

Tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior

Juan Pablo Horcajada, Daniel García-Palomo y M. Carmen Fariñas

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

El tratamiento antibiótico empírico de las infecciones del tracto urinario inferior debe basarse en los datos clínicos del paciente y en las tasas locales de sensibilidad antibiótica. El aumento de las resistencias de los uropatógenos ha obligado a modificar las recomendaciones para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias. Actualmente se desaconseja el uso empírico de cotrimoxazol, ampicilina, cefalosporinas y quinolonas, ambas de primera generación. Las fluoroquinolonas han demostrado ser muy eficaces en estudios comparativos, pero el aumento de resistencias obliga a seleccionar el tipo de paciente que se puede beneficiar de estos antimicrobianos. Las cefalosporinas de segunda y tercera generación mantienen tasas de sensibilidad elevadas, aunque se deben tener en cuenta las mayores tasas de recurrencia asociadas a su utilización y la aparición de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la comunidad. La amoxicilina-ácido clavulánico tiene menor eficacia erradicadora que las quinolonas. Fosfomicina-trometamol mantiene tasas de resistencia inferiores al 2% y ha demostrado su eficacia y seguridad con una dosis única. Nitrofurantoína también es activa en la actualidad, aunque precisa una administración de 7 días y no está exenta de toxicidad. Ambos agentes se recomiendan actualmente como opciones alternativas a las fluoroquinolonas en la infección no complicada del tracto urinario inferior.

Palabras clave: Infección del tracto urinario inferior. Tratamiento antibiótico empírico. Resistencias.

Treatment of uncomplicated lower urinary tract infections

Empirical antibiotic treatment of lower urinary tract infections should be based on the patient's clinical data and on local sensitivity data. Because of the increase in resistance among uropathogens, recommendations on the empirical treatment of urinary tract infections have been modified. Currently, the empirical use of co-trimoxazole,

ampicillin, and first-generation cephalosporins and quinolones is not recommended. Fluoroquinolones have been demonstrated to be highly effective in comparative studies but, because of the increase in resistance, the type of patient who can benefit from these antimicrobial agents must be selected. Second- and third-generation cephalosporins still have high sensitivity rates, although the higher recurrence rates associated with their use and the emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacterial in the community should be taken into account. Amoxicillin-clavulanate is less effective in eradicating infections than quinolones. Fosfomicina-trometamol has resistance rates of below 2% and single-dose therapy has been demonstrated to be safe and effective. Nitrofurantoin is also currently active, although it must be administered for 7 days and can produce toxicity. Both agents are currently recommended as alternative therapeutic options to fluoroquinolones in uncomplicated infections of the lower urinary tract.

Key words: Lower urinary tract infection. Empirical antibiotic therapy. Resistance.

Introducción

Las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior son las 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. Debido a la alta probabilidad de que el hombre con infección urinaria tenga una alteración anatómica o funcional subyacente, se incluye en el grupo de las infecciones complicadas, por lo que no se tratará en este artículo.

La forma clínica habitual de la infección del tracto urinario inferior es la cistitis aguda. Ésta es 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 trabajo¹. Se calcula que más de la mitad de las mujeres tendrá una infección del tracto urinario inferior (ITUI) durante su vida².

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 administrado³.

Correspondencia: Dr. J.P. Horcajada. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España. Correo electrónico: jhorcajada@yahoo.es

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección del tracto urinario inferior se basa en la clínica. El inicio brusco de disuria, frecuencia miccional, urgencia miccional y dolor suprapúbico en ausencia de fiebre y de dolor lumbar es muy sugestivo de cistitis aguda. En ocasiones aparece hematuria franca. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la uretritis y vulvovaginitis producidas por microorganismos de transmisión sexual, porque el tratamiento es diferente. La uretritis no suele cursar con dolor suprapúbico ni con hematuria, el cuadro es de instauración insidiosa y hay antecedentes que hacen sospechar una enfermedad de transmisión sexual. En ocasiones cursa con descarga uretral. En casos con irritación vaginal o flujo vaginal aumentado debe sospecharse una vulvovaginitis. La probabilidad de que una mujer tenga una cistitis cuando presenta disuria, frecuencia miccional o hematuria, es del 50% en el medio ambulatorio⁴. Sin embargo, cuando hay síntomas de vaginitis, como irritación vaginal o leucorrea, la probabilidad de cistitis se reduce a un 20%. La combinación de síntomas específicos de cistitis aumenta la probabilidad a un 90%, y si la mujer ha tenido cistitis previas la probabilidad de que tenga un nuevo episodio en caso de presentar síntomas es del 84-92%^{5,6}. En la tabla 1 se muestra el diagnóstico diferencial del síndrome uretral agudo.

Hay una serie de pruebas complementarias que pueden mejorar el proceso diagnóstico de la infección urinaria y que aseguran una evaluación adecuada del paciente.

1. Examen del sedimento de orina. La presencia de piuria, definida como la detección de más de 10 leucocitos por mm^3 de orina no centrifugada o de más de 5 leucocitos por campo en orina centrifugada y examinada con microscopio de 40 aumentos, tiene una sensibilidad superior al 95%, aunque su especificidad es baja (71%). La piuria en presencia de síntomas urinarios es un indicador muy sensible de infección urinaria⁷.

2. Tiras reactivas para la detección de nitritos y leucocitos en orina. Es una prueba muy útil en atención primaria por su accesibilidad y rapidez diagnóstica. Cuando las tiras reactivas son positivas para los nitritos y leucocitos, la sensibilidad es del 75% y la especificidad del 82% para el diagnóstico de infección urinaria⁸. En población general, si uno o ambos resultados son negativos, tiene suficiente valor predictivo para descartar la infección⁹.

3. Urocultivo. En pacientes que presentan síndrome miccional, el hallazgo de más de 1.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (103 UFC/ml) en el urocultivo se considera significativo¹⁰. En la infección no complicada del tracto urinario inferior en la mujer no se recomienda realizar un urocultivo porque no resulta coste-efectivo frente al tratamiento antibiótico empírico basado en la clínica y antecedentes de la paciente y en los datos regionales o locales de sensibilidad antimicrobiana^{11,12}.

4. Estudio radiourológico. La práctica de un estudio morfológico o funcional de las vías urinarias (ecografía, pielografía intravenosa) está indicada en todos los varones, en las mujeres con infección urinaria recidivante o con sospecha de enfermedad urológica

TABLA 1. Diagnóstico diferencial del síndrome uretral agudo

	Polaquiuria	Comienzo	Piuria	Leucorrea	Urocultivo
ITU	Sí	Agudo	Sí	No	Positivo
ETS	Ocasional	Gradual	Probable	Sí	Negativo
Vaginitis	No	Gradual	Infrecuente	Sí + prurito	Negativo

ITU: infección del tracto urinario; ETS: enfermedad de transmisión sexual.

concomitante (dolor cólico, dificultad en la micción, hematuria, incontinencia, infección por *Proteus* spp.) y en los niños menores de 5 años.

Tratamiento

Como en la mayoría de las enfermedades infecciosas, el tratamiento antibiótico empírico inicial de la infección urinaria es importante, especialmente en la cistitis no complicada de la mujer, donde como se ha comentado en capítulos anteriores no es necesario efectuar un urocultivo y antibiograma, excepto si no se trata de una recidiva o una falta de respuesta al tratamiento antibiótico previo. La elección del antibiótico dependerá de varios factores, como los antecedentes personales, incluyendo la historia de alergias u otras reacciones adversas a los antimicrobianos, la situación clínica del paciente, las conclusiones de estudios comparativos de antibióticos en el tipo de paciente que hay que tratar, del coste del tratamiento y del patrón local o regional de resistencia de los uropatógenos. En los últimos años se ha producido un aumento de las tasas de resistencia de los patógenos productores de infecciones urinarias frente a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente, no sólo en el medio hospitalario, sino también en la comunidad^{13,14}. Este hecho ha causado cambios en las recomendaciones terapéuticas de las infecciones urinarias en muchos países, incluido España¹⁵.

A continuación se exponen las opciones terapéuticas más importantes para el tratamiento empírico de la infección no complicada del tracto urinario inferior.

Cotrimoxazol

El cotrimoxazol ha sido uno de los antibióticos más utilizados hasta hace pocos años, con resultados excelentes en cuanto a eficacia clínica y tasas de recurrencias¹⁶. Sin embargo, en muchos países, los patógenos 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^{13,14}. De hecho, el tratamiento con cotrimoxazol de cistitis producidas por microorganismos resistentes a este antimicrobiano obtiene tasas de curación menores del 60%¹⁷. Las últimas guías terapéuticas norteamericanas recomiendan evitar la utilización empírica de cotrimoxazol en la infección urinaria cuando la prevalencia local de resistencia de *Escherichia coli* sea del 10-20%¹⁸. En España, las guías terapéuticas actuales 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%^{15,19-21}.

Fluoroquinolonas

Son activas frente a la mayoría de los uropatógenos, con excepción del enterococo, si bien actualmente hay un aumento de resistencias con implicaciones en la práctica clínica. Las fluoroquinolonas tienen una excelente biodisponibilidad que permite su utilización por vía oral, ya que alcanzan rápidamente concentraciones muy superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los gérmenes sensibles, especialmente en orina. Los estudios comparativos de quinolonas con cotrimoxazol en la infección urinaria no complicada demuestran similares tasas de erradicación, de recurrencias y de efectos secundarios^{22,23}. Además, las quinolonas han mostrado ser superiores a los betalactámicos en eficacia²⁴⁻²⁶. En cuanto a la duración del tratamiento, varios estudios han demostrado que para la cistitis no complicada el tratamiento con fluoroquinolonas durante 3 días equivale a 7 días, con menos efectos secundarios^{12,27}. Sin embargo, la monodosis de fluoroquinolonas presentaba menores tasas de erradicación que su administración durante 3 días²⁸. Los niveles de resistencia a las quinolonas de primera generación (ácido pipemídico, ácido nalidíxico) actualmente son demasiado elevados (> 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^{14,19}. Aunque en algunos estudios las tasas de resistencias a ciprofloxacino en mujeres con cistitis no complicada aún son inferiores al 10%²⁹, por lo que aún podrían emplearse de forma empírica en dichos casos, en otras series las resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino fueron del 14,7% y del 13,7%, respectivamente^{14,19}. Se ha demostrado que el aumento de la utilización de las fluoroquinolonas se correlaciona con un aumento en las resistencias a estos antibióticos³⁰, por lo que varios autores desaconsejan su utilización como primera elección en las infecciones urinarias no complicadas^{31,32}. Además, la publicación reciente, en Estados Unidos, del aislamiento en la flora rectal de *E. coli* resistente a las fluoroquinolonas tras el tratamiento de cistitis no complicada³³ es un motivo de preocupación, y más en nuestro medio, en el que hay un uso importante de estos fármacos, tanto en humanos como en animales, contribuyendo a seleccionar con mayor facilidad cepas resistentes^{34,35}. En este mismo trabajo ni fosfomicina, ni nitrofurantoina seleccionaron cepas resistentes a estos agentes en la flora rectal³³.

Cefalosporinas orales

Las cefalosporinas de primera generación presentan tasas de resistencias 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, cefpodoxima) 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 en la actualidad son 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 3 antibióticos (75-95%)³⁶. Lo mismo ocurría al comparar cefpodoxima proxetil con cefaclor o amoxicilina³⁷.

Sin embargo, las tasas de recurrencia son mayores con las cefalosporinas que con cotrimoxazol³⁸. Este hecho se debe, en parte, a que los betalactámicos son menos capaces de erradicar las enterobacterias de la flora colónica y vaginal, probablemente debido a que adquieren concentraciones menores en esos lugares³⁸. También se ha sugerido que se debe al efecto anaerobicida de las cefalosporinas, con el consiguiente desequilibrio de la flora bacteriana fecal y vaginal³⁹.

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 generación⁴¹⁻⁴². 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 ellas correspondientes a infecciones urinarias^{41,43}. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE: 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^{41,44}. En un reciente estudio de base poblacional, las mujeres presentaban un mayor riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE⁴⁵.

Los porcentajes de *E. coli* uropatógeno resistente a cefalosporinas de tercera generación que se aíslan en series recientes de nuestro país son inferiores al 6%^{19,20}, 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 es un motivo de preocupación y obliga a mantener una actitud vigilante. Si se tiene en cuenta el elevado coste de este grupo de antibióticos y el riesgo en el incremento de BLEE que puede ocasionar la utilización de cefalosporinas de tercera generación en una enfermedad tan frecuente como la infección urinaria, creemos que tampoco son el tratamiento empírico de primera elección.

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. Sin embargo, recientemente se ha publicado que la eficacia del tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico durante 3 días en la cistitis aguda no complicada es menor que ciprofloxacino durante 3 días²⁶. Este resultado coincide con estudios previos realizados con otros betalactámicos que demuestran que las tasas de erradicación son inferiores que con cotrimoxazol o quinolonas^{38,46}. Por ello, en las guías americanas de cistitis no se recomienda la utilización empírica de betalactámicos como pauta de primera elección¹⁸.

Por otra parte, las recurrencias con amoxicilina parecen superiores que con cotrimoxazol o quinolonas. Este hecho parece relacionado con la menor capacidad de los betalactámicos de erradicar las enterobacterias de la flora vaginal en comparación con las quinolonas²⁶. Amoxicilina-ácido clavulánico además altera la flora fecal y vaginal más que otros antimicrobianos, lo que facilita la colonización por *Candida* sp.^{47,48}.

Fosfomicina-trometamol

Bloquea la síntesis de precursores del peptidoglicano de la pared bacteriana. Es activa especialmente frente a bacterias grampositivas, como los estafilococos, y también frente a gramnegativas, incluyendo *E. coli*. La sal cárctica 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%) que la de la sal cárctica. Se excreta por vía renal en forma activa y consigue concentraciones urinarias elevadas. Con una única dosis de 3 g de la sal de trometamol se consiguen valores urinarios adecuados durante 48-72 h. La sal de trometamol está aprobada para el tratamiento de la cistitis no complicada en monodosis y se han obtenido buenos resultados comparativos con una dosis única de 3 g⁴⁹⁻⁵². En algunos estudios, los efectos secundarios fueron algo más frecuentes y las tasas de erradicación ligeramente inferiores a las observadas con tratamientos de 5-7 días de quinolonas, pero similares a 7 días con nitrofurantoína⁵³⁻⁵⁵.

Las tasas de recurrencia con fosfomicina-trometamol son similares a las observadas a las de los comparadores, entre ellos quinolonas y trimetoprim⁵³⁻⁵⁶ y el riesgo de vaginitis por alteración de la flora vaginal es bajo (< 2%)⁵⁷. Si tenemos en cuenta estos datos, y sabiendo que en nuestro medio las tasas de resistencia a fosfomicina de los uropatógenos habituales son inferiores al 4%¹⁹, este antimicrobiano se considera de elección para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en nuestro medio¹⁵. Además, dado el actual aumento de resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol y a quinolonas, recientemente se ha propuesto la utilización de fosfomicina-trometamol como primera elección en la infección urinaria baja para poder reducir la utilización empírica de esos antimicrobianos y evitar el consiguiente desarrollo de resistencias a estos fármacos potencialmente útiles en otras indicaciones. De hecho, recientemente se ha observado que la resistencia a las quinolonas era un factor de riesgo independiente que incrementaba la mortalidad en infecciones por *E. coli* y *Klebsiella* spp., y este incremento se atribuía, en parte, al

retraso en la instauración de un tratamiento empírico adecuado.

Debe recordarse que este fármaco pertenece a la categoría B de la FDA y por lo tanto puede utilizarse en el tratamiento de la infección urinaria de la embarazada, como se comentará en otro capítulo.

Nitrofurantoína

Su mecanismo de acción parece relacionado con la actividad enzimática de las bacterias, pero aún no está definido. 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. Adquiere concentraciones elevadas en orina. Los efectos secundarios son frecuentes, sobre todo de tipo digestivo. También puede producir cuadros graves, como la neumonitis intersticial.

En nuestro medio, un 30-40% de *Klebsiella* y todos los *Proteus* son resistentes a nitrofurantoína, 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^{19,21}. También se ha recomendado como fármaco "ahorrador" de quinolonas en la cistitis aguda³². Su eficacia en cistitis aguda parece menor que la del cotrimoxazol³⁸ y faltan estudios de eficacia comparativos con otros antimicrobianos. Las tasas de erradicación con tratamientos de 3 días con nitrofurantoína son menores que con 7 días, por lo que actualmente se recomiendan 7 días de tratamiento en la cistitis no complicada. Esto, unido a la necesidad de administrarla 4 veces al día y a su potencial toxicidad hacen que en la actualidad la nitrofurantoína se utilice

TABLA 2. Opciones terapéuticas para la infección no complicada del tracto urinario inferior^a

Antibiótico	Duración recomendada	Grados de recomendación y de evidencia ^b
Ciprofloxacino, norfloxacino	3 días	A, II
Levofloxacino, ofloxacino	3 días	A, I
Cotrimoxazol ^c	3 días	A, I
Fosfomicina-trometamol ^d	1 día	B, I
Nitrofurantoína ^d	7 días	B, I
Betalactámicos	5 días	E, I

^aSe considera complicada cuando hay algún trastorno anatómico, funcional o de la inmunidad, infecciones recurrentes, el paciente ha recibido antimicrobianos previos o ha tenido manipulación urológica. En estos casos, el tratamiento se debería ajustar al antibiograma, y dar preferencia al cotrimoxazol y a las fluoroquinolonas, y debe durar entre 7 y 10 días. En la cistitis de niños menores de 5 años, en el varón, en mayores de 65 años, en la embarazada y en casos de cistitis de más de una semana de duración puede haber cierto grado de afectación renal, por lo que también se adoptará la misma actitud. En mujeres que emplean diafragma o cremas espermíidas como método anticonceptivo, y también se recomiendan 7-10 días de tratamiento. Si se emplea fosfomicina-trometamol en estos casos, por su farmacocinética (eliminación urinaria prolongada) deberá administrarse un sobre de 3 g el día 1 y el día 4.

^bLos grados de recomendación y evidencia son los utilizados por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)¹⁸.

^cEn áreas con prevalencia de resistencia < 20%.

^dActualmente recomendados como agentes "ahorradores" de fluoroquinolonas y más útiles en áreas con elevadas tasas de resistencia a cotrimoxazol.

TABLA 3. Dosificación y duración del tratamiento de la cistitis no complicada

Antibiótico	Dosis	Días
Fosfomicina-trometamol	3 g/24 h	1
Acido pipemídico	400 mg/12 h	3
Norfloxacino	400 mg/12 h	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 ^a	160/800 mg/12 h	3
Nitrofurantoína	50-100 mg/6 h-12 h	7
Amoxicilina	250 mg/8 h	5
Amoxicilina/clavulánico	250 mg/8 h ^b	5
Ampicilina-sulbactam	375 mg/8 h ^c	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

^aEn áreas con tasas de resistencia < 20%.^bReferidos a amoxicilina.^cReferidos a ampicilina.

No se aconseja utilizar moxifloxacino por su escasa eliminación urinaria. En nuestro medio no deben emplearse empíricamente pipemídico, amoxicilina, cefalosporinas de primera generación, cotrimoxazol o trimetoprim por las elevadas tasas de resistencia.

menos que otros antimicrobianos en la infección no complicada del tracto urinario inferior.

En la tabla 2 se resumen las opciones terapéuticas actuales para la infección no complicada del tracto urinario inferior según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). En nuestro medio debemos matizar la aplicación de estas guías. En este sentido, cotrimoxazol, un fármaco con evidencia AI, que aún puede utilizarse en algunas áreas de Estados Unidos, no puede emplearse de forma empírica en nuestro medio, ya que si tenemos en cuenta que el porcentaje de resistencias es del 30%, y que aproximadamente la mitad de los pacientes infectados con cepas cotrimoxazol resistente fracasa⁵⁸, nos daría una tasa real de fracasos en el tratamiento empírico del orden del 15%, y no se consideraría evidencia AI. Por el mismo motivo, la eficacia real del tratamiento empírico con fluoroquinolonas, en algunas áreas de nuestro país, no sería la misma que en lugares donde las tasas de resistencia sean muy bajas. Ya se ha comentado que nitrofurantoína y fosfomicina-trometamol se consideran fármacos "ahorradores" de quinolonas en este contexto clínico. Aunque en estudios controlados la eficacia clínica de ambos es similar, en la práctica diaria es más fácil asegurarse un adecuado cumplimiento con una sola dosis de fosfomicina-trometamol que con nitrofurantoína, cuya administración deberá ser de 7 días en varias tomas diarias.

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^{15,18,59}. Esto es importante, 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 artículo 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^{15,60} 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 fluoroquinolonas; c) la eficacia con 5 días de betalactámicos es superior a 3 días de los mismos fármacos; d) la eficacia de 3 días de nitrofurantoína es inferior a su administración durante 7 días, y e) la eficacia de una monodosis de betalactámicos, cotrimoxazol o fluoroquinolonas 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 con la administración de fosfomicina-trometamol.

En determinadas circunstancias, que se especifican en la tabla 2, como por ejemplo en infección recurrente en el último mes, o si la clínica es de más de una semana de evolución ("sospecha de pielonefritis subclínica"), se aconseja prolongar el tratamiento durante 7-10 días.

En la tabla 3 se muestra la dosificación y la duración del tratamiento recomendadas para la cistitis aguda no complicada. Como puede observarse, la dosificación de la mayoría de los antimicrobianos es más baja que en la pielonefritis y en otras indicaciones no urológicas. En este sentido, si se administra ciprofloxacino, se aconseja utilizar 250 mg/12 h; dosis de 100 mg/12 h también consiguen elevadas tasas de curación tanto clínica como bacteriológica en áreas de baja resistencia a las quinolonas. En áreas con tasas de resistencias elevadas, algunos autores sugieren utilizar empíricamente 500 mg/12 h.

La dosificación adecuada de los antimicrobianos reducirá no sólo los costes, sino también la frecuencia de efectos secundarios.

Bibliografía

1. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:551-81.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10: 509-15.
3. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:45.
4. Bent S, Nallamothu BK, Simel D, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002;287: 2701-10.

5. Wong ES, McKevitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med.* 1985;102:302-7.
6. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med.* 2001;135:9-16.
7. Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *J Gen Intern Med.* 1991;7:513.
8. Hurlbut TA 3rd, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick test to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol.* 1991;96:582-8.
9. Deville WL, Yzermans JC, Van Duijn NP, Bezemert 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.
10. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307:463-8.
11. Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract.* 1997;44:49-60.
12. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993;329:1328-34.
13. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999;281:736-9.
14. 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.
15. Pigrau C, Horcajada JP, Cartón JA, Pujol M, Mensa J. Infección urinaria. Protocolos Clínicos SEIMC 2002. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos>
16. Nicolle L. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med.* 2002;113:35S-44S.
17. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1048-53.
18. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis.* 1999;29:745-58.
19. Andreu A, Alos JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23:4-9.
20. 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 Infect Microbiol Clin.* 2005;23:197-201.
21. Lorente Garín JA, Placer Santos J, Salvado Costa M, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas A. Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Rev Clin Esp.* 2005;205:259-64.
22. 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.
23. Petersen EE, Wingen F, Fairchild KL, Halfhide A, Hendrischek A, Links M, et al. Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazole in cystitis. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26 Suppl B:147-52.
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. 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.
26. 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.
27. Iravani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DH, Nolen T, Gallis HA, 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.
28. 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.
29. Alós JI, Serrano MG, Gómez-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.
30. Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors community acquired ciprofloxacin resistant *E. coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1148-52.
31. Gupta K, Stamm WE. Urinary tract infections. 2005. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/505095>
32. 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.
33. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:243-6.
34. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballera M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2736-41.
35. Horcajada JP, Vila J, Moreno-Martínez A, Ruiz J, Martínez JA, Sánchez M, et al. Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in *Escherichia coli* after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:55-9.
36. 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.
37. 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.
38. 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;273:41-5.
39. Nord CE, Movin G, Stalberg D. Impact of cefixime on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:547-52.
40. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA.* 1999;281:517-23.
41. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniaín MA, Pérez EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1089-94.
42. Yague A, Cebrán L, Rodríguez-Díaz JC, Gonzalo-Jiménez N, Royo G, Campillo P, et al. Cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el período 1999-2003. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23:76-9.
43. 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 Infect Microbiol Clin.* 2003;21:77-82.
44. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:163-7.
45. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1736-41.
46. Sigurdsson JA, Ahlmen J, Berglund L, Jerneck M, Larsson L, Lincoln K, et al. Three-day treatment of acute lower urinary tract infections in women. A double-blind study with amoxicillin and co-trimoxazole. *Acta Med Scand.* 1983;213:55-60.
47. Hamacher J, Luepke J, Reidenberg BE, Nord CE, Borner K, Koeppe P, et al. Changes in fecal flora and comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefitabien, cefpodoxime proxetil and amoxycillin/clavulanate. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:339-54.
48. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, Maraki S, Vrentzos G, Tselentis Y, et al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:665-7.
49. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalaxin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38:2612-4.
50. 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;53:637-56.
51. Nicolle LE. Urinary tract infections: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med.* 2002;113(suppl):35S-44S.
52. Reeves DS. Clinical efficacy and safety of fosfomycin trometamol in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Rev Contemp Pharmacother.* 1995;6:71-83.
53. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus pipemicid acid multiple dose. *Infection.* 1990;18 Suppl 2: S89-93.
54. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin 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.
55. De Jong Z, Pontonier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int.* 1991;46: 344-8.
56. Fosfomycin for urinary tract infections. *Med Lett Drugs Ther.* 1997;39: 66-8.
57. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999;21:1864-72.
58. 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.
59. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis.* 1990;12:458-64.
60. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;17:303-32.