INFECCIÓN URINARIA

J.F. JIMÉNEZ CRUZ, E. BROSETA, M. GOBERNADO*

*Servicio de Urología. *Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

PALABRAS CLAVE:
Infección urinaria. Bacteria. Vacuna.

KEY WORDS:
Urinary infection. Bacteria. Vaccine.

Actas Urol Esp. 26 (7): 563-573, 2002

RESUMEN

La infección urinaria (IU) define aquellos procesos que asientan en el aparato urinario y que tienen como común denominador la presencia de microorganismos en la orina, generalmente bacterias. Constituyen, con independencia del sexo o la edad del paciente, el tipo de infección más frecuente después de las respiratorias tanto en la práctica clínica diaria ambulatoria como en el ámbito estrictamente hospitalario. La etiopatogenia de estas infecciones es un motivo de constante estudio y revisión especialmente en el campo de los perfiles de virulencia bacteriana.

Las infecciones urinarias son ocasionadas por una amplia variedad de patógenos. De todos ellos las bacterias, concretamente los bacilos gramnegativos (*E. coli, P. mirabilis, Klebsiella.*) son los causantes habituales. Sin embargo, comienzan a considerarse bacteriurias significativas el aislamiento de microorganismos antes considerados como contaminación. Entre ellos destacan por su frecuencia *E. faecalis* y el grupo de los *Staphylococcus.* El tratamiento de esta infección presenta importantes retos de cara al futuro como son el problema derivado de la aparición de resistencias microbianas y la creación de vacunas que permitan una correcta profilaxis.

ABSTRACT

The term urinary infection defines those processes located in the urinary tract due to the presence of microorganisms in the urine, particularly bacteria. Regardless the sex or age of the patient, they represent the second most frequent type of infection, after respiratory tract infections, not only in outpatients but also in hospitalized patients. There is an ongoing interest about the etiology and pathogenesis of urinary infections in order to identify the virulence-factor profiles of bacterial isolates and the characteristics of the infection-prone individuals.

Urinary infections are caused by a wide range of pathogens, specially gramnegative rods (*E. coli, P. mirabilis, Klebsiella*). However, there is an increasing evidence of the role as pathogens of some microorganisms that have long been regarded as apathogenic like *E. faecalis* and the *Staphylococcus* group. The treatment of such infections represents a challenge for the future mainly in the fields of control of antimicrobial resistance and vaccine development.

INTRODUCCIÓN

La importancia de las infecciones urinarias (IU) reside en el enorme impacto que presentan en un amplio segmento de la población. Así además de ser, en su conjunto, una causa reconocida de consulta y hospitalización, en los niños puede llevar a una insuficiencia renal, en la mujer joven origina episodios recidivantes de tedioso tratamiento, en la gestante conlleva riesgo tanto para el feto como para la madre, en el adulto representa el primer foco de bacteriemia por bacilos gramnegativos y constituye la primera causa de infección nosocomial.

La definición de infección urinaria agrupa aquellos procesos patológicos caracterizados por la presencia de microorganismos, generalmente bacterias, en el aparato urinario. La necesidad de una mejor definición de estas entidades nosológicas ha propiciado nuevas subdivisiones basadas en el número de recuentos de colonias, localización de la infección, agentes causales, carácter primario o recidivante o características del huésped de la infección. Todas ellas nos van a permitir un mayor conocimiento de su etiopatogenia y expresión clínica y, en consecuencia, una mejor aproximación a su correcto enfoque terapéutico, evolución y pronóstico.

CONCEPTO ACTUAL DE BACTERIURIA

Desde hace más de tres décadas se acuñó el concepto de bacteriuria significativa con el objeto de resaltar la importancia del número de colonias aisladas en un cultivo de orina[1]. Así, sólo recuentos superiores a 100.000 unidades formadoras de colonias (ufc)/mL se consideraban como bacteriurias significativas y, por consiguiente, infección urinaria. El principal objeto de esta propuesta pretendía descartar los falsos cultivos positivos por contaminación desde la flora uretral no patógena en el momento de la toma de la orina o de la propia muestra por microorganismos ambientales durante su manipulación. Sin embargo, el problema es más complicado puesto que una bacteriuria significativa no siempre es verdadera. Así, una orina obtenida por micción espontánea en la mujer (chorro medio de la micción) es indicativa de infección sólo en el 80% de los casos, siendo el 20% restante meras contaminaciones. Este porcentaje es aún mayor cuando en lugar de proceder a la siembra con asa se hace por inmersión en placa. Si el recuento se repite (sin mediar tratamiento), en una segunda toma por micción o el paciente tiene sintomatología sugerente de infección urinaria, la posibilidad de acierto diagnóstico microbiológico se eleva al 96%. Cuando la recogida de orina se ha realizado por sondaje uretral estéril la exactitud diagnóstica es del 96%, y 98% en la primera y segunda toma, respectivamente. Cuando la orina la obtenemos por punción suprapúbica de la vejiga o punción lumbar del riñón cualquier número de colonias representa una bacteriuria significativa, ya que al utilizarse una técnica aséptica queda sensiblemente minimizado el riesgo de contaminación. Por el contrario, en determinados procesos, como prostatitis crónica en el varón o en el síndrome uretral femenino excepcionalmente se consiguen recuentos significativos en los cultivos de orina a pesar de una clínica manifiesta[2]. Estos hechos claramente demostrados en la práctica clínica diaria disminuyen el número de tratamientos innecesarios por diagnóstico equívoco.

Por todas estas consideraciones, aquellos postulados de Kass, vigentes durante casi cuatro décadas, han sufrido una modificación de acuerdo con las directrices marcadas por la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* que baja el listón de recuentos necesarios para considerar infección a 10^2 ufc/mL en caso de cistitis simple o recurrente y a 10^3 ufc/mL en caso de clínica de pielonefritis, manteniendo la significación de 10^5 ufc/mL para las bacteriurias asintomáticas, complicadas o en pacientes sondados[3]. Estas conclusiones repercuten tanto en los microbiólogos, que deben expresar siempre el microorganismo aislado y el número de ufc/mL (por debajo de 100.000) como en los clínicos, obligados a considerar los recuentos en función de la restante información disponible, representada por los signos/síntomas y las exploraciones complementarias, y en situaciones más complejas ser capaces de evaluar aquellas infecciones por microorganismos especiales o que habitualmente cursan con recuentos bajos.

Aparte del urinocultivo disponemos de otras pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico de la IU. En un meta-análisis sobre los métodos de detección de la IU la mayor sensibilidad de

detección la presenta la tinción de Gram (0,93) seguida de la determinación de la esterasa leucocitaria y nitritos (0,88), tras ello la piuria de orina centrifugada (0,67) y la piuria de orina sin centrifugar (0,77) con valores predictivos negativos de 0,05, 0,04, 0,21 y 0,11 respectivamente[4].

ETIOLOGÍA

Dada su capacidad de inducir lesiones renales que impliquen la pérdida funcional del órgano (nefritis intersticial crónica) y el hecho de ser el punto de partida de bacteriemias o sepsis, la etiopatogenia de estas infecciones es un motivo de constante estudio y revisión[5]. En condiciones normales el aparato urinario se encuentra libre de microorganismos en el varón desde la vejiga hasta el esfínter externo y en la mujer de vejiga a cuello vesical. En el varón la uretra distal está habitualmente colonizada por *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* del grupo *viridans,* y *Corynebacterium* spp. En situación de normalidad anatomofuncional los gramnegativos patógenos son aislados excepcionalmente a este nivel, aunque son más habituales en prepucio y surco balánico donde están presentes también de manera constante los bacilos del esmegma (*Mycobacterium smegmatis*) que tienen la peculiaridad de ser ácido-alcohol resistentes pudiendo inducir a error al ser confundidos con el *Mycobaterium tuberculosis*. En la mujer, en cambio, es habitual encontrar bacterias gramnegativas patógenas en la uretra distal y perimeatal. Esta situación está favorecida por varios factores entre los que cabe destacar la proximidad de los tres orificios: uretra, ano y vagina, siendo la zona genital un excelente hábitat para el crecimiento y desarrollo de patógenos como *Staphylococcus epidermidis, Micrococcus, Streptococcus* no hemolíticos y α-hemolíticos, coliformes y difteroides[6].

Las infecciones urinarias son ocasionadas por una amplia variedad de patógenos. De todos ellos las bacterias, concretamente los bacilos gramnegativos (*E. coli, P. mirabilis*, *Klebsiella)* son los agentes causales habituales. Entre los grampositivos destaca por su frecuencia *E. faecalis*. Recientes trabajos confirman estos datos: así, en pacientes ambulatorios los patógenos más frecuentes fueron *E. coli* (68%), *Staphylococcus saprophyticus* (8%), *Streptococcus* del grupo B (7%), *Proteus* spp. (6%), *Klebsiella* spp. (4%) y *Enterococcus* spp. (3%)[7]. En un estudio francés también en pacientes con IU extrahospitalarias los patógenos más frecuentes fueron *E. coli* (74,6%), *Proteus* spp. (5,9%), *Enterococcus* spp. (5,4%), *Klebsiella* spp. (3,4%), *Streptococcus* del grupo B (2,2%) y *Staphylococcus aureus* (1,4%)[8]. En otro análisis británico de pacientes con IU extrahospitalarias los aislamientos más frecuentes fueron *E. coli* (65,1%), *Proteus* spp. (4,6%), *Enterococcus* spp. (2,4%), *Streptococcus* del grupo B (0,7%) y *Staphylococcus aureus* (0,5%)[9]. En nuestro caso las cifras y la distribución de los microorganismos son similares con *E. coli* (63%), *Enterococcus faecalis* (15%) *Klebsiella* spp. (6%), *Pseudomonas aeruginosa* (5%), *Proteus mirabilis* (4%) *Streptococcus* (2,7%) y *Enterobacter* (1,6%), *A. baumanii* (1,4%)[10].

Cuando las muestras se recogen a partir de enfermos ingresados la distribución de los microorganismos varía sensiblemente. Así, en 1.500 pacientes hospitalizados los aislamientos más frecuentes correspondieron a *E. coli* (46,9%), *Enterococcus* spp. (12,8%), *Klebsiella* spp. (11%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,5%), *Proteus mirabilis* (5%) y *Staphylococcus* coagulasa-negativo (3,4%)[11].

Aunque los métodos habituales de detección de microorganismos cubren la mayoría del espectro patógeno, es necesario tener presente que las bacterias de crecimiento lento precisan medidas especiales en su diagnóstico. Es de destacar que algunos patógenos de este tipo han alcanzado un cierto protagonismo en el desarrollo de infecciones urinarias. En primer lugar, C*orynebacterium urealyticum*, en otros tiempos considerado como un comensal hoy es un patógeno habitual especialmente en pacientes con litiasis urinaria por su actividad desdobladora de la urea, lo que facilita la precipitación de determinadas sales y formación de cálculos de fosfato amónico-magnésico. Bajo esta perspectiva de bacterias desdobladoras de la urea tenemos que considerar como microorganismos especiales a todos aquellos que tienen esta condición por ser productores de ureasa. De esta forma por el riesgo que comporta su presencia en orina valoramos como bacteriuria el aislamiento en la orina de cualquier número de colonias de *Proteus*. Otras bacterias como K. *pneumoniae, Serratia marcescens*, *H. influenzae. S. aureus*

y también *U. urealyticum* son desdobladores facultativos de la urea, por lo que su aislamiento en bajo número se ha de analizar conjuntamente con otros parámetros, especialmente su asociación con alteraciones orgánicas o funcionales, para decidir la necesidad de instaurar un tratamiento.

De modo similar *Gardnerella vaginalis*, aunque también aparece en la secreción vaginal de un 30% de mujeres asintomáticas, ha sido considerada durante mucho tiempo como un agente ligado exclusivamente a enfermedades de transmisión sexual y actualmente está siendo aislada cada vez con más frecuencia en bacteriurias en la mujer. Por vía canalicular ascendente alcanzan la vejiga induciendo bacteriurias sintomáticas. Su tratamiento es dificultoso ya que el antimicrobiano más eficaz, hasta el momento metronidazol y otros imidazoles no se utilizan rutinariamente en infecciones urinarias.

Por último hay que señalar el hecho de los *microorganismos emergentes en las IU*. Aunque su papel no está del todo claro y se precisan más estudios que lo ratifiquen, comienzan a cobrar una cierta importancia como causantes de patología infecciosa urinaria algunos microorganismos como *Staphylococcus saprophyticus*[12,13]. Este hecho es discutido por otros autores para los que aunque este microorganismo actúa como un patógeno en diversas circunstancias sugiriendo la necesidad de su erradicación profiláctica preoperatoria, la mayor parte de las veces se comporta, en infecciones urinarias complicadas, como una contaminación dado que los pacientes no presentan síntomas y existe un bajo grado de piuria[13]. Por otro lado, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Staphylococcus aureus* han pasado a reconocerse como patógenos en diferentes entidades nosológicas entre las que se incluyen las IU[14,15].

PATOGENIA

En el origen y desarrollo de una bacteriuria influyen múltiples factores tales como la edad del paciente, la coincidencia de pluripatología o de instrumentación genitourinaria asociada. Sin embargo, sobre todas ellas consideramos dos factores básicos: los ligados a la propia virulencia del microorganismo y los dependientes del huésped[2].

FACTOR DE VIRULENCIA BACTERIANA

1. Inherente al propio microorganismo. La capacidad infectiva de un microorganismo depende de su virulencia así como del número y densidad del inóculo que debe superar la resistencia (mecanismos defensivos) del huésped. El fenómeno de la adherencia bacteriana es uno de los aspectos más importantes en la etiopatogenia de la IU. Por adhesión entendemos la capacidad de una bacteria para unirse al epitelio del huésped mediante unas sustancias de naturaleza proteica denominadas genéricamente *adhesinas*. Se han descrito en un gran número de bacterias, especialmente en la familia *Enterobacteriaceae,* siendo *E. coli* el microorganismo donde mejor se conocen. Hay dos tipos:

– *Adhesinas fimbriadas.* Se encuentran en el extremo de un apéndice filiforme que emerge de la superficie de la bacteria en número variable (pili o fimbria). Una bacteria contiene entre 100 y 400 pili. El *E. coli* puede tener desde el punto de vista antigénico y funcional un único pili o múltiples y diferentes en la misma bacteria. De acuerdo con el tipo de receptor se han descrito diversos tipos de adhesinas fimbriadas. Las *fimbrias tipo I* o manosa-sensibles (MS), presentes en la mayor parte de cepas de *E. coli* serotipo O, se unen específicamente al epitelio vesical y al moco urinario rico en proteína de Tamm-Horsfall con un alto contenido en residuos de manosa. Las *fimbrias tipo II* o tipo P por su adherencia a eritrocitos fenotipo P, son manosa resistentes (MR) y tienen un receptor específico glicoesfingolípido. Son las que alcanzan la pelvis y el parénquima renal. Existen tres clases de adhesinas P, cada una de las cuales reconoce tres diferentes isoreceptores en el urotelio. La mayoría de los *E. coli* productores de pielonefritis expresan P-pili con adhesinas tipo II que reconocen mejor los receptores existentes en riñón. Los *E. coli* responsables de cistitis expresan a su vez las adhesinas tipo III. El tipo I no se relaciona con infección alguna[16-18].

– *Adhesinas no fimbriadas* o *ligandinas* son sustancias localizadas en la superficie bacteriana como polímeros de carbohidratos, polisacáridos, ácidos grasos o proteínas de alto peso molecular[19]. El *antígeno O* contenido en una endotoxina bacteriana se asocia a mayor capacidad de adherencia bacteriana pues disminuye la motilidad del músculo liso. En el uréter ocasiona una reducción o pérdida de la peristalsis.

2. Resistencia bacteriana al suero. La resistencia a la actividad bactericida del suero, producción de hemolisina, colicina V y ureasa incrementan la virulencia bacteriana[20,21]. Experimentalmente Mostafari y cols.[22] han demostrado que *E. coli* produce un *factor soluble* que se une a la capa de glicosaminoglicanos dañándolos y, en consecuencia, incrementando la adherencia bacteriana.

3. Resistencia microbiana. Algunos de los antimicrobianos que utilizamos en el tratamiento de las IU promueven la aparición de resistencias. Este hecho constituye uno de los mayores problemas en las enfermedades infecciosas por la gran capacidad de los microorganismos para modificar su información genética y desarrollar defensas frente a las moléculas de los antimicrobianos. Básicamente se produce por alteración de la estructura del ADN nuclear por mutación propia o por transferencia genética de la información mediante diversos mecanismos de transformación, traducción o resistencia plasmídica. *E. coli*, como máximo exponente de los agentes causales de IU se hace resistente mediante la producción de β-lactamasas. Entre los factores fundamentales en la inducción de resistencias están las dosis y pautas antimicrobianas inadecuadas así como la falta de uso de aquellos fármacos cuya actividad se ajusta más al espectro de sensibilidad del microorganismo, es decir "selectivos" con actividad limitada a determinados microorganismos, en lugar de antimicrobianos de "amplio espectro" que se ofrecen como una panacea para el tratamiento de las infecciones por cualquier agente microbiano. Al hablar del tratamiento analizaremos con más detenimiento sus implicaciones terapéuticas (Tabla I).

TABLA I

FACTORES DE VIRULENCIA

Capacidad de adherencia Adhesinas fimbriadas — Fimbrias tipo I (MS) Fimbrias tipo II o P (MR) Adhesinas no fimbriadas (ligandinas)
Antígenos K y O
Resistencia a la actividad bactericida del suero
Producción de: Hemolisina Colicina V Ureasa Factor de solubilidad
Resistencia antimicrobiana

TABLA II

MECANISMOS DEFENSIVOS DEL HUÉSPED

Orina Osmolaridad pH Ácidos orgánicos Urea
Factores hidrodinámicos Flujo urinario: dilución Micción: vaciado-residuo
Factores vaginales pH Inmunoglobulinas: IgA-IgG Antiadherencia
Factor prostático Inmunoglobulinas
Factores vesicales Antiadherencias Inmunoglobulinas Proteína de Tamm-Horsfall Actividad antimicrobiana de la mucosa
Factores renales Osmolaridad Complemento Fagocitosis

MECANISMOS DEFENSIVOS DEL HUÉSPED

Con la excepción de la mucosa uretral el tracto urinario resiste, habitualmente, la colonización bacteriana y elimina con eficacia los microorganismos patógenos y no patógenos que acceden a la vejiga. Los mecanismos de defensa antibacterianos y los factores que los interfieren son múltiples y actúan a distinto nivel del aparato urogenital[23,24] (Tabla II).

MECANISMOS DE LA INVASIÓN BACTERIANA

Existen cuatro vías de acceso de los microorganismos al aparato urinario, que por orden de frecuencia son: la vía ascendente, la vía directa, la hematógena y la linfática.

En la infección urinaria habitual, la *vía canalicular ascendente* es el mecanismo más común. Las bacterias procedentes del intestino grueso alcanzan por vecindad el periné y el introito vaginal de la mujer, donde, si fallan los mecanismos defensivos, se adhieren y multiplican. De allí pasan a la uretra y, por simple ascenso (motilidad) o por factores favorecedores (coito, flujo turbulento), alcanzan la vejiga. En el varón se coloniza la uretra dis-

tal (meato y uretra peneana). Una vez en la vejiga tienen que superar los factores hidrodinámicos y los mecanismos defensivos urinarios y vesicales.

Las bacterias con fimbrias tipo I se adhieren a los receptores D-manosa de naturaleza glucoproteica, proliferando y dando lugar a bacteriuria. Los patógenos con fimbrias tipo II o P tienen mayor facilidad para ascender por el uréter. La producción de endotoxinas, ligadas al antígeno O, disminuye la peristalsis ureteral creando una situación más fácil para el ascenso. Las bacterias móviles tienen capacidad de ascender en contra del flujo urinario siempre que éste sea menor de 25 mL/min. La disminución de la motilidad ureteral provoca una situación "pseudo-obstructiva" con modificación por hiperpresión de la papila renal favoreciendo el flujo intrarrenal de bacterias que con sus fimbrias tipo II se adhieren a las células del túbulo renal. Cuando existe reflujo la llegada de microorganismos al riñón tras la colonización vesical será inmediata, pero para que el riñón sea colonizado la papila renal ha de estar alterada.

La *vía directa* es la segunda en frecuencia y está relacionada con todo tipo de instrumentación genitourinaria como el cateterismo uretral, punción renal o la cirugía endoscópica que actualmente representa más del 50% de la cirugía urológica. La flora microbiana rectal contamina la zona perineal y, desde allí, emigra hasta la uretra. En varones y en mujeres sanos es relativamente frecuente el aislamiento en esas estructuras de bacterias gramnegativas y grampositivas. Si no se lleva a cabo la adecuada preparación antiséptica del área o la correcta manipulación del catéter, en el momento de su colocación arrastrará los microorganismos contaminantes hasta la uretra prostática y la vejiga. Asimismo, la lesión de la mucosa y submucosa uretral por empleo de catéteres muy gruesos o técnica defectuosa de sondaje comporta riesgo de bacteriemia. Otras fuentes de contaminación son el ascenso de microorganismos por el exterior e interior de la sonda uretral de ahí que propugnemos el uso de sistemas cerrados que no requieren la desconexión sonda-tubo colector para el vaciado de la bolsa de diuresis. Por último, si la sonda se mantiene algún tiempo la bacteriuria es inevitable así como la incorporación de patógenos cada vez más agresivos si se recurre al uso de antimicrobianos con la finalidad, prácticamente imposible, de esterilizar la orina. Son clásicos los estudios que relacionan la aparición de bacteriuria con el número de días de permanencia de la sonda. Así, tras sondajes de corta duración la incidencia de bacteriuria se sitúa entre el 10-20%[25] incrementándose después de diez días a un 60% de los pacientes tras lo cual aumenta en aproximadamente un 6% diario hasta alcanzar el 100% al mes[26]. Por último, es básico el ambiente donde se desarrolla la manipulación urológica pues mientras que en un medio hospitalario el riesgo de bacteriuria es del 5-6%, éste se reduce al 1% cuando se realiza de modo ambulatorio[27].

La *vía hematógena* es siempre secundaria a un proceso infeccioso que desencadena una bacteriemia con la que los patógenos alcanzan el tracto urinario, sobre todo la corteza renal, situación que se ve favorecida por la presencia de obstrucción o litiasis. También próstata, testículo y epidídimo pueden ser infectados por esta vía.

El acceso renal de microorganismos por *vía linfática* desde colon o vejiga no ha sido claramente demostrado ni clínica ni experimentalmente.

Una vez en el tejido renal, la bacteria actúa mediante un doble mecanismo inmunitario y de fagocitosis que aunque tienen como finalidad la neutralización de los patógenos, los mismos fenómenos de quimiotaxis, opsonización, liberación de radicales, etc., inducirán la muerte de la célula tubular con posterior esclerosis y retracción renal. Así pues, la lesión renal ligada a pielonefritis es dependiente de una cascada de eventos. Las bacterias producen endotoxinas que estimulan la secreción de citocinas que inducen una respuesta inflamatoria con quimiotaxis que ocasiona extravasación de polimorfonucleares que a su vez liberan productos tóxicos, como radicales de O_2 libre, lisozimas, que son los que finalmente producen la lesión tisular renal irreversible[28]. La prevención de estas lesiones de carácter irreversible requiere el bloqueo de estos mecanismos ya sea a través de la acción precoz de los antimicrobianos o mediante interferencias con la liberación o actividad de las citocinas. Por el momento nuestra capacidad preventiva reside únicamente en un diagnóstico y tratamiento lo más rápido y eficaz posible.

CONTROVERSIAS DEL TRATAMIENTO

En el tratamiento global de las IU existen aspectos controvertidos que conviene considerar por separado.

1. Elección del antimicrobiano en función de su farmacocinética

Debemos tener en cuenta unos criterios de selección de los antimicrobianos válidos para tratar cualquier tipo de infección urinaria, tanto las de parénquima (riñón, próstata, testículo, epidídimo), como las de vía (vejiga, uretra) (Tabla III). Estas consideraciones aconsejan en la cistitis evitar antimicrobianos de absorción gastrointestinal incompleta puesto que al permanecer mayor tiempo en el tracto digestivo afectan la flora intestinal, así como no utilizar antibióticos con niveles séricos y tisulares elevados y sostenidos que también modifican la flora vaginal e intestinal. El tratamiento con los actuales antimicrobianos es muy eficaz erradicando el 70-90% de las cistitis bacterianas. Los antimicrobianos más útiles son las quinolonas, los derivados de penicilina y las cefalosporinas orales. La nitrofurantoína es farmacocinéticamente apropiada pero sus efectos secundarios, particularmente gastrointestinales, y su acción bacteriostática limitan su uso clínico. El cotrimoxazol, muy utilizado en otro tiempo, ha visto disminuida su eficacia por el incremento de resistencias, especialmente a *E. coli*, su discreta intolerancia digestiva y las alteraciones hematológicas que provoca en ancianos.

TABLA III

ELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO

	Infección de Vías	Infección de Parénquima
Ausencia de efecto sobre la flora rectal	+	+
Ausencia de efecto sobre la flora vaginal	+	+
Altas concentraciones en orina	+	+
Altas concentraciones séricas	-	+
Altas concentraciones tisulares	-	+

Por el contrario, el tratamiento de la pielonefritis aguda y otras infecciones parenquimatosas se basa en el uso de antimicrobianos con capacidad de obtener, en corto espacio de tiempo, concentraciones elevadas en orina y bactericidas en suero y tejido renal. Estas premisas excluirían, en principio, al grupo de antimicrobianos empleados en las cistitis (como nitrofurantoína o ácido pipemídico), al no alcanzar los niveles séricos deseados.

2. Elección del antimicrobiano en función de los patrones de resistencia

Otras circunstancias a tener en cuenta a la hora de diseñar un tratamiento en las IU son los diferentes microorganismos y patrones de sensibilidad a los antimicrobianos en función de una determinada área geográfica. Mientras que los microorganismos no difieren sensiblemente de unas zonas a otras en los países desarrollados, siendo *E. coli* el principal causante, sí lo hacen las resistencias a los diferentes antimicrobianos. Así, en EE.UU. las resistencias son mayores para ampicilina (38,5%) o sulfametoxazol/trimetoprim (18%) y son muy escasas para quinolonas como ciprofloxacino (2,2%) siendo mayor la prevalencia de resistencias múltiples para *E. coli* (a más de tres antimicrobianos) en pacientes ambulatorios (3,6%) que en hospitalizados (1,4%) y en mujeres (4,3%) más que en hombres (0,9%) y especialmente en la franja de edad 18-65 años (6%)[29].

En Europa las sensibilidades microbianas de los principales patógenos son diferentes en función del país estudiado. En Gran Bretaña encontramos resistencias elevadas para cefalexina (33-55%), amoxicilina (50%) y bajas para ciprofloxacino (1,1-7,5%). En Alemania las resistencias son especialmente altas para ampicilina (42%), cotrimoxazol (33%) o ciprofloxacino (10,5%), siendo superadas por Francia con amoxicilina (61%), cotrimoxazol 49% y ciprofloxacino (7%) y por España donde, aunque existen cifras discordantes, se calculan unos porcentajes de resistencias en torno al 34-70% para ampicilina, 35-43% para cotrimoxazol, ó 20-30% para ciprofloxacino. En nuestro país las cifras de resistencias a antimicrobianos se disparan debido, al parecer, a una política demasiado liberal en la dispensación de antimicrobianos por parte de los médicos así como una gran facilidad para obtener en las farmacias

cualquier tipo de antimicrobiano sin receta. También se ha implicado en esta elevada tasa de resistencias la ingesta de pequeñas dosis de antimicrobianos dentro de la cadena alimentaria por consumo de carne procedente de animales tratados con antimicrobianos[9,10,30].

Hasta ahora el tratamiento de las pielonefritis agudas se basaba en los aminoglucósidos y cefalosporinas de 1ª-2ª generación. En EE.UU. se ha empleado tradicionalmente el cotrimoxazol con buenos resultados dado que su índice de resistencias a este compuesto permanecía en cifras aceptablemente bajas. Ahora, además, se emplean monobactanes, quinolonas fluoradas y cefalosporinas de 3ª generación orales que alcanzan elevadas concentraciones séricas y parenquimatosas, incluyen en su espectro a los grampositivos y son de administración oral. En este país norteamericano las resistencia de *E. coli* a sulfametoxazol-trimetoprim son del 20% y se asocia a resistencias frente a otros fármacos como ampicilina, cefalotina y tetraciclina debido probablemente a factores como el amplio uso de este fármaco en IU e infecciones respiratorias, la utilización en la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis carinii* en inmunodeprimidos y el extendido uso del fármaco en los piensos animales, que han creado una presión selectiva sobre la flora fecal que favorece las resistencias. También se postula la existencia de un factor de riesgo determinado por los viajes a zonas con alta prevalencia de resistencias a *E. coli* y la ingesta de aguas o comida contaminados con este microorganismo de un modo similar a como se produce la diarrea del viajero. Otros factores de riesgo relacionados son la edad menor de 3 años o el internamiento en asilos[31].

En nuestra área geográfica este problema es mucho mayor y la probabilidad de éxito con un tratamiento empírico va decreciendo desde el 88% para la fosfomicina, 86% para amoxi-clavulánico, 84% para cefalosporinas de 2ª generación, 73% para gentamicina, 68% para ciprofloxacino, 64% para nitrofurantoína, 53% para cotrimoxazol y 42% para ampicilina. En la IU nosocomial los porcentajes de resistencias son enormes para *Acinetobacter, P. aeruginosa* y *E. faecalis* y algo menos dramáticos para *E. coli*. En unidades críticas encontramos porcentajes inferiores al 70% de probabilidad de éxito en los tratamientos empíricos con fármacos tan restringidos como imipenem/meropenem o piperacilina/tazobactam, siendo inferiores al 50% para amoxi-clavulánico o las cefalosporinas de 2ª generación[10], lo que da una idea de lo dramático de la situación.

3. Duración del tratamiento

Aunque el régimen clásico aconsejaba una duración de 7 días en el tratamiento de las cistitis agudas, existen pruebas que demuestran que un período más breve puede tener la misma eficacia. La pauta con dosis única (dosis total/día) del antimicrobiano elegido (oral o parenteral, bactericida y con rápida eliminación renal) es igualmente válida, con menor incidencia de efectos secundarios o aparición de resistencias y mejor aceptación y cumplimiento por parte de los pacientes. Además, la persistencia o reaparición de la sintomatología obliga a considerar la bacteriuria como renal y establecer el tratamiento por períodos más prolongados, excepto cuando la bacteria causal sea resistente al antimicrobiano utilizado.

En las pielonefritis agudas la duración del tratamiento ha sido tradicionalmente de 10-14 días. Sin embargo también se han demostrado curaciones con éxito de pielonefritis agudas con tratamientos de tan sólo 7 días con aminoglucósidos, betalactámicos o fluorquinolonas[32]. En nuestra experiencia en el tratamiento de mujeres con pielonefritis no complicadas por bacterias gramnegativas mediante una dosis de ofloxacino de 200 mg cada 12 horas por vía oral durante 10 días, se consiguen curaciones del 90,9%. Estos resultados son equiparables a los logrados con antimicrobianos parenterales[33]. Es por ello que consideramos la administración de un antimicrobiano de espectro adecuado y por vía oral durante 10 días como una adecuada opción en tratamientos ambulatorios o con alta precoz, logrando así una clara reducción de las estancias hospitalarias.

4. Tratamiento de la bacteriuria asintomática

Sólo lo efectuaremos cuando sea posible eliminar al causante inicial del problema. De no hacerlo, únicamente conseguiremos la selección de poblaciones bacterianas cada vez más resistentes. La excepción la constituyen aquellos pacientes con reflujo -puesto que la bacteriuria puede inducir lesiones parenquimatosas- y los inmunodefi-

cientes, trasplantados o portadores de prótesis en los que será necesario un tratamiento a dosis plena durante 7-10 días seguido de profilaxis supresora a dosis reducida. En los restantes pacientes realizaremos cultivos periódicos que nos permitan filiar los microorganismos causantes en espera de un brote sintomático. Al proceder a la intervención sobre el factor causal iniciaremos, 24 horas antes, la terapia antimicrobiana con carácter profiláctico-curativo en prevención de complicaciones infecciosas. Si la bacteriuria es originaria de la vía urinaria seguimos el tratamiento durante 5-7 días; si por el contrario es de origen parenquimatoso es recomendable su continuación hasta 10-14 días después de resuelto el problema causal. Serán imprescindibles urinocultivos a las 1 y 4 semanas de finalizado el procedimiento resolutivo. Cuando el microorganismo responsable es *Proteus mirabilis* hacemos también una excepción y tratamos la bacteriuria ya que por su elevada capacidad ureolítica precipita sales de estruvita afectando al funcionamiento del catéter[34].

4. Perspectivas futuras de prevención de las IU

Existen 5 estrategias actuales para la prevención de las IU recidivantes, que incluirían la administración de antimicrobianos, incluyendo los péptidos naturales, determinados alimentos, las vacunas, los probióticos y un grupo de miscelánea en el que se incluirían la evitación de espermicidas, especialmente el nonoxynol-9[35], y el mantenimiento de una buena higiene perineal. El uso de probióticos para restaurar la flora vaginal normal y proporcionar una barrera bacteriana competitiva de los patógenos está muy cerca de ser una alternativa razonable a los tratamientos convencionales. Así, aunque con variaciones dependientes del tipo de cepa los *Lactobacillus* inhiben el crecimiento de los uropatógenos y bloquean su adherencia a las células de epitelio vaginal contribuyendo al balance del ecosistema vaginal y a su utilización como probióticos[36,37].

Teniendo en cuenta que las cepas de uropatógenos habitualmente implicadas en las IU se adhieren con mucha mayor avidez al epitelio vaginal de mujeres especialmente susceptibles a las infecciones, la presencia o ausencia de determinantes de los grupos sanguíneos en la superficie de las células uroepiteliales podría influir en la susceptibilidad a las IU. De este modo, aquellas mujeres consideradas secretoras de antígenos de grupos sanguíneos tendrían un factor de protección frente a la infección. La secreción vaginal, que forma una verdadera barrera entre los uropatógenos y las células epiteliales, también jugaría un papel en la protección frente a la colonización de la mucosa vaginal[38].

Es un hecho constatado que los factores de riesgo de la infección urinaria predominantes en las mujeres jóvenes están ligados a maniobras sexuales y al uso de espermicidas. Otros factores importantes serían las anomalías morfofuncionales, el déficit estrogénico, factores ligados a la expresión de grupos sanguíneos en las células uroteliales, el nivel de contacto con antimicrobianos, la infección por HIV y los antecedentes de IU a edad temprana o de IU maternas[39,40]. En el control de las IU recidivantes serán necesarios, además de un seguimiento de los factores de riesgo, una profilaxis antimicrobiana continuada o postcoital a dosis bajas, la autoterapia intermitente ante el inicio de los síntomas con un antimicrobiano de probada sensibilidad y el uso de estrógenos en mujeres post-menopáusicas[41]. A todo ello hay que sumar la necesidad de una constante vigilancia epidemiológica que tomando en consideración los diferentes patrones geográficos de sensibilidad microbiana permitan la detección de brotes epidémicos y posibiliten actuaciones locales.

Otra opción, cada día más al alcance de la mano, consiste en la inmunización del huésped. Los estudios experimentales de inmunización mediante vacunas polivalentes en ratones ya manifestaban una cierta protección frente a las infecciones por *E. coli* así como un incremento en el aclaramiento bacteriano con la subsiguiente protección frente a pielonefritis y abscesos[42]. Tras estos primeros trabajos sobre animales se iniciaron los estudios en humanos. En niñas con IU recurrente, la utilización de vacunas intramusculares con uropatógenos inactivados disminuyó la frecuencia de aquéllas incrementando en orina la concentración de IgA secretora[43]. Además de la vía intramuscular existe la posibilidad de administración local. Estudios en fase II con la utilización de vacunas multivalentes de diferentes cepas de uropatógenos administradas a través de supositorios vaginales

han demostrado también una disminución en el índice de reinfecciones comparado con el grupo placebo, poniendo de manifiesto que la inmunización de la mucosa vaginal incrementa la resistencia a las infecciones urinarias[44]. Sin embargo, estos resultados no han sido todo lo brillantes que se esperaba por lo que las líneas actuales de investigación se dirigen a buscar una inmunización a través del empleo de elementos bacterianos específicos con alta capacidad antigénica y, al mismo tiempo, sin virulencia para provocar infecciones. Así, el empleo de proteínas Fim C-Fim H procedentes de los *pili* tipo1 o de IgG (Fim H y Fim C) han conseguido buenos resultados en ensayos clínicos iniciales.

Por último, además de las infecciones recurrentes en la mujer, las infecciones urinarias ligadas a sondas permanentes son otro de los problemas epidemiológicos de gran repercusión. No hay que olvidar que este tipo de infección representa el 40% de las infecciones nosocomiales con su consiguiente incremento en estancias hospitalarias, costes y mortalidad. El mecanismo es conocido y consiste en el ascenso de los microorganismos entre la uretra y el catéter. De cara a la prevención de esta infección se han diseñado diferentes catéteres con recubrimiento antimicrobiano que los hace más resistentes a la infección, incluyendo óxido de plata, hidrogel de plata, nitrofurazona, hidrogel de ciprofloxacino u otros antimicrobianos. Otra novedad consiste en la conexión del catéter a una bolsa de drenaje desechable que contiene un polímero que absorbe el agua y, por consiguiente, la orina y las bacterias que ésta transporta. Además de estas innovaciones se hace necesario un uso racional de los catéteres con cambio del mismo cuando se detecta una infección así como la utilización cuando sea posible de cateterización intermitente o drenaje con condón[45-48].

En resumen, pese a los grandes e inequívocos avances en la prevención y tratamiento de las IU todavía queda mucho camino por recorrer. Serán necesarios en el futuro la potenciación de la inmunización mediante vacunas, el detallado seguimiento epidemiológico de la virulencia de los microorganismos tanto conocidos como emergentes y una política firme, a escala mundial, en el control de las resistencias antimicrobianas que impida la creación de cepas de uropatógenos de imposible tratamiento.

REFERENCIAS

1. MEDICAL RESEARCH COUNCIL COMITTEE.: Recomended terminology of urinary tract infection. *Brit Med J* 1979; **2**: 717-719.
2. FUSTER A, JIMÉNEZ CRUZ JF.: Terminología y etiopatogenia de las infecciones urinarias. En Broseta E, Jiménez Cruz JF. Infección Urinaria. Madrid. *Ed. Aula Médica* 1999: 1-10.
3. STAMM WE.: Criteria for the diagnosis of urinary tract infection and for the assesment of therapeutic effectiveness. *Infection* 1992; **20**: 151.
4. GORELICK MH, SHAW KN.: Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999; **104**: 54.
5. BACHELLER CD, BERNSTEIN JM.: Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997; **81**: 719-730.
6. CONNIE R, MAHON G, MANUSELIS WB.: Textbook of diagnostic microbiology. Philadelphia. *Ed. Saunders Co.* 1995.
7. GUPTA K, HOOTON TM, WOBBE CL, STAMM WE.: The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. *Int J Antimicrob Agents* 1999; **1**: 305-308.
8. GOLDSTEIN FW.: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; **19**: 112-117.
9. BARRETT SP, SAVAGE MA, REBEC MP, GUYOT A, ANDREWS N, SHRIMPTON SB.: Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44**: 359-365
10. QUEIPO JA, BUDÍA A, JIMÉNEZ MARTÍ MJ, MASCARÓS E, GÓMEZ FERRER A, GOBERNADO M, JIMÉNEZ CRUZ JF.: Evolución de las resistencias microbianas a fluorquinolonas en un hospital terciario. *Actas Urol Esp* 2000, **24**: 381-387.
11. MATHAI D, JONES RN, PFALLER MA.: The SENTRY Participant Group North America. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 jul; **40**: 129-136.
12. GUPTA K, SAHM DF, MAYFIELD D, STAMM WE.: Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 89-94.
13. ISHIHARA S, YOKOI S, ITO M, KOBAYASHI S, DEGUCHI T.: Pathologic significance of Staphylococcus saprophyticus in complicated urinary tract infections. *Urology* 2001; **5**: 17-20.
14. WORTHINGTON T, WHITE J, LAMBERT P, ADLAKHA S, ELLIOT T.: Beta-lactam-dependent coagulase-negative staphylococcus associated with urinary tract infection. *Lancet* 1999; **354**: 1.097.
15. HUEBNER J, GOLDMANN DA.: Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu Rev Med* 1999; **50**: 223-236.
16. REID G SJ.: Bacterial adhrence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Rev Infect Dis* 1987; **9**: 470-487.

17. SCHAEFFER AJ.: Epitopes of the P-fimbrial adhesin of Escherichia coli and urinary tract infection. *J Urol* 1997; **158**: 1.330.
18. ROBERTS J, KAACK, MB, BASKIN G, MARKLUND B, NORMARK S.: Epitopes of the P-fimbrial adhesins of E. coli cause different urinary tract infections. *J Urol* 1997; **158**: 1.610-1.613.
19. ROBERTS J.: Tropism in bacterial infections in urinary tract infections. *J Urol* 1996; **156**: 1.552-1.559.
20. WARREN JW MH, HEBEL JR, TRIFILLIS AL.: Cytolethality of hemolytic Escherichia coli to primary human renal proximal tubular cell cultures obtained from different clones. *Urology* 1995; **45**: 706-710.
21. PARSON CL SC, MULHOLLAND SG, GRIFFITH DP.: Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol* 1984; **132**: 365-366.
22. MOSTAFARI M SP, PARSONS CL.: production of soluble virulence factor by Escherichia coli. *J Urol* 1995; **153**: 1.441-1.443.
23. PARSONS C.: Pathogenesis of urinary tract infections. Bacterial adherence, bladder defense mechanism. *Urol Clin North Am* 1986; **13**: 563-568.
24. DALET F, DEL RÍO G.: Patogenia de las infecciones urinarias. En. Dalet F, del Río G: Infecciones urinarias. Ed. publicaciones E. Barcelona: 1997: 67-124.
25. STAMM WE.: Catheter associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Am Med* 1991; **91**: 65-71.
26. KUNIN CM, MACCORMACK K.: Prevention of catheter-induced urinary tract infections by sterile closed drainage. *N Eng J Med* 1996; **274**: 1.155-1.161.
27. BUDÍA A, JIMÉNEZ CRUZ JF.: Infección urinaria en el paciente sondado. En Broseta E y Jiménez Cruz JF editores: Infección Urinaria. Madrid: *Aula Médica* 1999: 219-227.
28. ROBERTS J, DOMINGUE JK, LEWIS RW, KAACH B, BASKIN G.: Inmunology of pyelonephritis in the primate model. Effect of superoxide dismutase. *J Urol* 1982; **128**: 1.394-1.400.
29. SAHM D.: Antimicrobial resistence surveillance: The status of E. coli urinary tract isolates. Proceedings of International Symposium on Trends and perspectives in the management of urinary tract infections. Orlando. Florida. March 2000.
30. FELMINGHAM D.: European perspective of antimicrobial resistence amongst UTI pathogens. Proceedings of International Symposium on Trends and perspectives in the management of urinary tract infections. Orlando. Florida. March 2000.
31. STAMM WE.: An epidemic of urinary tract infection? *N Eng J Med* 2001; **345**: 1.055-1.057.
32. TALAN D, STAMM WE, REUNING-SCHERER J, CHURH D.: Ciprofloxacin 7-days vs. TMP/SMX 14-day ± ceftriaxone for acute uncomplicated pyelonephritis: A randomized, double-blind trial. Boston. *International Congress of Infectious Diseases*. 1998
33. JIMÉNEZ CRUZ JF, VIDAL J, BROSETA E.: Ofloxacino en la infección urinaria. *Drugs of Today* 1992; **28**: 27-33.
34. WARREN JW.: Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; **11**: 609-622.
35. MCGROARTY JA, REID G, BRUCE AW.: The influence of nonoxynol-9-containing spermicides on urogenital infection. *J Urol* 1994, **152**: 831-833.
36. REID G.: Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol* 1999; **17**: 359-363.
37. OSSET J, BARTOLOME RM, GARCÍA E, ANDREU A.: Assesment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 2001; **183**: 485-491.
38. SHAEFFER AJ, RAJAN N, CAO Q, ANDERSON BE, PRUDEN DL, SENSIBAR J, DUNCAN JL.: Host pathogenesis in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **17**: 245-251.
39. HARRINGTON RD, HOOTON TM.: Urinary tract infection risk factors and gender. *J Gend Specif Med* 2000; **3**: 27-34.
40. HOOTON TM.: Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **17**: 259-268.
41. RAZ R.: Postmenopausal women with recurent UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **17**: 269-271.
42. KRUZE D, BIRO K, HOLZBECHER K, ANDRIAL M, BOSSART W.: Protection by a polyvalent vaccine against challenge infection and pyelonephritis. *Urol Res* 1992; **20**: 177-181.
43. NAYIR A, EMRE S, SIRIN A, BULUT A, ALPAY H, TANMAN F.: The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine* 1995; **13**: 987-990.
44. UEHLING DT, HOPKINS WJ, BEIERLE LM, KRYEGER JV, HEISEY DM.: Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001; **183**: 81-83.
45. PUGACH JL, DITIZIO V, MITTELMAN MW, BRUCE AW, DICOSMO F, KHOURY AE.: Antibiotic hydrogel coated Foley catheters for prevention of urinary tract infection in a rabbit model. *J Urol* 1999; **162**: 883-887.
46. GUAY DR.: An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001; **61**: 353-364.
47. RAZ R, SCHILLER D, NICOLLE LE.: Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000; **164**: 1.254-1.258.
48. KUNIN CM.: Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter. What is new and what is true? *Chest* 2001; **120**: 10-12.

Dr. J.F. Jiménez Cruz
Servicio de Urología. Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia

(Trabajo recibido el 15 enero de 2002)