

# RESISTENCIA ANTIMICROBIANA E IMPLICANCIAS PARA EL MANEJO DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND IMPLICATIONS FOR URINARY TRACT INFECTION TREATMENT

LUISA DURÁN, MD, DTMH (1)

(1) Infectología Adultos, Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: ldurang@clc.cl

### RESUMEN

La resistencia antimicrobiana es un problema global creciente, que también afecta a los agentes etiológicos comunes de las infecciones del tracto urinario (ITU) y puede implicar mayor morbimortalidad sin un tratamiento adecuado. Existen diferencias regionales en la resistencia y a nivel ambulatorio versus nosocomial que deben considerarse. Todo uso de antibióticos causa presión selectiva sobre el microbioma por eliminación de bacterias susceptibles y aumenta el riesgo de infecciones por bacterias resistentes. Se discuten los principales mecanismos de resistencia y los antimicrobianos afectados, además de sus implicancias terapéuticas en los distintos cuadros de ITU. Es fundamental evitar la exposición innecesaria a antibióticos, realizar un correcto diagnóstico, elegir y ajustar un adecuado tratamiento, entre otras medidas para enfrentar la resistencia antimicrobiana.

*Palabras clave:* Infecciones del tracto urinario, resistencia a antimicrobianos, tratamiento.

### SUMMARY

Antimicrobial resistance is a growing global problem, which also affects the common etiological agents of urinary tract infections (UTI) and may involve increased morbidity and mortality without adequate treatment. There are regional differences in resistance and at the ambulatory versus nosocomial level that should be considered. Any use of antibiotics causes selective

pressure on the microbiome by eliminating susceptible bacteria and increases the risk of infections by resistant bacteria. The main mechanisms of resistance and the affected antimicrobials are discussed, as well as their therapeutic implications in the different UTI cases. It is essential to avoid unnecessary exposure to antibiotics, make a correct diagnosis, choose and adjust an appropriate treatment, among other measures to face antimicrobial resistance.

*Key words:* Urinary tract infections, drug resistance, therapeutics.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen un problema clínico frecuente tanto a nivel comunitario como hospitalario. La creciente resistencia antimicrobiana ha afectado la evaluación y manejo de estos cuadros. El objetivo de este artículo es la revisión de conceptos infectológicos y cambios en la resistencia antimicrobiana que afectan el manejo de las ITU. La clasificación y características de los diferentes cuadros de ITU fueron revisados previamente (1).

### EPIDEMIOLOGÍA

Una estimación fidedigna de la prevalencia de ITU en la comunidad es difícil a nivel local por falta de registros, sin embargo, en Estados Unidos se estima una prevalencia ambulatoria de 0.7% de las consultas (7 millones consultas

de mujeres/año), con un autoreporte en mujeres de un 10.8% anual. Los principales factores de riesgo son la edad, la actividad sexual (mujeres jóvenes y postmenopáusicas), la diabetes y el antecedente de ITU previa (2). El agente etiológico más frecuente es *Escherichia coli*, seguido de *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, y otras enterobacterias, además del *Staphylococcus saprophiticus*. En pacientes con comorbilidades se agregan otros agentes como *Enterococcus spp.* y *Candida spp.*. La distribución de los agentes etiológicos y la resistencia antimicrobiana varía según la localización geográfica y tipo de establecimiento de salud que realiza el estudio.

La ITU es una de las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) relevante, siendo más frecuente en áreas de pacientes críticos y fundamentalmente relacionada al uso de catéteres urinarios o instrumentalización de la vía urinaria. A nivel global constituyen el 12.9, 19.6 y 24% de las IAAS en Estados Unidos, Europa y países en desarrollo, respectivamente (2). En Chile corresponden al 20.2% de las IAAS (3). La resistencia a ampicilina, amoxicilina/ác. clavulánico, cotrimoxazol y ciprofloxacino sobrepasa el 20% tolerable para su uso empírico hospitalario (2). Los agentes etiológicos se diferencian de los comunitarios, siendo los más frecuentes en Chile *Klebsiella pneumoniae* (24.7%), *E. coli* (23%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), *Enterococcus faecalis* (9,8%) y *Candida albicans* (8.5%) (3).

Existe un aumento progresivo de la resistencia antimicrobiana a nivel global con variaciones geográficas, debido al sobreuso o uso inadecuado de antibióticos (4). Esto también afecta a las enterobacterias, agentes etiológicos más frecuentes de las ITU. La resistencia a quinolonas supera el 20% de las cepas estudiadas, seguida por la resistencia a cefalosporinas (cerca al 20%) y en menor grado, a aminoglicósidos (5). En especial, para *E. coli* como agente etiológico de ITU como para otras infecciones urológicas, la resistencia a cefuroxima puede llegar al 35% en nuestro medio (2). Preocupante resulta el hecho de la aparición de resistencia a antibióticos considerados de reserva o última línea disponible, como los carbapenémicos y el colistin, lo que se analiza más adelante en este artículo.

### MICROBIOMA DEL TRACTO URINARIO

El conjunto de microorganismos que conviven con nosotros, en su mayoría bacterias, y el material genético que estas células portan, se conoce como el microbioma. El mito de que las bacterias sobrepasan en número las células humanas en una relación de 10:1 fue recientemente refutado. En realidad, se estima que en una persona promedio

la relación es cercana a 1.3:1, incluso 1:1 si se evalúa posterior a la defecación (6).

El concepto de convivencia e interacción con millones de bacterias es relevante para entender las enfermedades infecciosas que nos afectan y sus etiologías. Si bien se considera que la orina es "estéril", este concepto sólo se refiere a que el urocultivo convencional no demuestra crecimiento bacteriano. Nuevas técnicas de diagnóstico más sensibles como la secuenciación de DNA han identificado diversos géneros bacterianos, que en casi dos tercios de los casos no son identificables por cultivo y que corresponden al microbioma urinario (7). Al igual que el microbioma en otros órganos, la diversidad en la composición de las poblaciones es lo que correspondería al microbioma normal o saludable, con patrones específicos de alteración en estas proporciones que podrían asociarse a enfermedad.

Todo uso de antibióticos causa presión selectiva sobre las bacterias por eliminación de bacterias susceptibles, lo que lleva a efectos deletéreos en nuestro microbioma al alterar la diversidad en su composición, privilegiar el predominio de bacterias resistentes al antibiótico usado y la posibilidad de transmisión de éstas entre personas y al ambiente. La indicación de antibióticos en pacientes ambulatorios se asoció a mayor riesgo de bacterias resistentes en el tracto respiratorio y en el tracto urinario hasta 12 meses después de su uso (8). Por ello, el uso correcto de antibióticos es relevante al momento de la indicación pero también puede afectar el futuro del paciente. Un ejemplo clínico de las alteraciones del microbioma fue demostrado en pacientes sometidos a trasplante fecal por infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*, en quienes el trasplante disminuyó además la recurrencia de ITU y mejoró el perfil de susceptibilidad de los agentes etiológicos de éstas (9). Por otro lado, el uso de antibióticos aumenta el riesgo de recaída en pacientes post trasplante fecal por *C. difficile* recurrente, por lo que la elección de antibióticos con un espectro de acción más acotado como los aminoglicósidos en estos pacientes cuando cursan una ITU, tiene un efecto favorable al producir una menor disrupción en la microbiota intestinal (10). Cabe destacar que la selección de antibióticos con un espectro acotado de acción también disminuye la ocurrencia de diarrea asociada a antibióticos, infección por *C. difficile* y selección de bacterias resistentes en los en pacientes.

### RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN ITU

La resistencia a antimicrobianos es un proceso adaptativo iniciado desde los orígenes de la presencia de bacterias

en la tierra como una estrategia de defensa a los antibióticos naturales presentes en el medio ambiente. Esto se documentó recientemente al aislar bacterias multiresistentes en cavernas no expuestas a la presencia humana, no sólo a antibióticos naturales, si no también a antibióticos sintéticos como las fluoroquinolonas, la daptomicina y el linezolid (11). Las bacterias han desarrollado antibióticos contra todos los *target* bioquímicos disponibles y al mismo tiempo los mecanismos de resistencia respectivos, por lo que la búsqueda de antibióticos nuevos no es la solución final y deben asociarse estrategias de prevención de enfermedades, control de infecciones (IAAS) y uso adecuado de antimicrobianos (12).

Los mecanismos de resistencia son múltiples (alteraciones en el *target*, enzimas, bombas de eflujo y pérdida de porinas, entre otros) y pueden coexistir en una misma cepa. La mayoría de mecanismos son mutaciones cromosomales que otorgan una ventaja en supervivencia bajo presión selectiva de antibióticos. Estos genes que otorgan mecanismos de resistencia también se pueden localizar en plásmidos, elemento móviles transmisibles entre bacterias de la misma o distinta especie, lo que se traduce en una rápida propagación de resistencia a antibióticos. La resistencia mediada por plásmidos es relevante en la resistencia a fluoroquinolonas en enterobacterias, a cefalosporinas (mediada por betalactamasas de espectro extendido, BLEE), a carbapenémicos y a colistin. Dado que los genes transportados tienden a codificar resistencia a más de un tipo de antibiótico, la resistencia se amplifica exponencialmente en las cepas de bacterias que los adquieren (4). A continuación se presentan los principales cambios en resistencia a antimicrobianos usados en ITU:

## ANTIBIÓTICOS

- **Quinolonas:** La resistencia a ciprofloxacino en ITU presentó un aumento considerable en los últimos años. Para *E. coli*, el agente etiológico más frecuente de ITU comunitaria, se describe a nivel global una resistencia a ciprofloxacino de 27% a nivel comunitario y de 38% a nivel hospitalario (13). La recomendación internacional es no usar empíricamente un antibiótico cuando la resistencia local sobrepasa el 20% (14). La resistencia de enterobacterias tanto para cotrimoxazol como ampicilina sobrepasa esta brecha del 20% de resistencia (15), por lo que no se recomiendan para su uso empírico, si bien cotrimoxazol puede ser una excelente alternativa si se demuestra susceptibilidad en el antibiograma del cultivo.

- **Cefalosporinas:** La presencia de BLEE en enterobacterias confiere resistencia a cefalosporinas. Inicialmente las

infecciones por cepas BLEE+ eran un problema confinado al ambiente hospitalario, sin embargo, se ha descrito progresivamente más casos de ITU por enterobacterias BLEE+. Recientemente se reportó un 41% de *E. coli* BLEE+ en ITU comunitaria en un hospital universitario de Lima, Perú, siendo la hospitalización o cirugía previa (3 a 12m) y el uso de antibióticos en los últimos 30 días los factores de riesgo más relevantes (16).

- **Carbapenémicos:** Uno de los mecanismos más relevantes es la presencia de betalactamasas que degradan carbapenémicos llamadas carbapenemasas, pero también ocurre por mecanismos como bombas de eflujo y pérdida de porinas. Las carbapenemasas se dividen en serin-carbapenemasas (KPC, IMI, OXA, entre otras) y las metallo-betalactamasas (NDM-1, IMP, VIM, SPM, entre otras). En los cuadros de ITU causados por enterobacterias resistentes a carbapenémicos aumenta el riesgo de iniciar tratamientos empíricos inapropiados y con ello aumenta la mortalidad, la estadía hospitalaria y los costos (17). En relación al tratamiento de estas infecciones, se demostró en bacteriemias por *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC y/o VIM) una menor mortalidad al usar un tratamiento combinado, basado en un carbapenémico y asociado a un antibiótico activo, sobre el uso de monoterapia activa (18).

- **Vancomicina:** La resistencia a vancomicina es relevante en cuadros de ITU causados por *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (ERV), dado el aumento progresivo de resistencia mediada por una mutación en el *target* de unión del antibiótico, en especial en *E. faecium*. En cuadros de ITU por *Enterococcus* susceptibles (mayoría de los *E. faecalis*), es ampicilina el antibiótico de primera línea. En cistitis puede usarse como alternativa nitrofurantoína o fosfomicina. En pacientes con pielonefritis o urosepsis por ERV puede indicarse linezolid o daptomicina (19).

- **Colistin:** La resistencia a colistin en enterobacterias es más frecuente en *Klebsiella* spp., si bien puede presentarse en otras enterobacterias, y se asocia frecuente a presencia de carbapenemasas tipo KPC (20). Esto se traduce en un desafío terapéutico y se han sugerido tratamientos combinados de colistin, amikacina y tigeciclina por sinergia *in vitro*. Previamente esta resistencia se presentaba sólo en contexto de mutaciones cromosomales, sin embargo, ya se reportó en el 2015 en China la transmisión horizontal de resistencia a colistin a través de plásmidos mediada por el gen *mcr-1* entre carne cruda, animales y pacientes (21). El colistin es ampliamente usado en la ganadería por lo que la presión selectiva generó la selección de resistencia. Esta transmisión plasmidial de *mcr-1* lamentablemente no es

un problema localizado y a este primer reporte le siguieron otros países de Asia, Europa y Estados Unidos, donde en éste último ya se describió en una paciente con ITU complicada una cepa de *E. coli* resistente a colistin (*mcr-1*) y carbapenémicos ( $\text{bla}_{\text{NDM-5}}$ ) (22).

### ANTIFÚNGICOS

- **Fluconazol:** Es el principal antifúngico efectivo para cistitis por *Candida* dada su concentración en la orina, siendo la única alternativa la indicación de anfotericina. Esto constituye un desafío ante el aumento progresivo de *Candida* no albicans con menor susceptibilidad a fluconazol, como *C. glabrata*, o resistentes como *C. krusei*. También en *Candida* ha aparecido una especie que puede presentarse como multiresistente, *Candida auris*, que es capaz de producir hasta cuadros graves en los pacientes afectados, además de brotes nosocomiales (23).

### CONSIDERACIONES PREVIO AL INICIO DE ANTIMICROBIANOS

Es fundamental realizar un adecuado diagnóstico clínico y dependiendo del caso solicitar el estudio de laboratorio correspondiente previo al inicio de los antimicrobianos.

#### Diagnóstico clínico

Los clásicos síntomas de ITU son la disuria, la poliaquiuria y el tenesmo vesical. Puede también asociarse a incontinencia urinaria, dolor suprapúbico, hematuria y mal olor de la orina. El diagnóstico es más probable en pacientes que han tenido ITU previamente, relaciones sexuales recientes, alteraciones anatómicas o intervenciones del tracto urinario, diabetes y uso de antibióticos en las 2 a 4 semanas previas al cuadro. Si bien los síntomas descritos son ampliamente atribuidos a ITU, el diagnóstico basado sólo en estos criterios tiene una tasa de error de un 33% (24). Ante la presencia de fiebre se debe considerar un compromiso extra vesical, como renal (frecuentemente con puño percusión positiva al examen) o prostático. La presencia de flujo vaginal y prurito disminuyen la probabilidad de una ITU (4,24).

#### Diagnóstico de laboratorio

- Orina completa: Es el examen más frecuentemente solicitado, si bien pueden usarse directamente cintas reactivas para determinar la presencia de leucocitos y nitritos. Si uno de estos elementos es positivo en la muestra de orina es sugerente de ITU, aumentando la especificidad del diagnóstico si ambos están positivos (4).

- Urocultivo: Constituye el *gold standard* del diagnóstico en pacientes sintomáticos, aunque el diagnóstico clínico

asociado al estudio de una muestra de orina con nitritos y/o leucocitos puede ser suficiente en un primer cuadro de cistitis no complicada en una mujer. La recomendación internacional considera positivo un urocultivo de orina de 2º chorro con  $>10^5$  Unidades Formadoras de Colonias (UFC) (14), pero se ha demostrado que un umbral de 102 UFC mejora la sensibilidad manteniendo la especificidad en mujeres sintomáticas (25). Todo paciente que cursa con un cuadro de ITU complicada o tiene riesgo de resistencia antimicrobiana debiera realizarse un urocultivo previo al inicio del tratamiento. ITU complicada se consideran las siguientes situaciones (24):

- ITU en pacientes pediátricos, hombres y mujeres embarazadas.
- Obstrucción del tracto urinario (ej. litiasis renal).
- Alteraciones funcionales o anatómicas del tracto urinario; pacientes inmunosuprimidos.
- Pacientes con cateterismo urinario u hospitalizaciones recientes.

La posibilidad de resistencia antimicrobiana se relaciona a los siguientes factores (4):

- Edad (>60 años).
- Antecedente de un cuadro previo de ITU.
- Presencia de comorbilidades.
- Hospitalizaciones previas
- Viajes al extranjero.
- Todo uso previo de antibióticos (4).

- Hemocultivos: En pacientes que cursan con ITU asociadas a fiebre, más aún quienes cursan con cuadros de sepsis, se debe tomar al menos dos hemocultivos aerobios previo al inicio de antibióticos.

- Otros cultivos: En cuadros de ITU complicada con obstrucción de la vía urinaria o abscesos que se someterán a drenaje percutáneo, se sugiere tomar cultivo corriente de la muestra obtenida. El rendimiento de éste puede aumentarse al inocular la muestra, bajo técnica estéril, en botellas de hemocultivos, previo a su envío al laboratorio.

### BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Se refiere a la presencia de un urocultivo positivo ( $>10^5$  UFC) en ausencia de síntomas concordantes con un cuadro de ITU. La bacteriuria debiera persistir en una segunda muestra de orina en mujeres, siendo una muestra suficiente para catalogar bacteriuria en hombres (24). Esta condición aumenta con la edad, pudiendo estar presente en 25 a 50% de las personas que residen en hogares, hasta 100% en usuarios de catéteres urinarios permanentes.

Buscar una bacteriuria asintomática sólo es relevante en casos excepcionales como las pacientes embarazadas, en quienes el tratamiento disminuye la posibilidad de presentar una pielonefritis posterior y el posible daño secundario al feto, o en pacientes que se someterán a cirugías urológicas (24). Fuera de estos dos grupos de pacientes, no existe ningún beneficio demostrado del tratamiento antibiótico ni para prevenir ITU sintomática ni para evitar complicaciones (26).

## CUADROS CLÍNICOS Y CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO

Un diagnóstico correcto permitirá la elección apropiada del antimicrobiano según la localización de la infección (ej. cistitis vs pielonefritis) e indicar el tiempo de tratamiento adecuado. Deben considerarse también factores asociados al paciente, como la exposición previa a antibióticos, alergia o intolerancia a fármacos, función renal, embarazo o lactancia materna.

### Cistitis

En cuadros de cistitis no complicada el agente etiológico más frecuente es *E. coli* y la menor resistencia antimicrobiana la presentan fosfomicina (0-2.9%) y nitrofurantoína (0-4.4%) (2). De uso habitual, se recomienda nitrofurantoína/macrocrisales (100mg c/6hrs vo por 5-7 días) o puede indicarse fosfomicina (dosis única de 3gr vo), ampliamente usado en Europa, y cuyo uso se discute más adelante en este artículo. Si bien se recomienda el uso empírico de cotrimoxazol, éste está restringido a regiones con una resistencia menor al umbral del 20% y en casos que no hayan usado este antibiótico en los últimos 3 meses (14, 27). Si se conoce la susceptibilidad local o se dispone del resultado del urocultivo, tanto el cotrimoxazol (*Forte*: trimetoprima/sulfametoxazol 160/800mg, 1 compr c/12hrs por 3 días) (14), como ciprofloxacino (250mg c/12hrs por 3 días) son excelentes alternativas (28). El uso de amoxicilina/ác. clavulánico o cefpodoxima son de menor efectividad en el uso empírico y no se recomiendan (14). Tampoco se recomienda el uso de tratamientos abreviados en pacientes hombres con cistitis y en ellos se sugiere completar al menos 7 días de terapia (27).

Recordar que todo paciente con ITU complicada o con factores de riesgo de ITU por agentes etiológicos resistentes requieren de un urocultivo previo al inicio del tratamiento antibiótico.

No se recomienda realizar un urocultivo posterior al tratamiento en pacientes asintomáticos, con excepción de pacientes embarazadas (1-2 semanas posterior al trata-

miento) o en pacientes que se someterán a una intervención urológica, en quienes se busca descartar una bacteriuria asintomática.

### Pielonefritis aguda

La presencia de fiebre en pacientes con síntomas urinarios bajos, dolor lumbar y/o puño percusión positiva, es sugerente de un cuadro de pielonefritis aguda y se debe solicitar un estudio de orina y urocultivo. En pacientes que no requieren hospitalización en regiones con 10% o menos de resistencia a fluoroquinolonas, se sugiere el uso de ciprofloxacino (500mg c/12hrs, por 7 días). Si la resistencia supera el 10%, lo que es probable en nuestro medio por la evidencia global (aunque faltan estudios respecto a la susceptibilidad de ITU a nivel ambulatorio), lo recomendable es iniciar el tratamiento con una dosis de ceftriaxona (1gr ev por 1 vez) o un aminoglicósido (15mg/kg/d amikacina ev, 5-7mg/kg/d gentamicina ev) y luego continuar con ciprofloxacino para ajustar el tratamiento empírico con el resultado del urocultivo (14). Si se dispone del urocultivo y la susceptibilidad es adecuada, puede usarse cotrimoxazol *Forte* (1 compr c/12hrs por 14 días) o de forma alternativa, cefalosporinas (por 10 a 14 días) después de una primera dosis de ceftriaxona o aminoglicósido (14).

En pacientes con un cuadro de pielonefritis aguda que requieran hospitalización deben tomarse además los ya mencionados hemocultivos. Se ha demostrado que tienen mayor rendimiento en pesquisar el agente etiológico de la ITU, dado su fácil toma previo al inicio de los antibióticos, lo que frecuentemente no ocurre con los urocultivos (29). El tratamiento debe ser endovenoso, siendo la recomendación internacional la elección entre una fluoroquinolona; un aminoglicósido; una cefalosporina de 3ª generación o una penicilina de espectro expandido (ej. piperacilina), asociado o no a un aminoglicósido; o un carbapenémico (14). En nuestro medio el inicio de ceftriaxona, asociado a una dosis de aminoglicósido, permite una cobertura adecuada, incluyendo la posibilidad de enterobacterias BLEE+, debiendo ajustarse posteriormente con los resultados de los cultivos. No debe usarse nitrofurantoína por falta de concentración en el tejido renal.

### Medidas terapéuticas adicionales

En pacientes con pielonefritis debe asegurarse la permeabilidad de la vía urinaria, en especial en pacientes con antecedente de litiasis renal o cuadro clínico compatible, retención urinaria o cirugías urológicas previas.

La pielonefritis enfisematosa es un cuadro grave con infección necrotizante producida por bacterias productoras de gas y que se presente más frecuentemente en

pacientes diabéticos descompensados o con obstrucción de la vía urinaria. Estos pacientes se benefician de un drenaje percutáneo, pudiendo llegar a requerir una nefrectomía (29).

### Prostatitis

Pacientes hombres que se presenten con fiebre, síntomas urinarios bajos (disuria, poliaquiuria, urgencia miccional) asociado a dolor perineal o pélvico y/o retención urinaria, hace sugerir compromiso prostático, que puede objetivarse en el laboratorio con el alza del antígeno prostático (30). Se debe solicitar el estudio de orina, urocultivo y, en los casos de urosepsis, los hemocultivos. Además, se debe medir el residuo postmiccional para evaluar la posibilidad de retención urinaria subclínica.

La elección del esquema terapéutico requiere de una adecuada penetración al tejido prostático y la capacidad de alcanzar niveles terapéuticos. A ello se suma la necesidad de considerar la resistencia local en el tratamiento empírico y el ajuste posterior con el resultado de los cultivos. La mejor penetración al tejido prostático la logran las fluoroquinolonas (3-4 veces superior a betalactámicos) y el cotrimoxazol. Por el contrario, nitrofurantoína no logra niveles terapéuticos. Si el cuadro de prostatitis aguda se presenta como urosepsis el tratamiento debiera iniciarse de forma parenteral, de preferencia ceftriaxona o piperacilina/tazobactam, pudiendo asociarse un aminoglicósido en dosis diaria (31). Al igual que en los cuadros de ITU analizados previamente es relevante la diferenciación de la adquisición ambulatoria o nosocomial y de los factores de riesgo de resistencia antimicrobiana. Un factor de riesgo para presentar prostatitis lo constituye la instrumentalización uretral o la biopsia prostática. La resistencia a fluoroquinolonas por uso de antibióticos o por cuadros de ITU previo a la biopsia aumenta el riesgo de prostatitis post procedimiento, lo que debiera considerarse previo a la elección de la profilaxis (32).

La cobertura antibiótica empírica debe ajustarse según los resultados de los cultivos, recomendándose al menos 2 semanas de tratamiento, pudiendo requerir 4 semanas en casos de compromiso sistémico o asociados a bacteriemia (31). En casos con cuadros clínicos persistentes o mejoría muy lenta, considerar la presencia de abscesos, cuyo estudio requiere realizar imágenes complementarias (30).

### ITU asociada a catéter

En pacientes usuarios de catéter urinario permanente (CUP) o que requieren sondeo intermitente, la presencia de síntomas o signos como fiebre, dolor suprapúbico o lumbar, alteraciones de conciencia, síntomas urinarios bajos post

retiro de sonda <48hrs, aumento espasticidad en pacientes lesionados medulares; pueden ser sugerentes de infección. Si la clínica es compatible y no hay otro foco evidente, se requiere de un urocultivo (del catéter, o por cateterismo, o de 2º chorro post retiro sonda<48hrs) con  $\geq 10^3$  UFC de una o más especies bacterianas para diagnosticar una ITU asociada a catéter (33). En pacientes que portan un CUP de >2 semanas y requieren mantenerlo, debiera cambiarse el catéter y tomar el urocultivo posterior a la instalación del nuevo catéter. No se recomienda la toma de urocultivo en pacientes asintomáticos ni se le otorga valor a la piuria aislada. Es fundamental considerar la necesidad de mantención del catéter y retirarlo precozmente si no tiene indicación. El tratamiento antibiótico debe adecuarse al urocultivo y el tratamiento empírico inicial ajustarse a la resistencia antimicrobiana nosocomial, considerando un predominio de *K. pneumoniae* y *E. coli*, seguido de *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y *C. Albicans* (3). Siete días de tratamiento pueden ser suficientes en caso de una rápida resolución del cuadro clínico, pudiendo requerir 10-14 días en caso de cuadro más severos (33).

### Candiduria

La candiduria asintomática, o aislamiento de *Candida* en el urocultivo, tiene el mismo valor que la bacteriuria asintomática, por lo que no tiene indicación de tratamiento y frecuentemente se asocia al uso de CUP, siendo la intervención más efectiva el retiro del catéter (34). En caso de sospecha de cistitis por *Candida*, debe repetirse el urocultivo posterior al retiro o instalación de nuevo CUP (si persiste su indicación).

El fluconazol es el principal antifúngico efectivo para cistitis por *Candida* susceptible, dada su concentración en la orina, siendo alternativa el uso de anfotericina deoxicolato. Si bien se sugiere la instilación vesical de anfotericina, esto rara vez se usa en la práctica. En caso de pielonefritis, también es el fluconazol el antifúngico de primera línea y la alternativa la anfotericina liposomal (34).

### AUGE DE ANTIBIÓTICOS ANTIGUOS

- **Fosfomicina:** Es un antibiótico que actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. Es de amplio espectro con cobertura de bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluso multiresistentes. Se dispone de fosfomicina hace 45 años en Europa en su presentación oral (sobres) y endovenosa. En Estados Unidos y también en Chile sólo se dispone de la presentación oral y está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos sólo en ITU no complicada. Está en evaluación por la FDA una nueva

presentación endovenosa, que demostró no inferioridad al uso de piperacilina/tazobactam en ITU complicada (35). Si bien la evidencia es limitada en ITU por agentes etiológicos resistentes, se ha demostrado efectividad clínica y cura microbiológica en la mayoría de los casos, incluyendo cuadros de ITU complicada (36).

- **Aminoglicósidos:** Son antibióticos de uso habitual y se dispone de una amplia experiencia clínica en su uso. Activos frente a la mayoría de los bacilos gram-negativos y sinérgicos frente a *Enterococcus*, aún mantienen un perfil de susceptibilidad adecuado en los cuadros de ITU, incluso como monoterapia (37). Su uso debe ajustarse a la función renal y se dispone de niveles plasmáticos para asegurar seguridad y efectividad.

### NUEVOS ANTIBIÓTICOS

El mayor desafío de tratamiento actual lo constituyen enterobacterias productoras de carbapenemasas. La mayoría de las experiencias son observacionales y destaca una menor mortalidad en el uso combinado que contenga un carbapenémico y al menos un antibiótico activo (18). En el desarrollo de nuevos antibióticos se han rescatado antibióticos betalactámicos y combinado con nuevos inhibidores de betalactamasas contándose actualmente con ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam y meropenem/vaborbactam, entre otros. Estos antibióticos debieran restringirse a infecciones por bacterias gram-negativas resistentes, según el mecanismo de resistencia involucrado. Respecto a la actividad frente a la presencia de carbapenemasas, se dispone de ceftazidima/avibactam y meropenem/vaborbactam que son sólo activos contra serin-carbapenemasas, pero no tienen actividad frente a metalo-betalactamasas. Ceftolozano/tazobactam no tiene

efectividad frente a carbapenemasas, siendo su objetivo *Pseudomonas* resistentes mediante mecanismos distintos a carbapenemasas.

A continuación se resumen sus áreas de aplicación clínica: **Ceftazidima/avibactam:** Demostró mejor respuesta clínica y menor mortalidad en bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPC), comparado contra esquemas combinados de carbapenémicos y aminoglicósidos o colistin (38).

**Ceftolozano/tazobactam:** Su nicho son los cuadros de ITU o infecciones intra-abdominales (asociado a metronidazol) por *Pseudomonas* multiresistentes no productoras de carbapenemasas, si bien también es efectivo para *E. coli* y *Klebsiella* susceptibles (39).

**Meropenem/vaborbactam:** Fue aprobado en agosto del 2017 por la FDA para ITU complicada, incluyendo pielonefritis aguda, causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae species complex* (40).

### CONCLUSIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema global creciente, cuyas consecuencias afectan a pacientes que cursan con cuadros de ITU por estos agentes etiológicos y pueden implicar mayor morbimortalidad sin un enfrentamiento adecuado. Evitar la exposición innecesaria a antibióticos, realizar un correcto diagnóstico, elegir y ajustar un adecuado tratamiento, son algunas de las medidas que pueden beneficiar a nuestros pacientes. El auge de algunos antibióticos conocidos y el desarrollo de nuevos antimicrobianos son estrategias que no perdurarán si no se aplican las medidas mencionadas.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wurgaft A. Infecciones del tracto urinario. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21:629-633.
2. Tandogdu Z, Wagenlehner F. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29:73-79.
3. Otaíza F, Orsini M, Pohlenz M. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2015. MINSAL. Disponible en: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/09/informe-vigilancia-2015.pdf>. Revisado 29 octubre, 2017.
4. Shepherd A, Pottinger P. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med Clin N Am* 2013;97: 737-757.
5. Reardon S. Spread of antibiotic-resistance gene does not spell bacterial apocalypse-yet. *Nature News* 2015. Available at: <http://www.nature.com/news/spread-of-antibiotic-resistance-gene-does-not-spell-bacterial-apocalypse-yet-1.19037>. Accessed October 29, 2017.
6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016;14(8): e1002533.
7. Lewis DA, Brown R, Williams J, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic

- adults. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3:41.
8. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D and Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
  9. Tariq R, Pardi D, Tosh P, Walker R, Razonable R, Khanna S. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency. *Clin Infect Dis*. 2017;XX(00):1-3. Epub 2017 Jul 18. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cix618.8>
  10. Staley C, Vaughn B, Graiziger C, Sadowsky M, Khoruts A. Gut-sparing treatment of urinary tract infection in patients at high risk of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:522-528.
  11. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 2012;7:e34953.
  12. Spellberg B, Bartlett J, Gilbert D. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013;368:299-302.
  13. Fasugba O, Gardner A, Mitchell B, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis* 2015;15:545.
  14. Gupta K, Hooton T, Naber K, 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. *CID* 2011;52:e103-e120.
  15. Gordon K, Jones R; SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45:295-301.
  16. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis* 2017;55:16-19.
  17. Zilberberg M, Nathanson B, Sulham K, Fan W, Shorr A. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis* 2017;17:279.
  18. Daikos G, Tsaousi S, Tzouveleki L, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2322-8.
  19. Heintz B, Halilovic J, Christensen C. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* 2010;30:1136-49.
  20. de Maio Carrillho C, Gaudereto J, Martins R, et al. Colistin-resistant Enterobacteriaceae infections: clinical and molecular characterization and analysis of in vitro synergy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;87:253-257.
  21. Liu Y, Wang Y, Walsh T, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161-8.
  22. Mediavilla J, Patrawalla A, Chen L, et al. Colistin- and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Harboring *mcr-1* and *blaNDM-5*, Causing a Complicated Urinary Tract Infection in a Patient from the United States. *MBio* 2016;7:e01191-16.
  23. Borman A, Szekely A, Johnson E. Isolates of the emerging pathogen *Candida auris* present in the UK have several geographic origins. *Med Mycol* 2017;55:563-567.
  24. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:361-7.
  25. Hooton T, Roberts P, Cox M, Stapleton A. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369:1883-91
  26. Zalmanovici TA, Lador A, Sauerbrun-Cutler M, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009534.
  27. Grigoryan L, Trautner B, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA* 2014;312:1677-84.
  28. Fica A. Tratamientos antimicrobianos abreviados en pacientes adultos. *Rev Chil Infect* 2004; 21: 199-207.
  29. Schneeberger C, Holleman F, Geerlings S. Febrile urinary tract infections: pyelonephritis and urosepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:80-5.
  30. Gill B, Shoskes D. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:86-91.
  31. Lipsky B, Byren I, Hoey C. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1641-52.
  32. Roberts M, Williamson D, Hadway P, Doi S, Gardiner R, Paterson D. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: A bias-adjusted meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:301-9.
  33. Hooton T, Bradley S, Cardenas D, et al. 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.
  34. Cornely O, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:19-37.
  35. Kaye K, Rice L, Dane A, et al. Intravenous Fosfomycin (ZTI-01) for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP): Results from a Multi-center, Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study in Hospitalized Adults (ZEUS). Available at: <https://idsa.confex.com/idsa/2017/webprogram/Paper64682.html> (Access 29/10/2017).
  36. Giancola S, Mahoney M, Hogan M, Raux B, McCoy C, Hirsch E. Assessment of Fosfomycin for Complicated or Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections: Patient Characteristics and Outcomes. *Chemotherapy* 2017;62:100-104.
  37. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul

M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:247-57.

38. Shields R, Nguyen M, Chen L, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61: e00883-17.
39. Wright H, Bonomo R, Paterson D. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:704-712.
40. VABOMERE (meropenem and vaborbactam) Powder for Injection. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209776Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209776Orig1s000TOC.cfm) (Access 29/10/2017).