

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 29–Nº 2-2005

Dirección Internet: http://www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional_farmacia.htm

SUMARIO

- Infección urinaria y embarazo.
- Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas.
- Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS en 2004.
- Nuevos principios activos: Aripiprazol.
- Informaciones de interés: Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta. Año 2004.

Infeción urinaria y embarazo

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) ha elaborado y publicado el pasado año (2004), dentro de su serie de publicaciones "Protocolos Asistenciales en Obstetricia" el PROTOCOLO DE LA INFECCIÓN URINARIA DURANTE EL EMBARAZO.

La SEGO señala al final de este protocolo que, los Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia y los Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de esta sociedad pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben de servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los departamentos y servicios hospitalarios.

Dada la importancia de este tema, el Consejo de Redacción de este boletín, previa autorización de la SEGO, ha estimado oportuno publicarlo textualmente.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU), son quizás las complicaciones médicas que más frecuentemente aparecen durante la gestación y que además pueden tener una repercusión importante

tanto para la madre como para la evolución del embarazo.

Las ITU pueden llegar a afectar al 5-10% de todos los embarazos. Por ello se recomienda el cribado gestacional.

Las modificaciones anatómicas y funcionales de la gestación incrementan el riesgo de ITU. Entre ellas destacan: hidronefrosis del embarazo, aumento del volumen vesical, disminución del tono vesical y ureteral, aumento de pH de la orina, éstasis urinario, aumento del reflujo vesicoureteral; glucosuria, menor «capacidad de defensa» del epitelio del aparato urinario bajo, incremento de la secreción urinaria de estrógenos y el ambiente hipertónico de la médula renal.

Las formas clínicas y frecuencia de presentación de ITU durante el embarazo son las siguientes:

- Bacteriuria asintomática: 2-11%
- Cistitis: 1,5%
- Pielonefritis aguda: 1-2%

ETIOLOGÍA

En general los gérmenes causantes de infecciones del tracto urinario durante la gestación son los mismos que fuera del embarazo:

- Bacilos gramnegativos: fundamentalmente *Escherichia coli* (85% de los casos). Otros bacilos gram negativos como *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Serratia*

spp y *Pseudomonas spp.* son más frecuentes en las ITU complicadas y en pacientes hospitalizadas.

- Cocos grampositivos: *Streptococcus agalactiae*.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Es la presencia de bacterias en la orina de la embarazada en ausencia de síntomas clínicos.

En general se admite que las tasas de bacteriuria asintomática (BA) durante el embarazo son similares a las de la población no gestante y se considera que la mayor parte de ellas son previas al embarazo.

La prevalencia es del 2-11% siendo más frecuente en múltiparas, mujeres con nivel socioeconómico bajo e infección urinaria previa. También aumentan el riesgo la diabetes y otras enfermedades.

Las bacteriuria asintomática es detectable ya en las primeras semanas de embarazo. Por ello se recomienda el cribado de las gestantes para la detección de la BA durante el primer trimestre. Según las recomendaciones de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO, en la primera consulta prenatal se debe realizar un cultivo de orina. En el gráfico 1 se presenta el algoritmo diagnóstico-terapéutico (ver página siguiente).

Es importante tener en cuenta que:

- El 20-40% de las BA no tratadas evolucionan a pielonefritis aguda.
- El 60-70% de los casos de pielonefritis son precedidos de BA.
- La correcta erradicación de la BA durante el embarazo reduce en un 80% la evolución a pielonefritis.

La persistencia de un urocultivo positivo tras el tratamiento de la bacteriuria asintomática sugiere infección del parénquima renal.

La posibilidad de recidiva (aun recibiendo tratamiento) es del 30%. Esto sugiere que existiría una infección parenquimatosa asintomática y sería esta afectación tisular la responsable de la recolonización de la orina.

Existe evidencia de que la BA no tratada durante el embarazo conduce hacia la pielonefritis gravídica y que el tratamiento de la BA previene la pielonefritis (y sus consecuencias sobre el embarazo). Por el contrario, no es tan clara la asociación de la misma con otros hechos que gravan la mortalidad perinatal, como la anemia, preeclampsia y enfermedades renales crónicas. Aún existe más controversia sobre la asociación de la BA con la prematuridad y el bajo peso al nacer.

El diagnóstico se establece mediante un urocultivo que demostrará la presencia de > 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml (bacteriuria significativa) de un único germen uropatógeno (en general, *Escherichia coli*) en una paciente sin clínica urinaria.

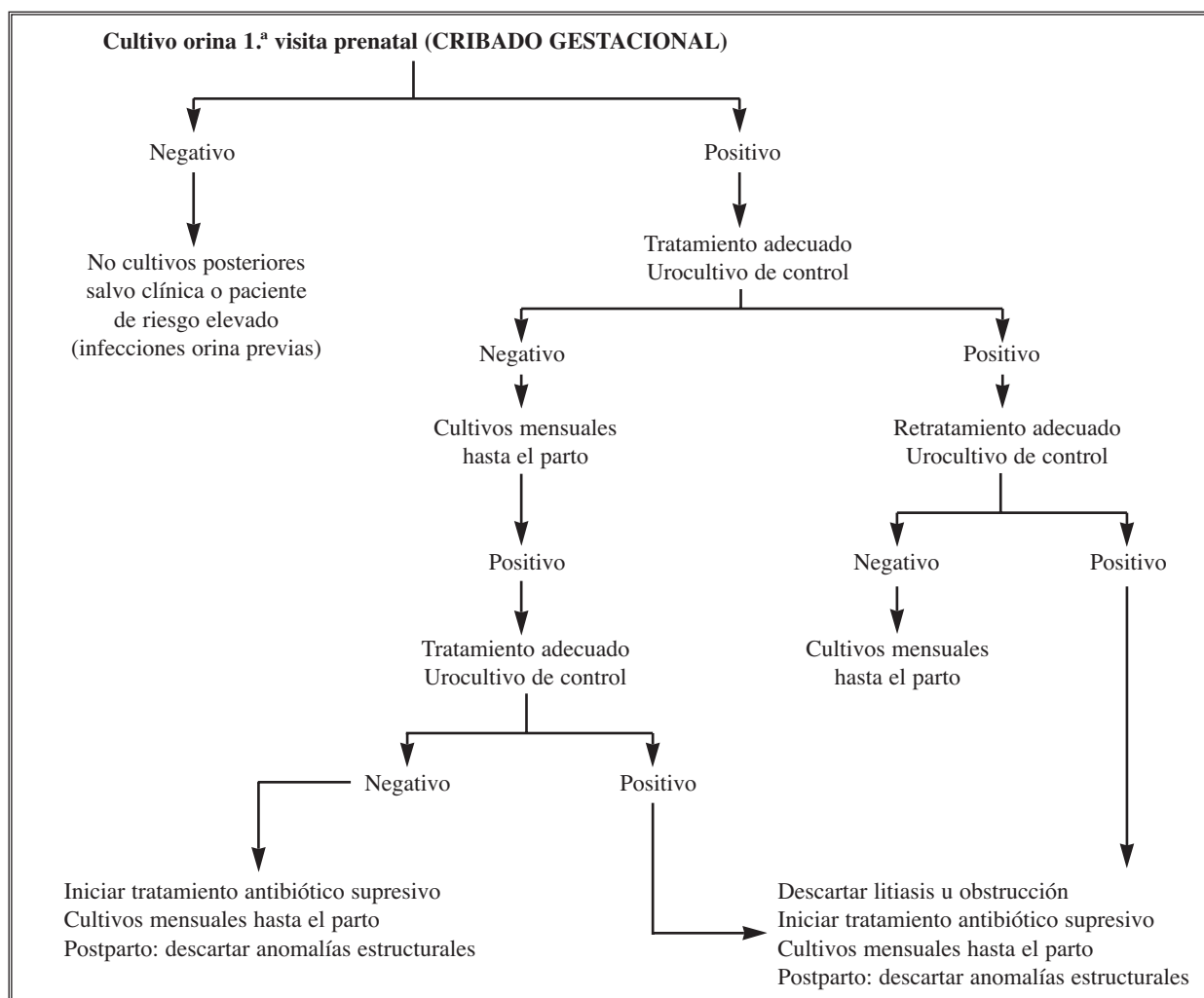
En caso de contajes entre 10.000 y 100.000 UFC/ml o cultivos polimicrobianos, debe repetirse el cultivo extremando las precauciones de la toma de la muestra y envío al laboratorio. La presencia de más de una especie de bacterias, así como la presencia de bacterias que normalmente no causan bacteriuria asintomática, p.e. corinebacterias (difteroides) o lactobacilos, en general, indica contaminación.

No son válidos para el diagnóstico ni el estudio microscópico de la orina ni las tiras reactivas (esterasa leucocitaria, nitritos etc...), pues la mayoría cursan sin leucocituria.

- La recogida de la orina debe ser cuidadosa para evitar la contaminación de la muestra.
- Lavado de manos y genitales externos con agua y jabón.
- Micción de primera hora de la mañana, separando con la mano los labios vulvares y orinando de manera que el chorro salga directamente sin tocar genitales externos. Debe desprenderse la primera parte de la micción y recoger el resto directamente en un recipiente estéril. Se debe enviar al laboratorio cuanto antes o conservar la muestra en nevera a 4° C (máximo 24 horas).

Para el urocultivo se usarán también medios que permitan detectar el *Streptococcus agalactiae* (EGB) pues ante su presencia en orina durante el embarazo está indicada la realización de profilaxis antibiótica intraparto para evitar la enfermedad neonatal por EGB.

GRÁFICO 1
ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO



CISTITIS Y SÍNDROME URETRAL

La cistitis en el embarazo se considera una ITU primaria pues no se desarrolla a partir de una bacteriuria asintomática previa.

Se caracteriza por la presencia de disuria, poliururia, micción urgente (síndrome miccional), acompañado a menudo de dolor suprapúbico, orina maloliente y en ocasiones hematuria. No existe clínica de infección del tracto superior.

La incidencia de cistitis es del 1,5% durante el embarazo (mucho más baja que la de bacteriuria asintomática) y no se ve disminuida su incidencia aunque se trate la bacteriuria asintomática dado que no se desarrollan a partir de ella.

En el 95% de los casos de infección es monomicrobiana. Las bacterias aisladas en la orina son similares a las aisladas en casos de bacteriuria asintomática. El germen responsable más frecuente es *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella spp* y *Proteus spp*.

En una paciente con cistitis, el análisis de orina suele demostrar:

- Sedimento: piuria (en general > 3 leucocitos por campo de 40 aumentos).
- Urocultivo positivo (> 100.000 UFC/ml).

La cistitis asociada a dolor lumbar, signos sistémicos de infección y fiebre indican siempre afectación renal.

Hasta en un 50% de mujeres con clínica de cistitis, el urocultivo es negativo y estos casos se denominan

síndrome uretral agudo o cistitis abacteriúrica y están asociados en ocasiones a *Chlamydias*. El diagnóstico microbiológico del síndrome uretral requiere orina sin contaminación (lo que puede necesitar sondaje o punción suprapúbica) y usar métodos especiales de cultivo.

PIELONEFRITIS AGUDA

Es una infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, que suele presentarse en el último trimestre y es casi siempre secundaria a una bacteriuria asintomática no diagnosticada previamente o no tratada correctamente y que ocasiona signos y síntomas muy floridos que alteran el estado general de la paciente.

La *clínica* incluye aparte de sintomatología de cistitis, alteración del estado general, fiebre, sudoración, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante. La exploración física suele ser muy demostrativa: la puño-percusión lumbar homolateral suele exacerbar el dolor de manera intensa lo que contrasta con la normalidad de la zona contralateral.

Su incidencia es del 1-2% de todas las gestantes. Las tasas pueden variar en dependencia de que se haga o no cribado de la bacteriuria asintomática y de la eficacia del tratamiento de la misma (un tratamiento adecuado de la bacteriuria asintomática disminuye en un 80% la incidencia de pielonefritis). Factores predisponentes para la pielonefritis son los cálculos ureterales y renales, así como la bacteriuria asintomática.

Complicaciones de mayor gravedad que pueden aparecer en el curso de una pielonefritis son las complicaciones respiratorias y el choque séptico (15-20% cursan con bacteriemia).

El *diagnóstico* clínico se confirma con el urocultivo con > 100.000 UFC/ml en orina. En el sedimento encontraremos leucocituria y pueden aparecer también cilindros leucocitarios, proteinuria y hematías.

El *tratamiento* de la pielonefritis requiere hospitalización de la paciente y las medidas a tomar son las siguientes:

- Valoración obstétrica:
 - Exploración vaginal y test de Bishop.
 - Monitorización de la FCF y dinámica uterina si fuera preciso.
 - Ecografía para valorar el estado fetal.

- Hemograma, proteína C reactiva, función renal y electrolitos.
- Hemocultivo y urocultivo previo al tratamiento.
- Monitorización periódica de signos vitales.
- Hidratación intravenosa para conseguir diuresis > 30 ml/hora.
- Correcto balance hídrico.
- Iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico de forma empírica.
- Es conveniente la realización de una ecografía renal.
- Control de posibles complicaciones médicas.
- Controles analíticos periódicos.
- Cuando la paciente esté apirética 48-72 horas, se pueden cambiar los antibióticos intravenosos a vía oral.
- Si persiste la fiebre a las 48-72 horas, se debe excluir una obstrucción de la vía urinaria y/o un absceso renal o perinefrítico. En este caso se debe realizar de forma urgente una ecografía renal.
- Una vez la paciente apirética, podremos valorar el alta hospitalaria y completar de forma ambulatoria el tratamiento durante 14 días.
- Se debe hacer un urocultivo de control 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento y luego mensualmente hasta el parto.

PUNTOS CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA EN EL EMBARAZO

- Un urocultivo al principio del embarazo es el procedimiento diagnóstico de elección de la bacteriuria asintomática.
- La bacteriuria asintomática presenta cultivos con > 100.000 colonias de un solo microorganismo (casi siempre *Escherichia coli*).
- La mayoría de los urocultivos mixtos se deben a contaminación o a mala conservación de las muestras.
- En muchas bacteriurias asintomáticas no aparece piuria.
- La persistencia de un urocultivo positivo después del tratamiento de la bacteriuria asintomática sugiere infección del parénquima renal.
- La cistitis bacteriana y la pielonefritis también presentan cultivos con > 100.000 colonias/ml.

- Síntomas miccionales con cultivo negativo y leucocituria sugieren la existencia de un síndrome uretral.
- En la pielonefritis aparece sintomatología general y en la orina piuria y en ocasiones cilindros leucocitarios.

TRATAMIENTO DE LAS ITUs DURANTE EL EMBARAZO

Tanto en las cistitis como en las pielonefritis, el tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente, antes de disponer incluso del resultado del urocultivo y antibiograma para evitar la extensión de la infección.

Se debe valorar el riesgo del fármaco para el feto y la tasa de resistencia del antibiótico de cada centro hospitalario.

Se pueden utilizar sin riesgo los antibióticos de la categoría B (penicilinas, inhibidores de las betalactamasas como amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas, aztreonam, nitrofurantoina y fosfomicina-trometamol).

En los cuadros de cistitis y en las bacteriurias asintomáticas, la duración del tratamiento puede hacerse en pautas cortas siempre que se realicen controles posteriores. Una pauta de 7-10 días erradica la bacteriuria en el 70-80% de las pacientes. Los resultados con pautas de tres o cinco días son similares. Incluso la fosfomicina-trometamol, un antibiótico de semivida larga y eli-

minación urinaria prolongada administrada en monodosis (3 gramos) o en pauta de dos días, consigue unas tasas de erradicación > 85%.

Independientemente de la pauta terapéutica utilizada, la bacteriuria recurre en el 20-30% de los casos, por eso se aconseja hacer un urocultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento.

En las embarazadas con infecciones de orina recurrentes por microorganismos distintos o reinfecciones, se aconseja realizar una profilaxis antibiótica hasta el parto con cefalexina, nitrofurantoina o cotrimoxazol (evitarlo en el último trimestre).

Se debe hacer urocultivo en el postparto a las gestantes con infección urinaria recurrente o bacteriuria que persiste.

A continuación se presentan una serie de pautas antibióticas para el tratamiento de las diferentes formas clínicas de ITU durante el embarazo. Tanto las dosis como la duración deben tomarse de forma orientativa pues muchas veces el tratamiento dependerá de la susceptibilidad de los microorganismos en cada centro y finalmente del resultado del antibiograma si se dispone de él (Tablas I, II y III).

CONCLUSIONES

1. Las gestantes con bacteriuria asintomática presentan un mayor riesgo de pielonefritis que la población no gestante.

TABLA I
TRATAMIENTO DE LAS BACTERIURIA ASINTOMÁTICA Y DE LA CISTITIS

1.ª opción:		
• Amoxicilina/clavulánico	500 mg/8 h, Oral	7 días
• Cefuroxima axetilo	250 mg/12 h, Oral	7 días
• Cefixima	400 mg/24 h, Oral	7 días
2.ª opción y/o alergia beta-lactámicos:		
• Fosfomicina trometamol	3 g, Oral (dosis única)	
• Nitrofurantoina	50-100 mg/6 h, Oral	7 días
<p>En general, debe evitarse el tratamiento de la infección urinaria o la bacteriuria asintomática durante el embarazo con una dosis única de antibiótico. Sin embargo, la administración de una dosis única de Fosfomicina trometamol en el tratamiento de la bacteriuria asintomática en la embarazada ha mostrado la misma eficacia que la terapia durante 7 días con el tratamiento convencional.</p>		

TABLA II
TRATAMIENTO DE LA PIELONEFRITIS EXTRAHOSPITALARIA

1.ª opción:		
• Amoxicilina/clavulánico*	1 g/8 h, i.v.	14 días
• Cefuroxima axetilo	750 mg/8 h, i.v.	14 días
• Ceftriaxona**	1 g/24 h, i.v. ó i.m.	14 días
2.ª opción y/o alergia beta-lactámicos:		
• Aztreonam	1 g/8 h, i.v.	14 días
• Fosfomicina trometamol	100 mg/kg/día	14 días
• Gentamicina o Tobramicina	3 mg/kg/día, i.v. ó i.m.	14 días
* Si la fiebre ha descendido, a las 48-72 h se pasará el mismo antibiótico a vía oral (según el resultado del antibiograma), hasta completar 14 días de tratamiento.		
** Si la fiebre ha descendido, a las 48-72 h podrá pasarse a terapia secuencial con cefixima 400 mg oral.		

TABLA III
TRATAMIENTO DE LA SEPSIS Y/O PIELONEFRITIS INTRAHOSPITALARIA

1.ª opción:		
• Aztreonam*	1 g/8 h, i.v.	14 días**
• Ceftazidima*	1 g/8 h, i.v.	14 días**
• Cefepima*	1 g/8 h, i.v.	14 días**
2.ª opción y/o alergia beta-lactámicos:		
• Amikacina	15 mg/kg/día	14 días**
• Fosfomicina trometamol [†]	200 mg/kg/día	14 días**
El aztreonam se considera un fármaco de primera elección que puede administrarse incluso, en pacientes con alergia a los betalactámicos al no presentar reacciones cruzadas con este grupo de antibióticos.		
* Si se sospecha infección por enterococo (tinción de gram que muestra microorganismos grampositivos), administración previa de aztreonam o cefalosporinas, añadir ampicilina 1 g/6 h ó valorar iniciar tratamiento en monoterapia con piperacilina-tazobactam 4 g/8 h.		
** Si la sepsis es secundaria a manipulación de la vía urinaria puede acortarse la duración del tratamiento a 10 días completando el mismo por vía oral según antibiograma.		
# La fosfomicina presenta un elevado contenido en sodio (concretamente 1 g contiene 14,4 mEq). Por lo tanto, considerando un peso medio de 65 kg, la enferma recibiría un aporte suplementario de 187,2 mEq de sodio.		

2. La infección urinaria conlleva un mayor riesgo de parto pretérmino, de recién nacidos con bajo peso y por todo ello aumento de la morbi-mortalidad perinatal.
3. La existencia de pielonefritis aguda en la ges-

tante implica un riesgo de bacteriemia, lo que ensombrece el pronóstico fetal.

4. El tratamiento correcto de la bacteriuria asintomática en la gestante elimina casi todas las complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alsius M, Andreu A. Infección urinaria y gestación. ¿Un problema de salud pública? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 447-450.
2. Davi E. Enfermedades de los sistemas digestivo y urinario durante el embarazo. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo I. Edit. Panamericana, 2003.
3. Cherney CI, Kaye D. Bacteriuria and pyelonephritis. En *Current Therapy in Infectious Disease*. Kass EH, Platt R. Ed. 1990, p.: 190-194.
4. Connolly AM, Thorp JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 779-787.
5. Delzell JE, Lefebvre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 713-721. www.aafp.org/afp/20000201/contents.html
6. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 581-591.
7. Gratacós E, Torres PJ, Vila, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 169:1290-1292.
8. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981; 57:578-580.
9. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 279-282.
10. Kunin CM. Urinary Tract Infections. Detection Prevention and Management. 5.ª Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1997.
11. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:273-276.
12. SEIMC. Microbiología de la infección perinatal. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2002. www.seimc.es
13. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:13-26.
14. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73:576-582.
15. Seikh MA, Khan MS, Khatoon A. Incidence of urinary tract infection during pregnancy. *East Mediterr Health J* 2000; 6:265-271.
16. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Infecciones del tracto urinario en la embarazada. Ediciones Mayo SA. Barcelona, 2001.
17. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención de la Infección perinatal por estreptococo grupo B. Recomendaciones españolas revisadas *Prog Obstet Gynecol* 2003; 46:411-420. www.sego.es/servicios/pdfs/DocumentoConsensoEGB2003.pdf.
18. Vázquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
19. Wing DA. Pielonefritis. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 3:481-491.