/kg del componente trimetoprim cada 24 horas).
- Trimetoprim (1-2 mg/kg cada 24 horas).
- Nitrofurantoína (1-2 mg/kg cada 24 horas).
- En los menores de 6-8 semanas se utilizan, de forma transitoria, amoxicilina o cefadroxilo.

Todos ellos se administran en una dosis única diaria, preferiblemente nocturna, aunque esto es intrascendente en los lactantes y niños pequeños incontinentes (el objetivo de la dosis nocturna es que el antibiótico permanezca en la vejiga durante las muchas horas de sueño sin micciones).

La nitrofurantoína presenta problemas, a veces importantes, de tolerancia y aceptación, tanto por su mal sabor como por sus efectos adversos digestivos. Por eso es conveniente administrarlo con comida o bebida que oculte su sabor y facilite su tolerabilidad, y en algunos

casos resulta útil, para favorecer su toma, darla coincidiendo con alguna otra comida del día distinta de la cena.

El uso habitual de antibióticos de más amplio espectro y de fuerte impacto sobre la flora fecal, como es el caso de los betalactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico; cualquier cefalosporina, aunque peor cuanto de mayor generación), es totalmente incorrecto. De hecho, en vez de un beneficio –que nunca se ha demostrado– suponen un mayor riesgo teórico de IU, incluidas pielonefritis, y de infecciones respiratorias ocasionadas por bacterias multirresistentes.

Está indicada, así mismo, la profilaxis con antibióticos cuando se vaya a realizar una cistografía directa (con sondaje vesical) en un niño que, por el motivo que sea, no esté recibiendo quimioprofilaxis en ese momento. En este caso suele ser suficiente una sola dosis dada aproximadamente 1 hora antes de la prueba; si se considera que el paciente tiene un riesgo muy alto de infección yatrogénica (por ejemplo, uropatía obstructiva, RVU intenso, manipulación intempestiva o difícil), estará indicado prolongar la profilaxis a una o dos dosis más, o según el criterio del médico. Para esta profilaxis tan breve y relacionada con la instrumentación, tanto puede darse trimetoprim-sulfametoxazol como un antibiótico de más espectro, como, por ejemplo, amoxicilina-ácido clavulánico.

Otras medidas preventivas

El zumo o jarabe de arándanos podría ser eficaz para prevenir cistitis en pacientes pediátricos debido a que contiene proantrocianidina, sustancia que posee cierta actividad antibacteriana. Los pocos estudios realizados hasta ahora, sobre todo en niñas sin uropatía de base, aún no han definido la relación coste/eficacia de este tratamiento, cuyo principal beneficio potencial sería constituir una alternativa al uso de antibióticos para la prevención de infecciones urinarias de vías bajas en niñas susceptibles a las recurrencias.

RESUMEN

La infección urinaria es un problema frecuente en lactantes y niños, y está ocasionada por microorganismos de la flora fecal, principalmente *E. coli*, por vía ascendente.

En niños pequeños es importante el diagnóstico y tratamiento adecuados, así como documentar la integridad de la vía urinaria para evitar complicaciones y secuelas.

Deben hospitalizarse e iniciar tratamiento empírico parenteral los lactantes menores de 3 meses, y los niños mayores de 3 meses que presentan aspecto tóxico o criterios de infección urinaria complicada (como uropatía conocida).

Las exploraciones complementarias a realizar tras una infección urinaria dependerán de la edad del paciente y de los síntomas que ha presentado (infección complicada o no complicada).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128:595-610.
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128: e749-e770.
3. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. *J Urol*. 2012;188: 1584-1587.
4. Austin J. DMSA renal scans and the top-down approach to urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:476-477.
5. Evans JHC. Investigation of urinary tract infection in children. *Curr Pediatr*. 2006;16:2458-253.
6. Gordon I. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003;348:1813.
7. Hellerstein S. Acute urinary tract infection: evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:134-138.
8. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 2007;335:386-392.
9. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365:239-250.
10. Newman TB. The New American Academy of Pediatrics Urinary Tract Infection Guideline. *Pediatrics*. 2011;128: 572-575.
11. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:438-442.
12. Salo J, Ikkäheimo R, Tapaiaainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections: a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2010;128:840-847.
13. Salo, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:340-346.
14. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, Hoberman A, Wald ER. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*. 2007;298:2895-2904.

