

Eficacia de la profilaxis en la infección urinaria recurrente: Utilización de un índice

N. Garrote, L. Sarasino y S. Angeleri

Servicio de Nefrología. Sanatorio Julio Méndez. Buenos Aires (Argentina).

Introducción

El tratamiento profiláctico (TP) de la infección urinaria recurrente es desde hace más de dos décadas motivo de diversos estudios. El tracto urinario responde generalmente en forma favorable a los distintos agentes antimicrobianos, muchos de los cuales son bien tolerados y tienen baja toxicidad. La terapéutica dada más allá del tiempo necesario para eliminar los microorganismos de la orina debe ser considerada como profilaxis de una nueva infección o como supresión de un foco infeccioso que no ha sido erradicado. Desde 1980 empleamos en nuestro Servicio el TP en la infección urinaria recurrente con el fin de suprimir o disminuir los episodios de reinfección por períodos desde seis meses hasta 12 años. Subsiguientemente, nos propusimos evaluar y demostrar matemáticamente los resultados a través de un índice de reinfección, así como la respuesta posterior en pacientes en que la supresión de la profilaxis fue posible.

Material y método

Ingresaron al TP pacientes que presentaron más de tres episodios en seis meses, o cuatro en un año, de infección urinaria (IU) sintomática, sedimento urinario patológico y urocultivo positivo con recuento de colonias superior a $10^5/\text{mm}^3$. El total de pacientes admitidos fue 28, siendo 25 del sexo femenino y tres del masculino. La edad osciló entre 18 y 77 años (\bar{x} 59,35). Se practicó urograma excretor en la totalidad de los pacientes, a fin de determinar alteraciones renales o de vías de excreción, y se investigaron patologías predisponentes de IU (diabetes, ginecológicas, etc.). Se determinó creatinina plasmática como indicador de función renal al inicio del TP y en forma periódica durante el mismo. Las IU se trataron según antibiograma con dosis convencionales en un período de siete días; al octavo día se comenzó con TP, administrándose una sola toma diaria del agente antimicrobiano; los

utilizados fueron indistintamente: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (80-400 mg), nitrofurantoina (NF) (100 mg), cefalexina (Cf) (500 mg) y norfloxacina (Nf) (200 mg). Se efectuó en todos los casos urocultivo de control a fin de evaluar negativización del mismo, después del tratamiento convencional. El TP se mantuvo durante un período no inferior a seis meses, siendo el máximo de 142 meses (\bar{x} 22). Durante este período, los pacientes fueron seguidos una vez por mes los primeros seis meses, luego cada tres meses y al presentar sintomatología, efectuándose urocultivos de control. Se estableció un índice de reinfección, relacionando el número de IU detectadas con el tiempo de seguimiento referido a seis meses:

$$\text{Índice de reinfección} = \frac{\text{N.º de IU} \times 6 \text{ meses}}{\text{meses de seguimiento}}$$

Se determinó dicho índice previo al TP e intra TP en todos los pacientes. Se aplicó el mismo índice de reinfección a los tratamientos con TMP-SMZ, NF, Cf y Nf para evaluar la eficacia de cada uno de ellos.

Los pacientes a los que se les suspendió el TP (no antes de los seis meses de instaurado) fueron seguidos con urocultivos de control una vez por mes los primeros seis meses, luego cada tres meses o al presentar sintomatología, determinándose en cada uno de ellos el índice de reinfección durante este período.

Resultados

De los 28 pacientes que ingresaron al TP, seis tenían urograma excretor normal (21,42 %) y los 22 restantes presentaban una o más anormalidades renales o de la vía de excreción (tabla I). Se observaron, como patologías predisponentes de IU, diabetes en cuatro pacientes, antecedentes de histerectomía en tres, vulvovaginitis en dos, colonopatías en dos, incontinencia urinaria en uno y trigonitis en otro. Dos pacientes eran portadores de riñón único, habiéndose practicado nefrectomía por litiasis renal en uno y por quiste renal en otro. Veintiséis pacientes tenían función renal normal y dos leve disminución de la misma (creatininemia $<1,80 \text{ mg/dl}$) al inicio del TP, no presentando modificaciones durante el período en estudio ninguno de ellos. El germen hallado fue *Escherichia*

Correspondencia: M. Garrote.
Servicio de Nefrología.
Sanatorio Julio Méndez.
Avellaneda, 551.
Buenos Aires (Argentina).

Tabla I. Anormalidades renales o de la vía de excreción

Patología	Pacientes afectados
Residuo vesical	12
Litiasis renal	10
Prolapso vesical	7
Ptosis renal	5
Uronefrosis	4
Uréter doble	4
Pielonefritis	3
Calcificaciones por TBC renal	1
Divertículo vesical	1

coli en 22 pacientes (78,57 %), *Klebsiella* en dos (7,14 %) y *Streptococcus faecalis*, *Pseudomona*, *Proteus* y *Enterobacter* en los cuatro restantes. El tratamiento antimicrobiano convencional negativizó la totalidad de los urocultivos. Se administró como TP inicial TMP-SMZ a siete pacientes, NF a 14, Cf a cinco y Nf a dos, desarrollando resistencia al agente antimicrobiano cinco pacientes (cuatro a TMP-SMZ y uno a NF). Doce pacientes recibieron más de un agente antimicrobiano, por resistencia al mismo (cinco), intolerancia digestiva (uno), causas socioeconómicas (tres) e indicación médica (tres). Con TMP-SMZ se efectuó un total de 10 tratamientos en 112 meses, observándose durante los mismos 14 episodios de IU; con NF un total de 21 tratamientos en 103, observándose tres episodios de IU, y con Nf un total de cuatro tratamientos en 26 meses, sin observarse episodios de IU (tabla II).

Para determinar la eficacia del TP se aplicó el índice de reinfección previo al TP e intra TP en cada uno de los pacientes. Se determinó el promedio de los índices de reinfección, siendo el previo de 4,34 y observándose una disminución del mismo a 0,37 intra TP ($p < 0,001$) (fig. 1).

Se aplicó el índice de reinfección a los distintos tratamientos con agentes antimicrobianos. El mismo fue de 0,75 con TMP-DMZ, 0,28 con NF, 0,17 con Cf y 0,00 con Nf, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre TMP-SMZ y los restantes agentes y no significativa en-

Tabla II. Tiempo total de TP y número de reinfecciones observadas con cada antimicrobiano utilizado

Agente microbiano	Tiempo total de tratamiento (en meses)	N.º de reinfecciones
TMP-SMZ	112	14
NF	428	20
Cx	103	3
Nx	26	0

TMP-SMZ : Cotrimoxazol.
 NF : Nitrofurantoina.
 Cx : Cefalexina.
 Nx : Norfloxacina.
 TP : Tratamiento profiláctico.

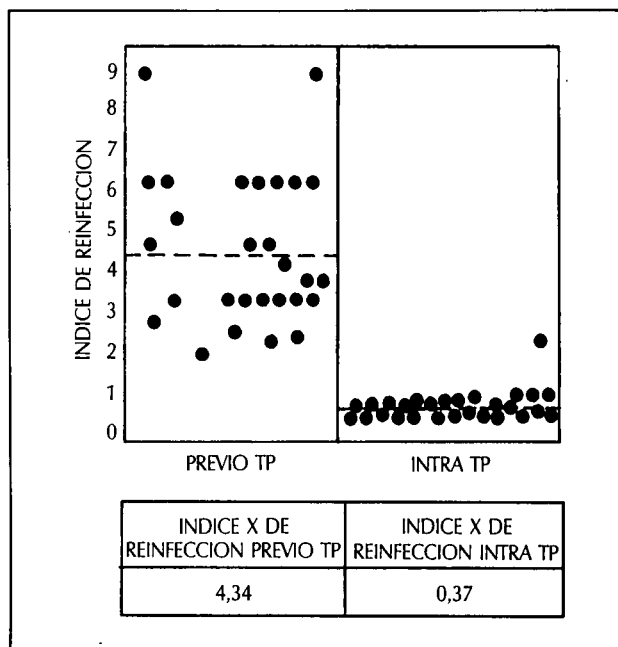


Fig. 1.—Índice de reinfección previo e intraprofilaxis en cada uno de los pacientes.

tre NF y Cf (tabla III). Con Nf no se efectuó tratamiento por períodos superiores a ocho meses.

A 17 pacientes de la muestra se les suspendió el TP con un seguimiento posterior de 7 a 81 meses (\bar{x} 17). Las patologías causales y/o predisponentes de IU, el agente antimicrobiano utilizado y el tiempo de tratamiento no diferían del resto de la población en estudio. Se aplicó en estos pacientes el índice de reinfección, siendo el índice promedio previo al TP de 4,08 y observándose una reducción a 0,97 posterior al TP ($p < 0,001$) (fig. 2).

Discusión

El empleo de agentes antimicrobianos en forma profiláctica, a bajas dosis, durante largos períodos es de suma utilidad en muchos pacientes con IU recurrente¹⁻⁵.—Algu-

Tabla III. Índice de reinfección de los agentes antimicrobianos utilizados

Agente antimicrobiano	TMP-SMZ	NF	Cx	Nx
Índice de reinfección.	0,75	0,28	0,17	0,00

$p < 0,001$ NS $p < 0,001$

TMP-SMZ : Cotrimoxazol.
 NF : Nitrofurantoina.
 Cx : Cefalexina.
 Nx : Norfloxacina.

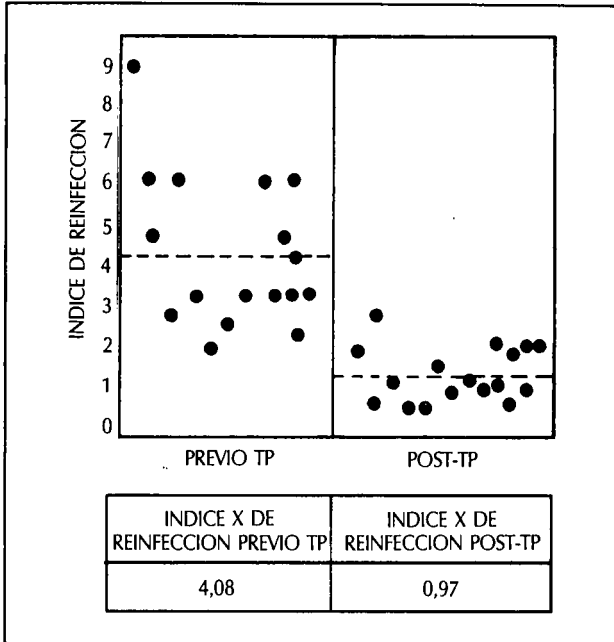


Fig. 2.—Índice de reinfección previo y posterior a profilaxis en cada uno de los pacientes.

nos autores han empleado TP en pacientes con bacteriuria asintomática como preventivo de complicaciones renales (litiasis, urosepsis)⁶ y otros basados en la hipótesis de que la presencia de bacteriuria persistente condiciona una disminución de la función renal; pero en ausencia de anomalías estructurales genitourinarias, la bacteriuria no contribuye al fallo renal⁷. La prevalencia de bacteriuria en el hombre aumenta con la edad, siendo aún mayor en pacientes internados. Diversos estudios han concluido que el tratamiento a corto o largo plazo de las bacteriurias no es justificado, debiendo reservar el mismo para pacientes sintomáticos⁸. La IU recurrente en mujeres de todas las edades es motivo frecuente de consulta en la práctica diaria⁹, siendo la población femenina el centro de la mayoría de los estudios realizados en este sentido¹⁰. Muchos autores han demostrado en seguimientos desde seis meses y hasta cinco años que la administración de bajas dosis de agentes antimicrobianos a mujeres con urograma normal y patológico reducía la recurrencia de la IU^{1, 11, 12}. Pacientes portadores de IU recurrente pueden beneficiarse con el TP al disminuir en forma considerable la incidencia de episodios agudos, requiriendo menores cursos cortos de antibioterapia convencional^{1, 6, 10, 13, 14}, no siendo alto el costo del TP en relación a sus beneficios¹⁵. Con el TP no se intenta curar la infección urinaria recurrente, sino frenar la multiplicación de gérmenes^{16, 17}.

Trimetoprim-sulfametoxazol y nitrofurantoína en dosis bajas han sido las drogas más comúnmente utilizadas^{12, 16, 18, 19}; para algunos autores, la primera se debe reservar para pacientes de algo riesgo²⁰. El TP debe ser in-

dicado en pacientes con más de tres episodios de IU por año o en pacientes con riesgo de urosepsis a causa de problemas genitourinarios o enfermedad sistemática^{21, 22}, siendo sólo efectivo si se suprime la bacteriuria con el tratamiento antibiótico inicial según antibiograma¹³.

En nuestro servicio, desde 1980 se emplea el TP en períodos desde seis meses y hasta 12 años en pacientes con historia de IU recurrente. En el presente estudio todos los pacientes eran portadores de una o más patologías predisponentes de IU; la respuesta al TP fue altamente satisfactoria, con una significativa disminución de los episodios durante el tratamiento y luego del mismo, demostrado matemáticamente a través de un índice de reinfección. Con los agentes antimicrobianos utilizados no se observó intolerancia marcada ni efectos colaterales aun en los períodos más largos de tratamiento.

En conclusión, el TP es efectivo durante su administración y después de suspendido para lograr la supresión o disminución de los episodios de reinfección en pacientes portadores de IU recurrente. La eficacia del TP puede ser matemáticamente demostrable a través del índice de reinfección. Cefalexina y nitrofurantoína fueron los agentes antimicrobianos más eficaces en nuestra muestra. Con norfloxacina no tenemos experiencia por períodos mayores de ocho meses.

Bibliografía

1. Farrar WE (h): Infecciones de las vías urinarias. *Clín Méd de Norteamérica*, 1:187-200, 1983.
2. Kunin CM: Infecciones de las vías urinarias, 195-269, 1982.
3. Kunin CM: Long-term therapy of urinary tract infections. *Ann of Intern Med*, 83, 2:273-274, 1975.
4. Nicolle LE y Ronald AR: Recurrent Urinary Tract Infection in adult women: Diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*, 1:793, 1987.
5. Smellie JM: Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet*, 175-178, July 1978.
6. Freeman RB y cols.: Long-term therapy for chronic bacteriuria in men. *Ann of Intern Med*, 83, 2:133-147, 1975.
7. Nicolle LE y cols: Bacteriuria in Elderly Institutionalized men. *N Engl J Med*, 309, 23:1420-1425.
8. Gower PE: Urinary tract infections in men. *Br Med J*, 298:1595-1596, 1988.
9. Stamm WE y cols.: Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Ann of Intern Med*, 92:770-775, 1980.
10. Harding G y cols.: Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in female patients: Efficacy of Low Dose Twice weekly therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole. *JAMA*, 242:1975-1977, 1979.
11. Bailey R y cols.: Prevention of urinary-tract infection with Low dose nitrofurantoin. *Lancet*, 2:1112-1114, 1971.
12. Harding G y cols.: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in woman. *N Engl J Med*, 291, 12:597-601, 1977.
13. Freeman RB y cols.: Prevention of recurrent bacteriuria with continuous chemotherapy. *Ann of Intern Med*, 69, 4: 655-672, 1968.
14. Hachen HJ: Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections. *J Urol*, 143, 4:759-762, 1990.
15. Greenblatt D: Urinary-tract infection and Low Dose Nitrofurantoin. *Lancet*, 2:1347, 1971.
16. Ronald AR: Optimal duration of treatment for kidney infection. *Ann of Intern Med*, 106, 3:467-468, 1987.

N. GARROTE y cols.

17. Turk M y cols.: Failure of prolonged treatment of chronic urinarytract infections with antibiotics. *N Engl J Med*, 267:999-1006, 1992.
18. Long G y cols.: Nuevos aportes a la clínica y terapéutica de las infecciones urinarias. *Rev de Nefr, Dial y Transp*, 20:38-40, 1988.
19. Tobli JE y cols.: Infección urinaria recurrente. Valoración del tratamiento profiláctico a largo plazo. *Rev Dial y Transp (supl. espec.):*54, 1990.
20. Stamey T y cols.: Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and Trimethoprim-Sulfamethoxazole in urinary infections. *N Engl J Med*, 296, 17:780-783, 1977.
21. Hooton T y cols.: Tratamiento de las infecciones agudas de las vías urinarias no complicadas en adultos. *Clín Méd de Norteamérica*, 348-365. Noviembre 1991.
22. Lipsky B: Urinary-Tract Infections in men. *Ann of Intern Med*, 110, 2:138-150, 1989.