

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN LA MUJER ADULTA; PUESTA AL DÍA DE UN PROBLEMA FRECUENTE

DR. RICARDO ESPINOZA A.
INFECTÓLOGO. DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA.
CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

La infección urinaria (ITU) es una patología frecuente en mujeres, la cual por lo general se inicia en el periodo del comienzo de la actividad sexual y prácticamente toda mujer tiene al menos un episodio en su vida.

Los factores anatómicos son importantes en la patogénesis del problema, pero también a nivel molecular, la E coli que causa las ITU son diferentes de otras E coli, de tal modo que se pueden diferenciar E coli uropatógenas. Estas características le permiten a la bacteria alcanzar la vejiga y producir la infección. A veces los urocultivos son considerados negativos cuando se usa el parámetro de 10^5 UFC/dL pero si los síntomas son característicos, la paciente debería ser tratada de acuerdo a estos. Por otro lado, el seguimiento o el tratamiento de bacteriuria asintomática no se recomienda excepto en embarazada. En mujeres diabéticas actualmente tampoco se recomienda. Un tratamiento de tres días de antibióticos se recomienda para infecciones no complicadas (cistitis) con antibióticos adecuados que incluyen la nitrofurantoina, dado que esta muestra persistentemente buena actividad en los antibiogramas. En caso de pielonefritis se recomienda tratamientos de 10-14 días.

SUMMARY

Urinary tract infection (UTI) is a common disease in women, that usually starts with the beginning of sexual activity and almost every woman has at least one episode in her life.

The anatomy factors are important in the pathogenesis of this problem, but also at the molecular level, E coli that cause UTI are sufficiently different from other E coli so we can consider them as uropathogenic E coli. These features allows this bacteria to reach the bladder and produce the

infection. Cultures sometimes are negative using the common threshold of 10^5 CFU so if the symptoms are typical the patient should be treated accordingly. On the other hand screening for or treatment of asymptomatic bacteriuria is not recommended except in pregnant women. In diabetic women it is also currently not recommended to do so. Three days course of antibiotic treatment is the first choice in non complicated acute cystitis including nitrofurantoin given its high rate of activity in this setting and 10-14 days course for acute pyelonephritis

EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIÓN

Se trata de aquella infección que se produce en cualquier sitio del aparato urogenital. Clásicamente se distingue en base a la clínica entre cistitis cuando hay sólo síntomas de disuria sin compromiso sistémico, pielonefritis cuando hay compromiso sistémico y bacteriuria asintomática si no hay clínica de infección.

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones más comunes en la consulta diaria. En EEUU. se calculan que hay alrededor 7 millones de episodios anuales. Esta infección es más frecuente en mujeres que en hombres (Figura 1). En mujeres adultas la incidencia es de 12.6% contra 3% en hombres. A la edad de 32 años 50% de las mujeres han tenido al menos un episodio en cambio a la edad de 70 años sólo 20% de los hombres reportan una infección. (1). No contamos con datos nacionales con esta información. En la población pediátrica se calcula que 2% de los niños y 8% de las niñas tienen un episodio antes de los 10 años (2)

PATOGÉNESIS Y FACTORES PREDISPONENTES

Este franco predominio del sexo femenino, ha hecho pensar que los factores anatómicos de la mujer son importantes en la patogénesis de

FIGURA 1/ ITU AUTOREPORTADOS POR LOS PACIENTES EN AÑO PREVIO A ENCUESTA.
Tomado de datos públicos de NHANES III. (Referencia 1)



esta enfermedad. Las mujeres tienen un periné mas corto y pueden tener colonizado el tracto distal de la uretra con bacterias vaginales de la flora normal lo que favorece que las infecciones se produzcan por vía ascendente desde la zona perirectal hacia uretra, vejiga e incluso riñones en algunos pacientes (Figura 2).

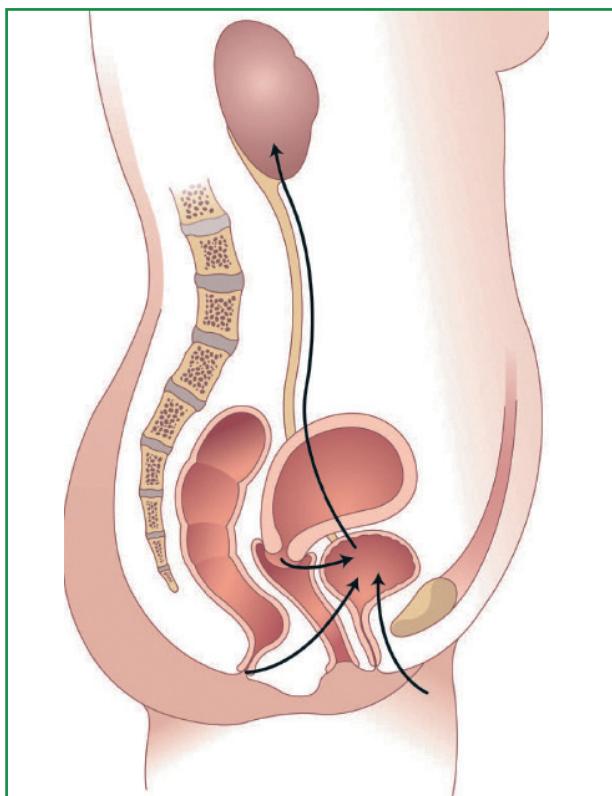
El que las bacterias más frecuentemente aisladas sean E coli también favorece la antigua teoría de que la mayor parte de las infecciones se origina por vía ascendente.

FACTORES PREDISPONENTES DEL HUÉSPED

Las relaciones sexuales, el uso de diafragma, la cateterización de uretra, los cambios de la mucosa uretro-vaginal asociados al envejecimiento y la falta de estrógenos, son todos factores que predisponen localmente a un mayor número de ITU al igual que problemas anatómicos tales como malformaciones y cálculos. Cualquier obstrucción al flujo de salida tal como el crecimiento prostático o vejiga neurogénica aumenta el riesgo de adquirir ITU(3). Dentro de los factores más generales está el embarazo que se asocia a dilatación de los uréteres y cálices a partir de las 12 semana de gestación, secundario a el incremento de progesterona y posteriormente al aumento uterino(4).

La Diabetes también es un factor de riesgo. En el estudio de Boyko EJ y colaboradores se siguieron prospectivamente 218 mujeres diabéticas y 799 no diabéticas. Las primeras tuvieron 12,2 episodios de

FIGURA 2/ ASCENDENTE ITU



infección por 100 personas-años contra 6,7 de las no diabéticas. El riesgo relativo fue de 1,8 para las diabéticas. En este estudio el nivel de glicemia no se correlacionó con mayor incidencia de infección pero si la menopausia(5).

En las mujeres adolescentes se correlacionan las ITU al inicio de la actividad sexual y además subsecuentemente con el mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual(6).

FACTORES PREDISPONENTES DEL GERMEN

Alrededor del 80% de las infecciones son por Escherichia coli. Hay estudios recientes que apoyando la teoría ascendente de la ITU demuestran correlación entre las cepas de E. coli del colon y las cepas productoras de infección urinaria en esa misma persona(7). Otro estudio demostró que mujeres jóvenes universitarias con ITU tienen mucho menor riesgo de una segunda infección si la bacteria aislada no es una E. coli(8). Las E. coli productoras de infección tienden a expresar características que facilitan su virulencia y se habla de cepas uropatógenas. Estas bacterias expresan con mayor frecuencia adhesinas que en su mayor parte son tipo fimbria (como pelos) y que le permiten como su nombre lo indica adherirse al epitelio afectado. La presencia de fimbria P se asocia a pielonefritis, prostatitis y sepsis por ejemplo. También sideróforos son receptores que les permiten captar hierro a las bacterias uropatógenicas(9). Hay toxinas dentro de las cuales están la alfa hemolisina, factor necrotizante 1, toxina autotransportante secretora. El uso de anticuerpos anti I alfa hemolisina en ratas impidió la producción de ITU experimental en un estudio(10), la presencia de protectinas permite a las bacterias protegerse de la respuesta inmune. Las protectinas pueden ser del tipo LPS. LPS de los grupos 2 y 3 son más frecuentes en cepas productoras de ITU y del tipo 1 son más comunes en las co-mensales(11). Mas recientemente se ha asociado la presencia de cepas generadoras de biofilm a ITU recurrente o recaídas(12).

El problema clínico es que estas técnicas de detección no están disponibles en los laboratorios clínicos por lo que por ahora no son aplicables para identificar a pacientes de más riesgo de recaídas o infecciones graves.

CLÍNICA Y LABORATORIO

Los síntomas de disuria, poliaquiria, tenesmo y molestia suprapública son considerados característicos de las infecciones urinarias bajas o cistitis y la presencia de fiebre o dolor lumbar asociado se considera concordante con infección alta o pielonefritis. Los estudios prospectivos de la historia natural y los síntomas de la infección previo al uso de los antibióticos son pocos. Uno de estos fue efectuado en Suecia por Ferry y cols. (13), con una población de 1143 mujeres con síntomas de ITU, que se distribuyeron en 3 grupos de tratamiento antibiótico. Como control, 288 mujeres fueron asignadas a la rama de tratamiento con placebo. De este grupo el 24% se curó espontáneamente, la mayor parte a la semana de seguimiento. En este estudio el 20% de las mujeres

con síntomas clásicos de ITU tuvieron cultivos negativos, 5% cultivos con 103 UFC (Unidades Formadoras de Colonia), 9% con 104 UFC y 67% con 105 UFC.

El estándar de 105 UFC como punto de corte del urocultivo para definir infección proviene de la década de los 50, por parte de Kass y cols. (14) y se fijaron para pacientes, mujeres en edad fértil, con pielonefritis y bacteriuria asintomática, después también se comenzaron a usar en infecciones bajas, sin una validación previa.

Es importante recalcar que antes de considerarse negativo el resultado del urocultivo por tener menos de 105 UFC en una paciente con los síntomas clásicos de cistitis se debe correlacionar con la clínica de esta paciente y si el sedimento de orina esta alterado, se deben considerar como positivos recuentos más bajos(15). Este hecho queda muy bien demostrado por el trabajo de Stamm W y cols.(16). En este trabajo se practicaron urocultivos por punción vesical suprapública a 59 mujeres con síntomas de ITU baja, pero con 2 urocultivos de segundo chorro con recuento menor a 105. 24 mujeres tuvieron cultivo positivo para coliformes y 3 mujeres *Staphylococcus saprophyticus*, lo que corresponde al 46% (27/59). De las 32 pacientes con urocultivo bacteriano negativo por punción vesical, se encontró *Chlamydia trachomatis* en 10/16 mujeres con sedimento de orina alterado y en 1/16 pacientes con sedimento de orina normal.

En mujeres con síntomas de disuria pero con sedimento de orina normal se deben considerar otras opciones diagnósticas. En la Tabla 1 se pueden encontrar otros diagnósticos diferenciales que deben ser consideradas en este tipo de pacientes (17).

**TABLA 1/ CAUSAS SELECCIONADAS DE DISURIA
SHAPE 1* MERGEFORMAT**

- **Infecciones:** vulvovaginitis, uretritis, cervicitis, cistitis, pielonefritis, prostatitis, orquiepidimitis.
- **Condiciones hormonales:** hipoestrogenismo, endometriosis.
- **Malformaciones:** obstrucción cuello vesical, hiperplasia benigna de próstata, estenosis uretral.
- **Tumores:** tumor renal, vesical, prostático, vulvovaginal, pene.
- **Condiciones inflamatorias:** espóndioartropatías, efectos secundarios de drogas, enfermedades autoinmunes.
- **Trauma:** Sonda urinaria.
- **Condiciones psicogénicas:** trastornos de somatización, trastornos de ansiedad generalizada, situaciones de estrés agudo, depresión mayor.

SHAPE 1* MERGEFORMAT Finalmente en laboratorio hay que mencionar el Dipsticks urinario que son tiras comerciales para la detección de esterasa leucocitaria y nitritos. Estos cuando son positivos se asocian a la presencia de piuria y enterobacterias respectivamente. La sensibilidad del test reportada es de 75% a 96% para piuria, con una especificidad de 94% a 96%(18). El nitrito tiene menos sensibilidad especialmente con recuentos bajos de bacterias.

TRATAMIENTO

Elección del Antibiótico

El tratamiento de las ITU se ha ido modificando de acuerdo a el aumento de resistencia de la enterobacterias y en particular de las E. coli. Es frecuente que aún la literatura internacional mencione como primera alternativa empírica de tratamiento al cotrimoxazol, sin embargo las mismas normas internacionales mencionan que el antibiótico escogido debe tener una tasa de resistencia menor al 10%(19). En el laboratorio de Clínica Las Condes durante el año 2005 (20) sólo el 54% de las cepas de E. coli catalogadas como muestras ambulatorias son sensibles a ampicilina y un 72% a cotrimoxazol. Por lo que no debieran ser usadas como primera elección empírica. Con respecto a quinolonas el ciprofloxacino ha tenido una progresiva disminución en su sensibilidad y en la actualidad esta es de 85%. Destaca positivamente la sensibilidad de nitrofurantoina que es de 95% convirtiéndose en una buena elección en pacientes ambulatorios. Hay que destacar que el uso de β-lactámicos como cefuroxima o amoxicilina/clavulánico que tiene una sensibilidad de 96% debiera ser dejada como segunda elección pues hay estudios que demuestran que esta familia de antibióticos tiene menor tasa de curación en ITU que las quinolonas y los aminoglicósidos. Por ejemplo en un estudio en mujeres con cistitis, fueron randomizadas a recibir tres días de tratamiento con dos esquemas de antibióticos, la rama de amoxicilina/clavulánico tuvo una tasa de cura de 58% (93/160 pacientes) contra 77% (124/160) de la rama de ciprofloxacino ($p=.004$)(21) Las recomendaciones de la Infectious Diseases Society tampoco lo avalan como primera elección en esta infección(19).

Tiempo de Tratamiento en Cistitis

Dosis única: En la ITU bajas se requieren periodos cortos de tratamiento. Se sabe que dosis única tiene una tasa mayor de falla que el tratamiento de tres días por lo que no es recomendable su uso. En revisión de IDSA (Infectious Diseases Society of America) se identificaron siete estudios con tratamientos en dosis única y en todos ellos fue menos eficiente para curar la infección versus tratamientos más largos.(19)(22)

Tres días de terapia: En cambio la terapia por tres días es igualmente efectiva que períodos más largos y con menor cantidad de efectos colaterales atribuidos al antibiótico por lo que su uso está ampliamente recomendado(19)

Tiempo de Tratamiento en Pielonefritis

Hay menos trabajos en Pielonefritis, para objetivar el tiempo óptimo de terapia. En un estudio se compararon las pacientes con pielonefritis y tratadas por dos o por seis semanas con cotrimoxazol o con ampicilina. Las tasas de curación fueron similares para el tratamiento más corto, pero en el grupo de ampicilina se observó mayor cantidad de recaídas (23).

La recomendación IDSA es tratar a las pacientes por 10 a 14 días idealmente con una quinolona(19).

Tratamiento de Pacientes Sintomáticos con Urocultivo Negativo

Ya se mencionó que lo primero en esta situación es evaluar el sedimento de orina y/o el dipsticks urinario. Si está alterado se debiera solicitar

al laboratorio informar recuentos de 103 y más.

Cuando el sedimento de orina es normal o el dipsticks urinario es negativo para ITU y la paciente se queja de disuria. ¿Qué conducta seguir?. Hay un interesante trabajo en que se trataron con Cotrimoxazol por 3 días pacientes con dipsticks urinario negativo para ITU, la conclusión es que aún en este caso los síntomas urinarios bajaron en el grupo control a 24% contra el 74% en los pacientes con placebo (24).

Bacteriuria Asintomática

Las pacientes que no presentan los síntomas de disuria, poliaquiria, tenesmo y molestia suprapública y en un examen rutinario se les haya efectuado urocultivo con más de 105 UFC de la misma bacteria en al menos dos oportunidades consecutivas, están en la categoría de bacteriuria asintomática. Un sedimento de orina con leucocitos elevados puede encontrarse en alrededor del 30% de las mujeres con esta condición por lo que su presencia no invalida el diagnóstico. Se encuentra en el 1% al 5% de las mujeres sanas pre menopáusicas y en alrededor del doble de frecuencia en mujeres embarazadas.

Estudios escandinavos hasta a 15 años de seguimiento no han demostrado mayor riesgo de hipertensión o de adquirir nefropatías crónicas en estas mujeres. Las mujeres que han recibido tratamiento tienen una tasa de recurrencia de esta condición al año altísima e igual al grupo no tratado. Por este motivo no se justifica hacer urocultivos en mujeres asintomáticas y no deben recibir tratamiento antibiótico.

Las mujeres embarazadas en cambio tiene 20-30 veces más riesgo de desarrollar pielonefritis aguda y de presentar parto prematuro o bajo peso del niño al nacer. Por lo tanto está claramente justificado su tratamiento, por períodos de 3 a 7 días, y el screening en busca de esta condición.

Las mujeres diabéticas con bacteriuria asintomática tampoco tienen mayor riesgo de complicaciones secundarias por esta condición por lo que tampoco se justifica su búsqueda o el uso de antibióticos para tratarla(25).

BIBLIOGRAFÍA

- 1/** Forman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infectionsTransmission and risk factors, incidence, and costs . Infect Dis Clin N Am 2003;17:227-241.
- 2/** Bass III P ,Jarvis JA , Mitchell C. Urinary tract infections. Prim Care Clin Office Pract 2003;30: 41-61.
- 3/** Sheffield J, Cunningham F. Urinary Tract Infection in Women. Obstetrics & Gynecology 2005;106(5, Part 1):1085-1092.
- 4/** Mittal P, Wing D. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Clin Perinatol 2005;8932 :749-764.

- 5/** Boyko E J, Fihn S D, Acholes D, Abraham L, and Monsey B. Risk of Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria among Diabetic and Nondiabetic Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol* 2005;161:557–564.
- 6/** Bonny A E, Brouhard B. Urinary tract infections among adolescents. *Adolesc Med* 2005; 16:149–161.
- 7/** Moreno E, Andreu A, Perez T, Sabate M , J. Johnson R and G. Prats G. Relationship between Escherichia coli strains causing urinary tract infection in women and the dominant faecal flora of the same hosts. *Epidemiol. Infect.* 2006; 134:1015-1023.
- 8/** Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194–205.
- 9/** Jonson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 261–278.
- 10/** O'Hanley P, Lalonde G, Ji G. a-Hemolysin contributes to the pathogenicity of pilated digalactoside-binding Escherichia coli in the kidney: efficacy of an a-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis. *Infect Immun* 1991;59:1153–61.
- 11/** Russo TA, Brown JJ, Jodush ST, Johnson JR. The O4 specific antigen moiety of lipopolysaccharide but not the K54 group 2 capsule is important for urovirulence in an extraintestinal isolate of Escherichia coli. *Infect Immun* 1996;64:2343–8.
- 12/** Soto S, Smithson A, Horcajada J, Martinez, Mensa J and Vila J. Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic Escherichia coli. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1034-1036.
- 13/** Ferry S, Holm S , Stenlund H, Lundholm R And Monsen T . The Natural Course of Uncomplicated Coger Urinary Tract Infection in Women Illustrated by Randomized Placebo Controlled Study. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 296-301
- 14/** Kass E H. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956; 69: 56-63.
- 15/** Wilson MW and Gaido L Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. *CID* 2004; 38:1150-8.
- 16/** Stamm WE; Wagner KF; Amsel R; Alexander ER; Turck M; Counts GW; Holmes KK. Causes of the acute urethral syndrome in women.. *N Engl J Med* 1980;303:409-15.
- 17/** Bremnor J, and Sadovsky R. Evaluation of Dysuria in Adults. *Am Fam Physician* 2002;65:1589-96.
- 18/** Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am*; 1991, 75(2):313-25.
- 19/** Warren JW, Abrutyn E, Hebel RJ, Jonson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. IDSA practice guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women *CID* 1999; 29:745-58.
- 20/** Clínica Las Condes. Análisis de Sensibilidad Bacteriana año 2005 y de Tendencias 1997 a 2005. Comité de Infecciones Intrahospitalarias CLC. 2005.
- 21/** Hooton TM; Scholes D; Gupta K; Stapleton AE; Roberts PL; Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;29:949-55.
- 22/** Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990;12:458-67.
- 23/** Stamm, WE, McKevitt, M, Counts, GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. *Ann Intern Med* 1987; 106:341.
- 24/** Richards D, Toop L, Chambers Fletcher SL. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial . *BMJ* 2005;331:143-8.
- 25/** Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice, JR, Schaeffer A, and Hooton TM. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *CID* 2005;40:643-54.