



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Éxito del tratamiento de las infecciones urinarias en gestantes tratadas con cefditoren pivoxilo vs. amoxicilina

Carme Merced, Andrea Gascón, Lucía Berlanga, María Goya* y Luis Cabero

Sección de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Obstetricia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 30 de septiembre de 2012; aceptado el 3 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 23 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Infección del tracto urinario;
Gestación;
Pielonefritis

Resumen

Objetivos: Comparar la utilización de cefditoren pivoxilo con amoxicilina en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario; evaluar la tasa de recidivas y de complicaciones materno-fetales en ambos grupos.

Material y métodos: Estudio de cohortes con gestantes con diagnóstico de ITU del Hospital Vall d'Hebron entre enero del 2010 a junio del 2010. Se realizaron el diagnóstico, el seguimiento y la evaluación posterior de la madre como de su hijo en ambos grupos.

Resultados: Se incluyó a 300 gestantes diagnosticadas de IT: 150 pacientes se trataron con cefditoren pivoxilo (400 mg/12 h por vía oral durante 5 días) y 150 se trataron con amoxicilina. No se observaron diferencias demográficas en los 2 grupos del estudio. De las 150 pacientes tratadas con cefditoren pivoxilo se confirmó curación en el 83% versus el 67% ($p = 0,03$) de las tratadas con amoxicilina. La tasa de recidivas fue superior en el grupo amoxicilina (17,3 vs. 4,6%; $p = 0,02$). La tasa de pielonefritis también fue superior en el grupo amoxicilina (40,6 vs. 2,6%; $p = 0,01$), sin diferencias en la estancia hospitalaria al ingreso (2,4 vs. 2,5). Se ha observado un 1,33% ($N = 2$) de efectos secundarios en las pacientes tratadas con cefditoren pivoxilo vs. el 0% en las que se administró amoxicilina.

Conclusiones: Según este estudio, cefditoren pivoxilo presenta una tasa de curación más elevada respecto a la pauta de amoxicilina 500 mg/8 h durante 3 días, con una menor tasa de recidivas y de pielonefritis posterior. Cefditoren pivoxilo podría ser una alternativa terapéutica en este grupo, aunque son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Urinary tract infection;
Pregnancy;
Pyelonephritis

Efficacy of cefditoren pivoxil versus amoxicillin in the treatment of urinary tract infections in pregnant women

Abstract

Objectives: To compare the efficacy of *cefditoren pivoxil* versus amoxicillin in the treatment of urinary tract infections (UTI) and to evaluate the rate of reinfection and of maternal-fetal complications in both groups.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgoya@vhebron.net (M. Goya).

Material and methods: We performed a cohort study in pregnant women with a diagnosis of UTI in the Vall d'Hebron Hospital from January, 2010 to June, 2010. Diagnosis, follow-up and subsequent evaluation of the mother and infant were performed in both groups.

Results: We included 300 pregnant women diagnosed with a UTI: 150 patients received oral cefditoren pivoxil (400 mg/12 hours for 5 days) and 150 women received amoxicillin. No demographic differences were observed between the two groups. Disappearance of the infection was confirmed in 150 patients in the cefditoren pivoxil group versus 67% of those in the amoxicillin group ($P=.03$). Both the reinfection rate and the frequency of pyelonephritis were higher in the amoxicillin group [17.3% versus 4.6% ($P=.02$) and 40.6% vs 2.6% ($P=.01$) respectively]. There were no differences in hospital stay (2.4 days vs 2.5 days). Adverse effects were observed in 1.33% (two patients) in the cefditoren pivoxil group versus 0% in the amoxicillin group.

Conclusions: In this study, cefditoren pivoxil produced a higher cure rate and a lower reinfection and pyelonephritis rate than did amoxicillin. Cefditoren pivoxil might be a therapeutic alternative in pregnant women with UTI. Further studies are needed to confirm these results.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección urinaria, independientemente del agente causal, puede repercutir sobre la evolución de la gestación a través de varias vías: por la acción sobre el útero (se ha podido objetivar que en los casos de infección urinaria, existe un incremento en la actividad uterina aunque no hay evidencia de que se asocie a parto prematuro¹), por el paso del germen o sus toxinas al compartimiento fetal (corioamnionitis clínica o subclínica y infección neonatal) y por la repercusión materna del proceso infeccioso, shock séptico, insuficiencia respiratoria, trastornos del balance hídrico, insuficiencia renal y muerte².

Las infecciones urinarias no tratadas de manera correcta pueden, a la larga, lesionar en grado variable la estructura renal. Se clasifican en bajas (sintomáticas y asintomáticas) y altas (pielonefritis), siendo mucho mayor el riesgo de que se produzcan complicaciones en las segundas que en las primeras.

La incidencia de bacteriuria asintomática (BA) en el embarazo es entre un 5% y un 10%³. Se define por el aislamiento de al menos 100.000 colonias (> 100.000 ufc/ml) de un único germen obtenidas de una muestra media de orina y tras lavado de genitales⁴. Se considera que entre el 30 y el 50% de estas desarrollarán una infección del tracto urinario baja (ITU) durante el embarazo², diagnosticada clínicamente por disuria, aumento de la frecuencia miccional y dolor suprapúbico. Entre un 20-30%, si no se tratan, progresan hacia pielonefritis⁵, que se caracteriza por ser la complicación médica más frecuente en el embarazo, formando parte en los servicios obstétricos del 1-2% de las gestantes, aun a pesar de un cribado y tratamiento adecuado de la BA.

Las bacterias que mayoritariamente producen las infecciones en las gestantes son las mismas que en las mujeres no embarazadas: gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*), grampositivos (*Staphylococcus aureus*, estreptoco del grupo B), *Ureaplasma urealyticum* y *Gardnerella vaginalis*⁶.

El uso del antibiótico de forma empírica más adecuado marcará el número de recidivas, de resistencias, así como el número de progresiones de ITU bajas a altas. Asimismo, esta elección establecerá el riesgo de complicaciones materno-fetales durante la gestación. Se establece de elección durante la gestación la amoxicilina en 3 pautas: dosis única,

4 días o 7 días de tratamiento. En nuestra población, se utiliza la amoxicilina en pauta de 4 días. Por otro lado, cefditoren pivoxilo es una cefalosporina de tercera generación altamente eficaz sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, y además es estable frente a la hidrólisis por muchas de las betalactamasas habituales⁷. Cefditoren es un buen candidato para el tratamiento de las infecciones urinarias por la alta concentración del fármaco presente en la orina⁸.

El objetivo principal de este estudio ha sido comparar la utilización de cefditoren pivoxilo con amoxicilina en el tratamiento de las ITU; como objetivos secundarios se ha evaluado la tasa de recidivas y de complicaciones materno-fetales en ambos grupos.

Material y método

Se trata de un estudio de cohortes, con una cohorte histórica y una cohorte prospectiva, con gestantes pertenecientes al área del Hospital Vall d'Hebron entre enero del 2010 y junio del 2010. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Vall d'Hebron.

Se incluyó a gestantes con diagnóstico de ITU, toda ellas mayores de 18 años. Se excluyó a aquellas que habían sido diagnosticadas de malformaciones fetales mayores (que requirieran cirugía o que conllevaran muerte fetal, o neonatal, o discapacidad severa), gestación múltiple o gestantes con enfermedad del tracto urinario previa a la gestación que incrementa la tasa de ITU.

Se realizaron el diagnóstico (sedimento y urocultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico), el seguimiento (urocultivo de control a la semana de finalizar el tratamiento antibiótico) y la evaluación posterior al parto tanto de la madre como de su hijo, de la cohorte prospectiva a la que se le había administrado tratamiento con cefditoren pivoxilo; de la misma manera, se han revisado las historias de la cohorte retrospectiva en las que se utilizaron los mismos criterios diagnósticos, seguimiento y evaluación posterior al parto, tanto de la madre como de su hijo, que se les había administrado tratamiento antibiótico empírico distinto de cefditoren pivoxilo.

Los datos se introdujeron en una ficha única de la paciente y se digitalizaron en la Unidad de Epidemiología, donde se almacenaron en una base de datos SPSS diseñada para el

estudio. El análisis se centró en evaluar el uso de cefditoren pivoxilo en las ITU de la gestante frente a otros antibióticos utilizados de manera empírica.

Las variables a estudio han sido variables demográficas (edad, raza, índice de masa corporal [IMC]), antecedentes personales que contribuyan como factores de comorbilidad, antecedentes familiares, variables de evolución clínica y variables de resultado perinatal (tipo y forma de inicio de parto, peso del recién nacido, estado del recién nacido, complicaciones obstétricas y puerperales, estancia hospitalaria), así como tasa de recidivas.

Se utilizó para el análisis de los datos el paquete estadístico SPSS® for Windows 19.0. El análisis estadístico se presenta incluyendo la media, la desviación estándar y el valor *p*. Las variables cuantitativas continuas han sido analizadas mediante el «test de la de Student» y las variables dicotómicas mediante el «test exacto de Fisher. Un valor de *p* menor de 0,05 se ha considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyó aun total de 300 gestantes diagnosticadas de ITU, de las cuales 150 formaron parte de la cohorte prospectiva que se trató con cefditoren pivoxilo (400 mg/12 h por vía oral [vo] durante 5 días) y 150 de la cohorte histórica que se trató con antibiótico empírico distinto de cefditoren pivoxilo. Todos los casos de cohorte histórica recibieron el mismo tratamiento: amoxicilina 500 mg vo cada 8 h durante 4 días.

No existen diferencias demográficas en los 2 grupos del estudio ni en la edad materna (28,4 vs. 29,7), IMC (23,2 vs. 23,7), múltipara con uno o más partos prematuros (23 vs. 29%), fumadora (41 vs. 38%), tasa de bacteriuria asintomática diagnosticada entre las 12 y las 17 semanas de gestación en urocultivo de control (5,3 vs. 6%) ni en las semanas de gestación al diagnóstico de la ITU (23,2 vs. 25,1) (tabla 1).

En el urocultivo realizado al diagnóstico de la ITU se observó que la bacteria que mayoritariamente producía la infección en los 2 grupos fue *E. coli* (52 vs. 48,6%), seguida de *Klebsiella* (28,6 vs. 27,3%), *Proteus* (18 vs. 22,7%) y *ureaplasma* (0,7 vs. 1,4%).

De las 150 pacientes tratadas con cefditoren pivoxilo, se confirmó curación en el 83 vs. el 67% (*p* = 0,03) de las tratadas con amoxicilina en los urocultivos de control realizados a la semana de la finalización del tratamiento. Las bacterias que se aislaron en los cultivos del 23% de las tratadas con amoxicilina y en el 17% de las tratadas con cefditoren pivoxilo fueron: *E. coli* (16,7 vs. 9,4%), *Klebsiella* (7,3 vs. 3,4%), *Proteus* (8 vs. 3,4%) y *ureaplasma* (0,7 vs. 0,7%), y recidiva en un 4,5 vs. 17%.

Se ha registrado una tasa de recidivas superior en el grupo tratado con amoxicilina (17,3 vs. 4,6%; *p* = 0,02). La tasa de pielonefritis también es superior en el primer grupo (40,6 vs. 2,6%; *p* = 0,01), sin diferencias entre los 2 grupos en la estancia hospitalaria al ingreso (2,4 vs. 2,5).

Se ha observado un 1,33% (*N* = 2) de efectos secundarios en las pacientes tratadas con cefditoren pivoxilo vs. 0% en las que se administró antibioterapia empírica; todos ellos han sido de tipo gastrointestinal, leves y autolimitados al finalizar el tratamiento.

La edad gestacional al parto fue más precoz en el grupo de gestantes tratadas con amoxicilina que en el grupo de las tratadas con cefditoren (35 vs. 38; *p* = 0,01), que conlleva diferencias en la tasa de parto prematuro (25,3% vs. 11,3%; *p* = 0,02), Sin diferencias en la tasa de corioamnionitis (4,6 vs. 4,6) ni en la tasa de rotura prematura de membranas (15,3 vs. 11,3%) (tabla 2).

De los resultados perinatales se han observado mejor puntuación de Apgar en el grupo cefditoren (9,3 vs. 2%, *p* = 0,02) y menor tasa de ingreso en la UCIN (11,3 vs. 6,6%, *p* = 0,03), sin diferencias en la tasa de muerte fetal ni en la tasa de muerte neonatal (tabla 3).

Discusión

Según este estudio, cefditoren pivoxilo presenta una tasa de curación más elevada en las ITU en las gestantes respecto a la pauta de amoxicilina 500 mg/8 h durante 3 días, con una menor tasa de recidivas y una menor tasa de pielonefritis posterior. Cefditoren pivoxilo podría ser una buena alterna-

Tabla 1 Características demográficas de las pacientes incluidas en el estudio

	Grupo amoxicilina n = 150	Grupo cefditoren n = 150
Edad materna (años)	28,4 ± 5,3	29,7 ± 5,2
Índice masa corporal ^a	23,2 ± 4,1	23,7 ± 4,3
Historia obstétrica, n (%)		
Nulípara	76 (50,7)	74 (49,3)
Múltipara sin PP previos	51 (34,0)	47 (31,3)
Múltipara con ≥ 1 PP previo	23 (15,3)	29 (19,4)
Tabaco, n (%)	41 (27,3)	38 (25,4)
EG al ingreso	17,1 (2,4)	17,3 (2,5)
Tasa de bacteriuria asintomática (entre semanas 11 y 17 gestación)	8/150 (5,3)	9/150 (6,0)
Diagnóstico de ITU, semana (rango)	23,2 (16-32)	25,1 (15-33)

Los valores se muestran como media ± desviación estándar. *p* > 0,05 para todas las comparaciones entre los 2 grupos.

^a Índice masa corporal: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros.

Tabla 2 Características gestacionales de las pacientes incluidas en el estudio

	Grupo amoxicilina n = 150	Grupo cefditoren n = 150	p
Urocultivo inicial			NS
<i>E. coli</i>	78 ± 52,0	73 ± 48,6	
<i>Klebsiella</i>	43 ± 28,6	41 ± 27,3	
<i>Proteus</i>	27 ± 18,0	34 ± 22,7	
<i>Ureoplasma</i>	1 ± 0,7	2 ± 1,4	
Otros	1 ± 0,7	0 ± 0,7	
Urocultivo control			0,03
<i>Negativo</i>	101 ± 67,3	125 ± 83,3	
<i>Positivo</i>			
<i>E. coli</i>	25 ± 16,7	14 ± 9,4	
<i>Klebsiella</i>	11 ± 7,3	5 ± 3,4	
<i>Proteus</i>	12 ± 8,0	5 ± 3,4	
<i>Ureoplasma</i>	1 ± 0,7	1 ± 0,7	
Otros	0 ± 0	0	
Recidiva	26 ± 17,3	7 ± 4,6	0,02
Tasa de pielonefritis	61 ± 40,6	4 ± 2,6	0,01
Estancia materna, días	7 ± 2,4	4 ± 2,5	NS
Efectos secundarios	0 ± 0	2 ± 1,3	NS
Tasa de RPM pretérmino	23 ± 15,3	17 ± 11,3	NS
Tasa de corioamnionitis	7 ± 4,6	7 ± 4,6	NS
Tasa de parto prematuro	38 ± 25,3	17 ± 11,3	0,02
Edad gestacional al parto	35 ± 2,3	38 ± 2,5	0,01
Tasa de cesáreas	35 ± 23,3	31 ± 20,7	NS

Los valores se muestran como media ± desviación estándar. p < 0,05 significación estadística para todas las comparaciones entre los 2 grupos.

Tabla 3 Resultados perinatales de las pacientes incluidas en el estudio

	Grupo amoxicilina n = 150	Grupo cefditoren n = 150	p
Apgar < 7 al minuto de nacer	14 (9,3)	3 (2,0)	0,02
Muerte fetal	0	0	NS
Muerte neonatal	0	0	NS
Ingreso en UCIN	17 (11,3)	10 (6,6)	0,03

Los valores se muestran como media ± desviación estándar.

tiva terapéutica en este grupo de mujeres, aunque son necesarios más estudios para revalidar nuestros resultados.

Decidimos comparar cefditoren pivoxilo con amoxicilina por ser el fármaco que mayoritariamente se utiliza en nuestro medio en el tratamiento de las ITU en las embarazadas y no existen guías de práctica clínica sobre esta infección en gestantes. La Cochrane² realiza en el 2011 una revisión sobre diferentes pautas antibióticas y infección urinaria sintomática (incluyendo ITU y pielonefritis) en la que incluye un total de 10 estudios, que suman un total de 1.125 gestantes, con diferentes antibióticos, diferentes pautas y diferentes vías de administración (vo, intramuscular, intravenosa), sin encontrar diferencias significativas entre los tratamientos estudiados, aunque todos los ensayos incluidos tienen un tamaño muestral muy pequeño para detectar diferencias importantes (ningún ensayo clínico de los incluidos utiliza ni amoxicilina ni cefditoren pivoxilo).

Existen varios estudios en gestantes con BA que utilizan amoxicilina para el tratamiento. Mastertorn⁹ en 1985 realiza un ensayo clínico comparando amoxicilina 3 g a dosis única vs. ampicilina durante 7 días, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los 2 grupos del estudio. Gerstner¹⁰ en 1989 publica un estudio prospectivo y aleatorizado comparando el uso de amoxicilina 3 g a dosis única vs. amoxicilina 750 mg/8 h durante 4 días, sin diferencias en la efectividad entre los 2 grupos. Una revisión Cochrane¹¹ en diciembre del 2011 acerca de la duración del tratamiento en BA en gestantes concluye que el tratamiento durante 7 días es mejor que el de 4 y que la dosis única.

Cuevas et al. demuestran que la actividad in vitro de cefditoren frente a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* en mujeres con ITU es superior que ampicilina, amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol y similar que la fosfomicina¹².

Las bacterias aisladas en los urocultivos, tanto al diagnóstico como al seguimiento, en nuestro estudio son similares a los datos publicados. No se utilizó amoxicilina-clavulánico debido a la asociación que existe entre el ácido clavulánico y la mayor incidencia de enterocolitis necrotizante en los prematuros¹³; en cambio, la amoxicilina sola es segura¹⁴.

Existe una débil asociación entre la ITU durante la gestación y una mayor tasa de parto prematuro que no se confirma en la revisión de la Cochrane². En nuestro estudio de cohortes sí que existe una mayor tasa de parto prematuro en el grupo con mayor tasa de recurrencias y pielonefritis, en el que utilizamos amoxicilina. Debido a esta mayor tasa de parto prematuro también existe una mayor tasa de ingresos en la UCIN y un menor Apgar al minuto.

Existen 2 limitaciones importantes en este estudio. En primer lugar, la selección de las pacientes, de manera que se ha comparado una cohorte histórica con una cohorte prospectiva, lo que disminuye el grado de evidencia de nuestros resultados. En segundo lugar, estos resultados están basados en la comparación de amoxicilina 4 días frente a cefditoren, por lo que la tasa de resistencias y complicaciones podría variar utilizando una pauta larga de 7 días de amoxicilina.

Según los hallazgos del estudio, cefditoren pivoxilo podría ser una buena alternativa terapéutica en este grupo de pacientes por la alta tasa de curación y la baja tasa de recidivas con pocos efectos materno-fetales frente al tratamiento de amoxicilina durante 4 días; sin embargo, son necesarios nuevos estudios prospectivos que comparen diferentes pautas antibióticas (diferente antibiótico y diferente pauta).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988;31:553–84.

2. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19:CD002256.
3. Smail F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18:CD000490.
4. Sánchez Durán MA, Cabero Roura LL. *Protocolos de medicina materno-fetal*. 3ª ed. Madrid: Editorial Ergon; 2008.
5. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97:723–38.
6. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2007;34:35–42.
7. Hernández-Martin J, Romá E, Salavert M, Doménech L, Poveda JL. Cefditoren pivoxil: a new oral cephalosporin for skin, soft tissue and respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19:231–46.
8. Sábada B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and trice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter*. 2007;20:51–60.
9. Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium – a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92:498–505.
10. Gerstner GJ, Müller G, Nahler G. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;27:84–7.
11. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD000491.
12. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E. Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2010;67:251–60.
13. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet*. 2001;357:979–88. Erratum in: *Lancet*. 2001; 358:156.
14. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N, Boucher M, Castillo E, Cormier B, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31:863–7. 868-74.