



ANTIBIÓTICOS PARA LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Antibióticos para la bacteriuria asintomática (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 4. Art. No.: CD009534. DOI: 10.1002/14651858.CD009534

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La bacteriuria asintomática se detecta habitualmente en mujeres de hasta 60 años de edad, pacientes con diabetes y personas de edad avanzada. El efecto beneficioso del tratamiento con antibióticos para esta afección es polémico.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con antibióticos para la bacteriuria asintomática en adultos. Los objetivos específicos fueron evaluar 1) la efectividad de los antibióticos para prevenir el desarrollo de la IU sintomática, las complicaciones relacionadas con la IU, la mortalidad general, la mortalidad relacionada con la IU y la resolución de la bacteriuria; 2) el desarrollo de resistencia al tratamiento con antibióticos mediante la comparación de la resistencia de las bacterias que crecen en la orina, antes y después del tratamiento; y 3) la frecuencia de los eventos adversos.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Riñón (*Cochrane Renal Group*) hasta el 24 febrero 2015, mediante contacto con el coordinador de búsqueda de ensayos, utilizando términos de búsqueda relevantes para esta revisión.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) y cuasialeatorios que compararon antibióticos con placebo o ningún tratamiento para la bacteriuria asintomática en adultos.

Los resultados de interés fueron desarrollo de infección urinaria (IU) sintomática, complicaciones, muerte, cualquier evento adverso, desarrollo de resistencia a los antibióticos, curación bacteriológica y disminución de la función renal.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron la calidad de los estudios. Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el modelo de efectos aleatorios y los resultados se expresaron como cocientes de riesgos (CR) con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados principales

Se incluyeron nueve estudios (1614 participantes) en esta revisión. La IU sintomática (CR 1.11; IC del 95%: 0.51 a 2.43), las complicaciones (CR 0.78; IC del 95%: 0.35 a 1.74) y la muerte (CR 0.99; IC del 95%: 0.70 a 1.41) fueron similares entre los brazos de antibiótico y placebo o ningún tratamiento. Los antibióticos fueron más eficaces para la curación bacteriológica (CR 2.32; IC del 95%: 1.11 a 4.83) pero también se presentaron más eventos adversos en este grupo (CR 3.77; IC del 95%: 1.40 a 10.15). No se observó una disminución en la función renal entre los estudios; hubo datos mínimos disponibles sobre la aparición de cepas resistentes después del tratamiento antimicrobiano.

Los estudios incluidos fueron de calidad media y alta, utilizaron tratamientos diferentes con duraciones diferentes del tratamiento y del seguimiento, en diferentes poblaciones, pero lo anterior no pareció influir en los resultados de la revisión.

Conclusiones de los autores

No se observaron diferencias entre antibióticos versus ningún tratamiento para la bacteriuria asintomática con respecto al desarrollo de IU sintomática, complicaciones o muerte.

Los antibióticos fueron superiores a ningún tratamiento para la curación bacteriológica, pero con significativamente más eventos adversos. En los estudios incluidos en esta revisión no hubo efectos clínicos beneficiosos de tratar la bacteriuria asintomática.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamiento con antibióticos para la bacteriuria asintomática

El crecimiento de bacterias en la orina sin molestia alguna (bacteriuria asintomática) se detecta con frecuencia mujeres de hasta 60 años de edad, y en pacientes con diabetes y de edad avanzada. No está claro si el tratamiento con antibióticos para esta afección tiene efectos beneficiosos en personas adultas no embarazadas.

En esta revisión se incluyeron nueve estudios de calidad moderada a alta que reclutaron 1614 participantes institucionalizados o ambulatorios, asignados a tratamiento antibiótico o placebo / ningún tratamiento para tratar la bacteriuria asintomática con duraciones diferentes del tratamiento y del seguimiento. Las

pruebas están actualizadas hasta febrero 2015. No se encontraron efectos clínicos beneficios del tratamiento con antibióticos. Los antibióticos erradicaron el crecimiento de las bacterias en más participantes, pero, con el inconveniente de que hubo más eventos adversos que en los grupos ningún tratamiento.

ANTECEDENTES

Descripción de la condición

La prevalencia de la bacteriuria asintomática varía según la edad, el sexo, la actividad sexual y la presencia de anomalías genitourinarias. La bacteriuria asintomática se detecta con frecuencia en mujeres de hasta 60 años de edad en una tasa del 3% al 5%. La bacteriuria asintomática es más frecuente en pacientes con diabetes y de edad avanzada (Lin 2008). Entre el 25% al 50% de las mujeres de edad avanzada y entre el 15% y el 40% de los hombres de dicho grupo en establecimientos de atención a largo plazo presentan bacteriuria. La bacteriuria asintomática es poco frecuente en los hombres jóvenes sanos, pero su prevalencia aumenta de manera significativa después de los 60 años de edad. Los hombres con diabetes no parecen tener una mayor prevalencia de bacteriuria comparados con los hombres sin diabetes (Nicolle 1997; Zhanel 1991). Las causas del aumento de la susceptibilidad a la bacteriuria asintomática entre los pacientes de más edad se pueden atribuir a la disminución de la inmunidad mediada por células, el aumento de la receptividad bacteriana de las células uroepiteliales, la disfunción vesical neurogénica, el cambio en las defensas vesicales debido a uropatía obstructiva, la disminución de los factores antibacterianos prostáticos y vaginales, el pH urinario y vaginal, las hormonas y la incontinencia urinaria y fecal que favorece a la bacteriuria (Nicolle 1987a; Nicolle 1988; Reid 1984; Sant 1987). La asociación de la bacteriuria asintomática con la infección urinaria (IU) sintomática es probablemente atribuible a factores del huésped que promueven la infección urinaria sintomática y asintomática, pero la infección sintomática no es atribuible a la bacteriuria asintomática. Los factores de riesgo de desarrollar IU sintomática no se han definido bien y las consecuencias de la bacteriuria asintomática en los pacientes con diabetes son polémicas (Ribera 2006).

La glucosuria favorece el crecimiento bacteriano *in vitro*, pero este resultado no se ha podido confirmar *in vivo* en los pacientes con diabetes (Geerlings 1999). No se conoce tampoco si la bacteriuria asintomática precede a la bacteriuria sintomática en estos pacientes (Geerlings 2000).

Al parecer en los pacientes con diabetes la bacteriuria asintomática no provoca complicaciones graves, por lo que se ha recomendado que el cribado para la bacteriuria asintomática no es necesario en estos pacientes (Nicolle 2005).

Algunos estudios han informado mayor mortalidad asociada

con la bacteriuria asintomática en los pacientes de edad avanzada (Dontas 1981; Evans 1982), pero otros estudios no confirmaron este hallazgo. Estudios clínicos de residentes de edad avanzada en establecimientos de atención a largo plazo no han mostrado efectos beneficiosos del cribado o el tratamiento antimicrobiano para la bacteriuria asintomática (Heinamaki 1986; Nicolle 1987a; Nordenstam 1986). Las pacientes premenopáusicas no embarazadas con bacteriuria asintomática no tienen efectos adversos y en general eliminan la bacteriuria espontáneamente. Sin embargo, estas pacientes tienen mayores probabilidades de presentar IU sintomática posterior comparadas con las pacientes que no tienen bacteriuria asintomática (Hooton 2000).

La bacteriuria asintomática se caracteriza por la presencia de una cantidad significativa de bacterias en un espécimen de orina recogido adecuadamente de un paciente sin síntomas o signos de IU. Los criterios cuantitativos para identificar la bacteriuria significativa en un paciente asintomático son al menos 100000 de unidades formadoras de colonias (UFC) ml de la misma especie bacteriana en especímenes de orina recogidos de manera limpia del chorro medio en un único espécimen para los hombres o en dos especímenes consecutivos para las mujeres y al menos 100UFC/ml de la misma especie de especímenes únicos de orina por catéter en hombres o mujeres (Nicolle 2005). La esterasa leucocitaria y las pruebas de nitrito se utilizan a menudo en el ámbito de la atención primaria para evaluar los síntomas urinarios; sin embargo, estas pruebas no son útiles para el diagnóstico de la bacteriuria asintomática porque la detección de piuria no es específica para las IU. El análisis de orina mediante revisión microscópica en busca de bacterias aún es una prueba útil para la identificación de la bacteriuria (Colgan 2006).

Escherichia coli (*E. coli* es todavía el microorganismo aislado con mayor frecuencia en los pacientes con bacteriuria asintomática; el estafilococo coagulasa negativo es frecuente en los hombres, así como los bacilos gram negativos y las especies *Enterococcus* (Mims 1990). En los pacientes con anomalías del sistema genitourinario, incluidos los pacientes de edad avanzada institucionalizados, se puede aislar una variedad amplia de microorganismos. En la IU no complicada, la infección por *E. coli* presenta varios factores relacionados con la virulencia que ayudan a la colonización de las vías urinarias, incluidas diversas adherencias, sistemas de secuestro de hierro y toxinas (Zhang 2003); estas cepas son menos virulentas en los pacientes con bacteriuria asintomática (Holden 2004; Hull 1999). Estudios moleculares recientes demuestran que algunas cepas de *E. coli* que causan bacteriuria asintomática son cepas comensales no virulentas, mientras que otras fueron originalmente cepas virulentas que han evolu-

cionado al comensalismo (Klemm 2007; Zdziarski 2008). Esta prevalencia baja de las características de la virulencia es consistente con informes anteriores entre individuos por otra parte sanos y en pacientes con diabetes con bacteriuria asintomática (Geerlings 2001; Vranes 2003).

Las bacterias que habitan normalmente el intestino pero no invaden las vías urinarias en circunstancias habituales pueden ser capaces de migrar en los pacientes con diabetes; estas infecciones pueden ser persistentes (Dalal 2009). El aumento de la adherencia de *E. coli* con fimbrias tipo 1 a las células uroepiteliales de los pacientes con diabetes, con menor secreción de citoquinas y menor número de leucocitos, puede explicar parcialmente la mayor incidencia y prevalencia de bacteriuria asintomática en los pacientes con diabetes (Geerlings 2008).

Descripción de la intervención

Un dilema habitual en la práctica clínica es si se trata a los pacientes asintomáticos que presentan bacterias en la orina.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos entre las bacterias es un motivo de preocupación importante, y el uso racional de estos agentes requiere la identificación de situaciones clínicas en las cuales no sea indicado el tratamiento antimicrobiano. No existe consenso acerca del tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con diabetes (Zhanell 1990).

La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomienda cribar y tratar la bacteriuria asintomática en las pacientes embarazadas, antes de los procedimientos urológicos donde se prevé que ocurrirá hemorragia de la mucosa, y en pacientes con bacteriuria adquirida por catéter que persiste 48 horas después de la extracción de un catéter colocado. Para otros grupos de pacientes no se recomienda tratamiento. No es posible hacer recomendaciones para los receptores de trasplante (Nicolle 2005).

De qué manera podría funcionar la intervención

Los efectos beneficiosos y perjudiciales de tratar o no tratar la bacteriuria asintomática no están claros. El cribado y tratamiento de la bacteriuria asintomática es apropiado si la bacteriuria tiene resultados adversos que pueden prevenirse con el tratamiento antimicrobiano. Hay pocos escenarios en los cuales el tratamiento con antibióticos de la bacteriuria asintomática ha demostrado una mejoría en los resultados de los pacientes, principalmente durante el embarazo. Se ha informado que el tratamiento de la bacteriuria asintomática no reduce la frecuencia de infecciones sintomáticas ni previene episodios adicionales de bacteriuria asintomática (Nicolle 2005). Se ha informado que la erradicación de los microorganismos que causan IU es más difícil en los pacientes con diabetes debido a una mayor frecuencia de farmacoresistencia múltiple (Wright 2000).

Por qué es importante realizar esta revisión

Las guías de la IDSA recomiendan la investigación y evaluación adicionales de la bacteriuria asintomática en estudios clínicos realizados apropiadamente; las guías actuales se basaron en una revisión de las pruebas publicadas que incluyó estudios de diferente calidad, con heterogeneidad alta y resultados polémicos (Nicolle 2005). No hay pruebas basadas en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA) para establecer la necesidad de cribar y tratar la bacteriuria asintomática en personas no embarazadas. Los problemas relacionados con las embarazadas se han incluido en revisiones Cochrane separadas (Guinto 2010; Smaill 2007; Widmer 2011).

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con antibióticos para la bacteriuria asintomática en adultos. Los objetivos específicos fueron evaluar los siguientes aspectos.

- La efectividad de los antibióticos para prevenir el desarrollo de IU sintomática, las complicaciones relacionadas con la IU, la mortalidad general, la mortalidad relacionada con la IU y la resolución de la bacteriuria.
- El desarrollo de resistencia al tratamiento con antibióticos mediante la comparación de la resistencia de las bacterias que crecen en la orina, antes y después del tratamiento.
- La frecuencia de eventos adversos.

MÉTODOS

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Todos los ECA y ensayos cuasialeatorios (ECA en los que la asignación al tratamiento se obtuvo por alternancia, uso de historias clínicas alternas, fecha de nacimiento u otros métodos predecibles) que investigaron el uso de antibióticos para el tratamiento de la bacteriuria asintomática.

Tipos de participantes

Criterios de inclusión

Se incluirán pacientes adultos ambulatorios o institucionalizados de 18 años de edad o más con bacteriuria asintomática (sin disuria, dolor suprapúbico, polaquiuria o urgencia miccional, fiebre, escalofríos o dolor lumbar) y con crecimiento bacteriano definido como al menos 100000UFC/ml de la misma especie bacteriana en especímenes de orina recogidos de manera limpia del chorro medio en un único espécimen para los hombres, o en dos especímenes consecutivos para las mujeres y al menos 100 UFC/ml de la misma especie de especímenes únicos de orina por catéter en hombres o mujeres.

Los ensayos no estuvieron limitados por un factor o riesgo inicial. Se excluyeron los ensayos que seleccionaron a los participantes en el primer mes después de un evento cardiovascular agudo.

Criterios de exclusión

Pacientes embarazadas, participantes cateterizados (cualquier tipo de catéter), pacientes con stents urinarios, tubos de nefrostomía, receptores de trasplante de riñón u otro tipo de trasplante, bacteriuria relacionada con procedimientos urológicos, lesión de la médula espinal y pacientes hospitalizados.

Los estudios se excluyeron si presentaban alguna de las siguientes características: más del 10% de los participantes tenían menos de 18 años de edad, estaban hospitalizados, presentaban IU sintomática y no hubo datos disponibles separados para estos grupos, una tasa de abandono de más del 30%.

Tipos de intervenciones

- Tratamiento con antibióticos de cualquier tipo, dosis o duración comparado con placebo o ningún tratamiento.
- Los estudios que informaron intervenciones combinadas se incluyeron solo si ambos brazos de tratamiento recibieron la misma cointervención.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

- Proporción de pacientes que desarrollaron IU sintomática
- Proporción de pacientes con complicaciones: urosepsis, pielonefritis
- Muerte.

Medidas de resultado secundarias

- Proporción de pacientes que desarrollan cualquier evento adverso durante el tratamiento
- Proporción de pacientes que desarrollan Resistencia (crecimiento de bacterias en orina) durante el período de tratamiento, al comparar la resistencia de las bacterias que crecen en la orina, antes y después del tratamiento
- Proporción de pacientes con curación bacteriológica
- Proporción de pacientes con mortalidad relacionada con sepsis
- Disminución de la función renal, tal como se definió en los estudios individuales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resumen de los resultados principales

La bacteriuria asintomática es frecuente y el método de cribado para esta afección en las pacientes embarazadas es una norma bien establecida basada en pruebas en la práctica médica actual. No se ha demostrado que el cribado de otros grupos de adultos mejore los resultados (Lin 2008).

En esta revisión, se incluyeron nueve estudios con 1614 participantes. En general no hubo pruebas de cualquier efecto clínico beneficioso de tratar la bacteriuria asintomática para las categorías de participantes incluidos. No se observaron diferencias

entre tratamiento con antibióticos versus ningún tratamiento para el desarrollo de IU sintomática, complicaciones, mortalidad y disminución de la función renal. Más participantes que recibieron antibióticos se curaron bacteriológicamente, pero en este grupo se informaron más eventos adversos, principalmente leves; seis participantes de dos estudios interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos (Tabla 1). Solamente un estudio informó la mortalidad relacionada con sepsis, que fue 3.8% (1/26) y 4.1% (1/24) en los grupos tratamiento y ningún tratamiento, respectivamente; en el grupo control se aislaron diferentes agentes patógenos de los que causan bacteriuria y la infección urinaria puede haber contribuido a una muerte debido a coma hiperosmolar en el grupo de tratamiento (Nicolle 1987). La mortalidad no se relacionó con la bacteriuria asintomática en los otros estudios. El desarrollo de cepas urinarias resistentes después del tratamiento se informó en un estudio (Giamarellou 1998).

Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

Los estudios incluyeron mujeres y hombres jóvenes y de edad avanzada, ambulatorios o de centros geriátricos. En general, al inspeccionar los gráficos, no hubo diferencias significativas entre los resultados de los estudios que incluyeron diferentes poblaciones, excepto un estudio que incluyó más mujeres jóvenes sexualmente activas con IU recurrente de un centro de enfermedades de transmisión sexual; además, en este estudio no se mencionó la definición de curación bacteriológica (Cai 2012).

Calidad de la evidencia

Los estudios incluidos fueron de calidad moderada y alta (Riesgo de sesgo en los estudios incluidos), utilizaron tratamientos diferentes con duraciones diferentes del tratamiento y el seguimiento, en diferentes poblaciones, pero lo anterior no pareció influir en los resultados de los estudios individuales. Se observó heterogeneidad entre los resultados de los estudios para la curación bacteriológica, y las diferentes poblaciones, las diferentes definiciones de curación bacteriológica, las diferentes duraciones del tratamiento y el seguimiento entre los estudios y la metodología diferente pueden haber contribuido a este resultado.

Se observó menos heterogeneidad cuando los estudios solamente se consideraron según la ocultación. En un estudio los participantes desarrollaron más IU sintomática y tuvieron menos curación bacteriológica en el brazo de tratamiento con antibióticos que en el brazo ningún tratamiento, en contraposición con los resultados de los otros estudios incluidos en la revisión; este hecho podría atribuirse a la población específica incluida en este estudio (Cai 2012).

La exclusión de este estudio del metanálisis no cambió el resultado.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Los metanálisis se realizaron mediante el modelo de efectos aleatorios y para probar la solidez de los resultados se utilizó el modelo de efectos fijos; no se obtuvieron resultados diferentes al utilizar los dos métodos. Los análisis de sensibilidad según la ocultación de la asignación y el proceso de asignación al azar no cambiaron los resultados.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Se encontraron resultados contradictorios en diferentes estudios con respecto a la necesidad de tratamiento de la bacteriuria asintomática (Boscia 1986; Marketos 1969; Sourander 1972). Los resultados de la presente revisión están apoyados por las recomendaciones actuales. Las guías publicadas por la IDSA en 2006 señalan que no hay efectos beneficiosos cuantificables para cribar o proporcionar tratamiento con antibióticos para la bacteriuria asintomática en los siguientes pacientes: pacientes premenopáusicas que no están embarazadas; pacientes de edad avanzada con diabetes que viven en la comunidad y en instituciones de atención a largo plazo; y pacientes con lesión de la médula espinal o con un catéter vesical colocado. Existen excepciones cuando se trata de una paciente embarazada o cuando las vías urinarias se manipularán quirúrgicamente (Nicolle 2005). El *Preventive Services Task Force* de los EE.UU. ha publicado recomendaciones similares a las de la IDSA (Lin 2008), según pruebas de revisiones sistemáticas, metanálisis, ECA, estudios de cohorte y de casos y controles, y series de casos de bases de datos grandes de múltiples sitios. El tratamiento incorrecto de la bacteriuria asintomática es un problema en todo el mundo. La *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, entre otros, ha evaluado cuidadosamente el tema y concluyó que la bacteriuria asintomática es un trastorno benigno para el cual no está indicado tratamiento (SIGN 2012). Por lo tanto, se recomienda la reducción del uso indiscriminado de tratamiento antimicrobiano y de la aparición de microorganismos con armacorresistencia múltiple (Gross 2007).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

El tratamiento de la bacteriuria asintomática con antibióticos no mostró efectos clínicos beneficiosos en la presente revisión. Se obtuvo una mayor erradicación de los agentes patógenos urinarios, pero con el inconveniente de que hubo significativamente más eventos adversos. Se deben seguir las recomendaciones actuales para el tratamiento de la bacteriuria asintomática hasta que se pruebe lo contrario.

Implicaciones para la investigación

Es poco probable que más estudios en la población general cambien los resultados que se muestran en esta revisión.

Se necesitan estudios sobre el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con diabetes.