

Información
de la resistencia a antibióticos
de los microorganismos en las
infecciones urinarias
extra-hospitalarias



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Guía del tratamiento empírico de la infección urinaria no complicada en el ámbito extrahospitalario

Información basada en los datos de los urocultivos procesados desde enero de 2006 a enero de 2007
en el Servicio de Microbiología del Hospital Donostia

INFECCIÓN URINARIA

La infección urinaria no complicada es una de las causas más frecuentes de consulta en la atención extrahospitalaria. Afecta a individuos sin anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario. Se produce principalmente en mujeres y el microorganismo implicado con mayor frecuencia es *Escherichia coli*.

El tratamiento de la infección urinaria conviene iniciarse nada más tener el diagnóstico clínico para aliviar los síntomas lo antes posible. Por ello, la elección del antibiótico debe hacerse empíricamente. En consecuencia, es preciso conocer, entre otros factores, el patrón local de la resistencia de los microorganismos más frecuentemente involucrados.

AGENTES CAUSALES

En el Servicio de Microbiología del Laboratorio Unificado Donostia durante el año 2006 se procesaron 37.000 urocultivos procedentes de atención extrahospitalaria. De ellos, un 20% aproximadamente resultaron positivos. *E. coli* fue la causa del 65-70% de los positivos, seguido

en frecuencia por *Proteus mirabilis* (resistente a nitrofurantoina, pero con comportamiento frente a los otros antimicrobianos semejante a *E. coli*), *Klebsiella* y *Enterococcus* y en menor frecuencia, *Staphylococcus saprophyticus* (segundo patógeno más frecuente en mujeres jóvenes). *Staphylococcus saprophyticus* es muy sensible a trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina o amoxicilina-clavulánico, aunque hay algunas cepas (<5% en nuestro medio), que pueden ser resistentes a todos los betalactámicos [mecA+]. Fosfomicina es poco o nada activa frente a *Staphylococcus saprophyticus*.

SUSCEPTIBILIDAD A *E. COLI*

Como hemos indicado, *E. coli* es el principal uropatógeno y, por ello, las recomendaciones del tratamiento de la infección urinaria no complicada, en la práctica, se basan en las tasas de resistencia de este microorganismo.

▶ **AMPICILINA/AMOXICILINA**

Resistencia mayor al 50% en todos los grupos de edad.

Todas las cepas resistentes a AMPICILINA también lo son a AMOXICILINA. Su alta resistencia la hace totalmente inadecuadas como tratamiento empírico, aunque son adecuadas si se dispone de cultivo y antibiograma que muestre que es sensible.

▶ **AMOXICILINA-CLAVULÁNICO**

La resistencia global para los menores de 65 años oscila entre un 2,5% (niños) y un 5% (mujeres jóvenes). En mayores de 65 años la resistencia es del 12 al 15%.

Amoxicilina-clavulánico continúa siendo un tratamiento adecuado para utilizar empíricamente en mujeres jóvenes, ya que además de ser activo frente a *E. coli*, también lo es frente a *Enterococcus*, *S. saprophyticus*, *Proteus*, *Klebsiella*,... En estas mujeres jóvenes con cistitis no complicadas, las pautas de tres días de tratamiento son suficientes, a pesar de que las de 5 días han mostrado ser algo superiores (prolongar el tratamiento a 7 ó más días no ha mostrado superioridad).

▶ **CEFUROXIMA y otras CEFALOSPORINAS**

Las cefalosporinas de primera y segunda generación son algo menos activas que las de tercera generación frente a microorganismos Gram (-). No obstante, el uso de las de tercera debe reservarse para casos especiales debido a su mayor presión en la selección de resistencias antibióticas. Entre las resistencias antimicrobianas, es especialmente preocupante el aumento de *E. coli* y *Klebsiella* productores de beta-lactamasas de espectro extendido (que también afecta a cefalosporinas de tercera generación). Actualmente, las resistencias de *E. coli* de origen urinario a cefalosporinas de primera y segunda generación (cefalexina, cefradina, cefadroxilo, cefuroxima...) en nuestro medio no son altas (menos del 2% en niños, 4,5% en mujeres jóvenes y 12% en mayores de 65 años). Por el mayor peligro de seleccionar resistencias, y por no ser eficaces frente a *Enterococcus*, no son buenas candidatas para ser aconsejadas como tratamiento de primera elección.

▶ **FOSFOMICINA TROMETAMOL**

La resistencia de *E. coli* a fosfomicina trometamol es menor del 2%, aunque su actividad frente a otros patógenos urinarios es menor. No es eficaz frente a *Staphylococcus saprophyticus* (segundo patógeno en frecuencia de aparición en infección urinaria en mujeres jóvenes). En las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas (cistitis y uretritis no gonocócica) está indicada en una sola dosis. Esta comodidad de administración y su amplio espectro la convierten en candidata ideal para ser utilizada en pauta corta de una sola dosis.

▶ **TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (COTRIMOXAZOL)**

Los porcentajes de resistencia son muy altos (hasta del 33% en mayores de 65 años) e incluso los más bajos, que corresponden a infecciones no complicadas de mujeres jóvenes, superan el 20%.

Totalmente inadecuado como tratamiento empírico en nuestro medio. Tratamiento muy adecuado si se dispone de un antibiograma donde muestre sensibilidad.

▶ **QUINOLONAS** (AC. PIPEMÍDICO, NORFLOXACINO, OFLOXACINO, CIPROFLOXACINO, LEVOFLOXACINO)

Las quinolonas son agentes muy eficaces para erradicar los microorganismos del tracto urina-

rio cuando éstos son sensibles. A igualdad de sensibilidad son más eficaces que los beta-lactámicos, siendo muy adecuados en pauta corta de 3 días. La gran utilización de las quinolonas en los últimos años ha favorecido el desarrollo de resistencias. La resistencia al ÁCIDO PIPEMÍDICO llega globalmente (exceptuando la población infantil, aquí no considerada) al 32,5% (uno de cada tres *E. coli*) variando entre el 20% en mujeres jóvenes y más del 40% en ancianos de ambos sexos. Este elevado porcentaje de resistencia lo invalida como candidato al tratamiento empírico.

La resistencia a NORFLOXACINO coincide con la de CIPROFLOXACINO y oscila entre un 11% en mujeres jóvenes y un 37% en varones ancianos. Su utilización en mujeres jóvenes con cistitis no complicada irá seguida de un alto porcentaje de erradicación bacteriológica. No obstante, un elevado porcentaje de estos *E. coli* aparentemente sensibles a ciprofloxacino aunque resistentes al ac. pipemídico, presentan mutaciones que favorecen el desarrollo de resistencia de alto nivel que afectará tanto a ciprofloxacino como al resto de las quinolonas. Debido al riesgo de que cepas sensibles a ciprofloxacino, pero resistentes a ácido pipemídico, se hagan resistentes a ciprofloxacino, no es aconsejable utilizar norfloxacino o ciprofloxacino en estos casos si disponemos de otras alternativas. El mayor beneficio teórico de ciprofloxacino en varones (concentración prostática) se ve contrarrestado por un mayor porcentaje de resistencias, probablemente por un mayor uso. Se recomienda guiarse por el cultivo y antibiograma. La resistencia a quinolonas de otros patógenos urinarios es baja, salvo en *Enterococcus*. LEVOFLOXACINO en infecciones urinarias no aporta ninguna ventaja sobre norfloxacino o ciprofloxacino, por lo que no aconsejamos su utilización en este tipo de infecciones.

NITROFURANTOÍNA

Es un antiséptico urinario que presenta buena actividad frente a un amplio número de patógenos urinarios sean cocos Gram positivos o bacilos Gram negativos. La resistencia de *E. coli* aislado de mujeres jóvenes y mujeres mayores de 65 años es de 3,5% y 7% respectivamente, y es muy infrecuente que se desarrollen resistencias durante el tratamiento. *Proteus mirabilis* (segundo patógeno aislado en infecciones de orina) es sistemáticamente resistente a nitrofurantoina. Nitrofurantoina podría considerarse de elección basándonos en los datos de sensibilidades. Sin embargo, debido a su difícil cumplimiento terapéutico (cuatro veces al día durante 7 ó más días), su uso no es aconsejado más que ocasiones especiales. No obstante, es muy útil en la prevención de las recurrencias, ya que puede utilizarse en dosis bajas, durante periodos muy prolongados, sin aparición de resistencias.

Tabla: Resistencia antibiótica (%) de *E. coli* en Gipuzkoa en 2006.

ANTIBIÓTICOS	RESISTENCIAS A <i>E. COLI</i>
Ampicilina/Amoxicilina	> 50%
Amoxicilina-clavulánico	Niños: 2,5%. Mujeres jóvenes: 5% Mayores de 65 años: 12 - 15%
Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación (Cefadroxilo, cefalexina, cefradina, cefuroxima...)	Niños: < 2% Mujeres jóvenes: 4,5% Mayores de 65 años: 12%
Fosfomicina trometamol	< 2 %
Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)	Mujeres jóvenes: > 20% Mayores de 65 años: 33%
Quinolonas: Ac. Pipemídico	Mujeres jóvenes: 20% Mayores de 65 años: > 40%
Norfloxacinó y ciprofloxacino	Mujeres jóvenes: 11% Varones mayores de 65 años: 37%
Nitrofurantoina	Mujeres jóvenes: 3,5% Mujeres mayores de 65 años: 7%

PAUTAS DE TRATAMIENTO

► POR EDAD Y SEXO

Debido a las diferencias en cuanto a sensibilidad antimicrobiana, etiología de la infección y respuesta terapéutica previsible, hemos agrupado a los pacientes en las siguientes categorías:

- **Niños.** Aunque frecuentemente se dice que no hay suficiente experiencia para poder aconsejar la pauta corta de tratamiento en los niños, la evidencia existente hasta la fecha

es favorable a la pauta corta de 3 días de tratamiento para la infección no complicada, frente a los más habituales 7-14 días. La pauta corta conjuga una menor presión antibiótica para el desarrollo de resistencia y una mejor tolerancia y seguimiento.

- **Mujeres jóvenes.** Es la población mayoritaria con cistitis no complicada susceptible de tratamiento antibiótico con pauta corta (dosis única o pauta de 3 ó 5 días). Las pautas más largas (7 ó más días) no ofrecen un beneficio terapéutico añadido que justifique sus inconvenientes (más efectos secundarios, aumento de la presión antibiótica que favorece la aparición de resistencias y mayor coste).
- **Varones adultos.** No tratar con pauta corta porque, en principio, se consideran infecciones complicadas. Requieren urocultivo y antibiograma.
- **Mujeres y hombres mayores de 65 años.** Es la población donde la infección urinaria se da con mayor frecuencia, aunque no siempre debe indicarse tratamiento antibiótico (ver bacteriuria asintomática). En caso de mayores de 65 años con síntomas de infección urinaria se recomiendan pautas largas de 7-14 días.
- **Bacteriuria asintomática en adultos.** Con la excepción de las mujeres embarazadas y los pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente en las vías urinarias, no se deben tratar los casos de bacteriuria asintomática ni está indicado hacer urocultivo (cribado de bacteriuria) en dicha población asintomática.

▶ PAUTA CORTA DE TRATAMIENTO

Las pautas cortas podemos agruparlas en dos básicas: Dosis única y pauta de 3 ó 5 días.

- El fármaco más adecuado para la pauta de **dosis única** es fosfomicina trometamol. La resistencia de *E. coli* a este fármaco es menor del 2%, aunque su actividad frente a otros patógenos urinarios es menor y no es eficaz frente a *Staphylococcus saprophyticus*.
- La **pauta de 3 días** con norfloxacino, ciprofloxacino o con cotrimoxazol ha mostrado una excelente eficacia cuando el microorganismo es sensible. Debido a la prevalencia de cepas resistentes expuesta anteriormente, sólo debería prescribirse norfloxacino o ciprofloxacino de forma empírica en mujeres sin antecedentes de recurrencias ni tratadas anteriormente con quinolonas. No se aconseja el uso empírico de cotrimoxazol.
- Amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas. En general se aconseja que se utilicen en **pautas de 5 días** ya que son más eficaces que en pautas de 3 días. El fallo terapéutico de

la pauta corta cuando el microorganismo causante es sensible, debe hacernos pensar en una infección complicada que, además de ser investigada, requerirá tratamientos más prolongados.

GESTANTES

Las mujeres embarazadas con infección urinaria de vías bajas, a diferencia de lo que ocurre con las no gestantes, presentan un alto riesgo de desarrollar pielonefritis. La pielonefritis en el embarazo es causa de graves complicaciones en la madre y el feto, por lo que la infección urinaria de la embarazada, aunque sea asintomática, debe ser activamente vigilada y tratada. Amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas, fosfomicina trometamol y nitrofurantoina son fármacos adecuados para ser usados en el embarazo. El embarazo, por sí mismo, no es una contraindicación para poder utilizar la pauta corta de tratamiento.

PROFILAXIS CONTINUA PARA REDUCIR LA FRECUENCIA DE RECURRENCIAS

Para los casos de recurrencias frecuentes en los que la profilaxis esté indicada, se recomienda nitrofurantoina un comprimido (50 mg) por la noche al acostarse, vigilando las posibles reacciones adversas en el aparato respiratorio.

URETRITIS GONOCÓCICA Y RESISTENCIA A CIPROFLOXACINO

Aunque en este informe no se incluyen las enfermedades de transmisión sexual, queremos resaltar la elevada frecuencia con que *Neisseria gonorrhoeae* es resistente a ciprofloxacino en nuestro medio (60%), razón que desaconseja su uso frente a este microorganismo.

Publicación financiada por la Dirección Territorial de Gipuzkoa, Departamento de Sanidad: Contrato-Programa 2007.

Responsables: Jiménez Ortiz, A.*; Pérez Trallero, E.**. Colaboradores: García-Arenzana, J.M.**; Gomariz Díaz, M.**; Iribar Sorazu, J.**; Mozo Avellaneda, C.**; Valverde Bilbao, E.**.

Farmacia Hospital Donostia**; Microbiología Hospital Donostia***; Farmacia Atención Primaria Comarcas de Gipuzkoa Ekialde y Mendebalde.

Diseño y maquetación: Unidad de Comunicación Hospital Donostia.