

Profilaxis antibiótica en: EPOC, bronquiectasia, diverticulosis e infecciones urinarias

PUNTOS CLAVE

- **Consideraciones generales:**
 - Los tratamientos antibióticos prolongados con carácter profiláctico deberían restringirse a aquellas situaciones y perfil de pacientes donde existe clara evidencia de beneficio y en que el balance beneficio/riesgo sea favorable, teniendo en cuenta no sólo la seguridad del paciente sino también el impacto ecológico.
 - Se recomienda evitar la instauración de tratamientos antibióticos prolongados, ya que pueden favorecer el desarrollo de resistencias y aumentar el riesgo de efectos adversos e interacciones que podrían ser eventualmente graves e incluso mortales en pacientes donde están contraindicados.
 - Las mejores medidas para prevenir las agudizaciones de origen infeccioso en EPOC, bronquiectasia y diverticulosis, son las intervenciones sobre los factores de riesgo modificables y/o las medidas higiénicas preventivas. En infecciones urinarias de repetición es prioritario seguir las medidas higiénicas preventivas.
- **Profilaxis antibiótica:**
 - **EPOC:** no se recomienda el uso prolongado de antibióticos de forma generalizada para prevenir las exacerbaciones en situación estable.
 - **Bronquiectasia:** no se recomienda el uso generalizado de profilaxis antibiótica en fase estable para prevenir agudizaciones.
 - **Diverticulosis de colon:** no se recomienda uso prolongado de antibióticos para prevenir episodios de diverticulitis.
 - **Infecciones urinarias:**
 - No se recomienda profilaxis antibiótica en pacientes con <3 recurrencias/año o <2 en 6 meses.
 - En mujeres con infecciones recurrentes (≥ 3 episodios/año o ≥ 2 en 6 meses), la profilaxis antibiótica sólo podría plantearse con el menor impacto posible, en caso de no ser efectivas las medidas higiénicas preventivas.



INTRODUCCIÓN

El uso inadecuado y/o injustificado de antibióticos puede generar importantes problemas de efectos adversos, aumentar el riesgo de fracaso terapéutico y favorecer el desarrollo de resistencias. Las infecciones por bacterias resistentes se asocian a mayor morbilidad, mortalidad y gasto sanitario y reducen las posibilidades de futuros tratamientos. Además, la reversión de las resistencias es lenta y en algunos casos, irreversible (1-3).

Las resistencias microbianas constituyen un importante problema de salud pública mundial, debido al incremento exponencial que se ha producido en los últimos años y a que la generación de nuevos antibióticos es muy escasa (1,2,4). Resulta especialmente preocupante el aumento de resistencias a antibióticos de amplio espectro como las fluoroquinolonas y las cefalosporinas, que puede conllevar a su vez el desarrollo de resistencias cruzadas con otros antibióticos (1,4) y de cepas multiresistentes que pueden afectar al propio paciente, pero también diseminarse a la comunidad (5).

Los antibióticos de amplio espectro se utilizan más en España que en otros países europeos y se han producido altas tasas de resistencia en patógenos que son causa frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad, como *E.coli* y *S.aureus* (1). España ocupa uno de los primeros lugares a nivel mundial en el consumo de antibióticos y consecuentemente, en la presencia de resistencias bacterianas (6).

Para combatir la tendencia creciente en el desarrollo de resistencias, se hace necesario impulsar intervenciones o estrategias desde distintos ámbitos sanitarios, con el objetivo de fomentar el uso adecuado de los antibióticos; y en este contexto, reconsiderar la utilización de la profilaxis antibiótica (1-4). Los tratamientos antibióticos prolongados, además de favorecer el desarrollo de resistencias, aumentan el riesgo de efectos adversos y de interacciones que en algunos casos podrían ser eventualmente graves e incluso mortales (3). Por todo lo expuesto, el

SUMARIO

- Introducción.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Bronquiectasia.
- Diverticulosis.
- Infecciones urinarias (ITU) recurrentes.

uso prolongado de antibióticos no debería ser considerado salvo en los casos en que se haya mostrado un balance beneficio/riesgo favorable (7).

Antes de considerar la profilaxis antibiótica, se deberían priorizar las intervenciones sobre los factores de riesgo que sean modificables, como la optimización del tratamiento de base, asegurar la adherencia al tratamiento y correcta administración (técnica inhalación), evitar factores desencadenantes y seguir el cumplimiento de las medidas higiénicas preventivas (2,3). Cuando es indispensable utilizar los antibióticos, existen recomendaciones para minimizar su impacto: utilizar preferentemente antibióticos de espectro reducido, con la menor duración y dosis posible; seleccionar los antibióticos teniendo en cuenta los patrones de resistencia locales; asegurarse de la etiología bacteriana de la infección; no utilizar antibióticos en infecciones virales; e informar adecuadamente a los pacientes sobre los riesgos y beneficios eventuales de cada tratamiento y la necesidad de realizar un correcto cumplimiento terapéutico (3). En particular, los antibióticos de amplio espectro deberían reservarse para el tratamiento de infecciones causadas por cepas resistentes a otros antibióticos que son de primera línea o para cuando éstos estén contraindicados (3).

Las enfermedades infecciosas constituyen el motivo de consulta más frecuente en Atención Primaria, donde se estima que se realizan el 90% de las prescripciones de antimicrobianos (1). Una buena parte de estas prescripciones corresponden a un número limitado de pacientes que reciben tratamientos profilácticos prolongados que, en la mayoría de los casos, se originan en el ámbito hospitalario. En este artículo se revisa la evidencia sobre profilaxis antibiótica en pacientes con: exacerbaciones de EPOC; de

bronquiectasia; episodios de diverticulitis; e infecciones urinarias recurrentes. El objetivo de este boletín es presentar las evidencias disponibles para facilitar la valoración del balance beneficio/riesgo de la profilaxis antibiótica desde el punto de vista del paciente y de la Salud Pública.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC): no se recomienda la profilaxis antibiótica en situación estable.

Las exacerbaciones de la EPOC se definen como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios, que requiere un tratamiento adicional al tratamiento basal (8,10,11). Pueden desencadenarse por varios factores, aunque la causa más frecuente (~80%) suelen ser las infecciones respiratorias (8,10,12). Son episodios complejos que suelen asociarse a un aumento de la inflamación de las vías respiratorias y de la producción de moco y marcado atrapamiento de aire. Estos cambios contribuyen a un empeoramiento de la disnea, que es el principal síntoma, además de un aumento de la purulencia y el volumen del esputo, incremento de la tos y las sibilancias (criterios Anthonisen) (8,10,13).

La prevención y el tratamiento de las exacerbaciones agudas constituye un importante objetivo en los pacientes con EPOC, por el impacto negativo que suponen sobre el estado de salud, las tasas de hospitalización y de reingreso, la progresión de la enfermedad y la supervivencia; así como en términos de coste (8,9).

Principales efectos adversos de macrólidos, fluoroquinolonas y antibióticos inhalados	
Macrólidos	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones gastrointestinales (diarrea) y hepáticas - Problemas auditivos - Prolongación intervalo QT (especialmente en pacientes con riesgo CV*, potencialmente mortal) - Insomnio, cefaleas - Riesgo interacciones - Desarrollo resistencias
Fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones gastrointestinales - Reacciones cutáneas: erupción, fotosensibilidad, reacciones ampollas - Prolongación intervalo QT (especialmente en pacientes con riesgo CV*, potencialmente mortal) - Alteraciones neuropsiquiátricas: confusión, psicosis, convulsiones - ↑ o ↓ glucemia - Ruptura tendones, lesiones articulares (niños) - Desprendimiento retina - ↑ debilidad en miastenia gravis - Hepatotoxicidad, hepatitis fulminante - Nefrotoxicidad - ↑ riesgo infección (diarrea) por <i>C. difficile</i> y estafilococos resistentes a meticilina - Candidiasis vaginal - Riesgo interacciones - Desarrollo resistencias
Antibióticos inhalados	<ul style="list-style-type: none"> - Broncoespasmo (habitualmente en 1ª dosis, leve y reversible) - Disnea, tos, molestias torácicas - ↑ producción esputo - Problemas auditivos (aminoglucósidos) - Alteración gusto - Irritación/dolor garganta - Riesgo interacciones - Desarrollo resistencias
CV: cardiovascular; (*) Riesgo CV: antecedentes, hipokaliemia, hipomagnesemia, arritmia, insuficiencia cardíaca descompensada, tratamiento antiarrítmico.	
Tabla 1. Elaborada con datos de (1,3,15,19,20,29,30,31,33)	

Los antibióticos forman parte del tratamiento de las exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC cuando existen criterios de sospecha de etiología bacteriana. En los últimos años se ha planteado su utilización prolongada para prevenir las exacerbaciones. Los antibióticos evaluados para la profilaxis han sido principalmente macrólidos y fluoroquinolonas con resultados variables (8,10,12,13). Teniendo en cuenta la insuficiente evidencia en la prevención de exacerbaciones y el elevado riesgo de efectos adversos y de resistencias, no se recomienda el uso prolongado de antibióticos de forma generalizada para prevenir las exacerbaciones en los pacientes con EPOC estable (9-13).

Macrólidos

Los macrólidos tienen actividad antibiótica, antiinflamatoria e inmunomoduladora (12,10). Algunos estudios recientes muestran que su administración regular durante 1 año, en pacientes con EPOC estable, puede reducir la frecuencia de las exacerbaciones, retrasar su aparición y eventualmente, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la tasa de hospitalizaciones (8-10,12-14). Sin embargo, el uso prolongado de macrólidos también se asocia a un aumento de las resistencias (riesgo de colonización de las vías respiratorias) y efectos adversos (8-10,12-14) que podrían ser eventualmente graves o incluso mortales (Ver Tabla 1).

Las evidencias sobre la profilaxis con macrólidos (azitromicina, eritromicina) en EPOC, proceden de estudios con las siguientes limitaciones metodológicas: duración inferior a un año, poblaciones heterogéneas y esquemas de tratamiento variables; por lo que la pauta y duración no se han establecido definitivamente (8-10,12).

La propuesta más utilizada es la administración de **azitromicina** (250-500 mg/día x 3 días/semana) durante 1 año y reevaluar anualmente el beneficio/riesgo, pudiendo limitar su administración al período de mayor riesgo (otoño-primavera) si existe componente estacional (9,10). Pero no existen recomendaciones definitivas para prevenir las exacerbaciones en pacientes con EPOC.

La guía GOLD considera la profilaxis con macrólidos como una de las intervenciones que pueden reducir la frecuencia de exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC (8). El PAI sobre EPOC (11) y algunas revisiones sobre esta patología (10,12,13), plantean que la profilaxis prolongada con macrólidos podría considerarse en

determinadas situaciones específicas de pacientes con EPOC grave y riesgo alto de exacerbaciones. La guía de la GesEPOC propone limitar su uso a pacientes de alto riesgo, con fenotipo “agudizador”, que presenten al menos 3 exacerbaciones en el año previo, a pesar de seguir un tratamiento estándar completo con broncodilatadores y corticosteroides inhalados (9). Se definen como “agudizadores” a los pacientes con ≥ 2 exacerbaciones moderadas/año (requieren tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos) o ≥ 1 exacerbación grave/año (requiere hospitalización) (9). La Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Aljarafe no recomienda el uso de profilaxis antibiótica para prevenir las exacerbaciones en pacientes con EPOC estable (1).

Antes de plantearse iniciar el tratamiento con macrólidos se recomienda valorar el riesgo cardiovascular de cada paciente y tener en cuenta las posibles contraindicaciones debiendo evitarse en pacientes: que reciben antiarrítmicos; con prolongación del intervalo QT y en los que se han aislado micobacterias (1). Además, durante el tratamiento se recomienda un seguimiento clínico especializado y analítica hepática periódica para controlar posibles efectos adversos y valorar la eficacia; y realizar cultivos periódicos de esputo para detectar la aparición de cepas resistentes (1,9-12). (Ver Tabla 2)

Fluoroquinolonas

La administración prolongada de fluoroquinolonas de forma intermitente (moxifloxacino 400 mg/día x 5 días cada 8 semanas durante 48 semanas) no ha mostrado modificar la frecuencia de exacerbaciones, la tasa de hospitalizaciones, la mortalidad o la calidad de vida de pacientes con EPOC; excepto en los que tenían expectoración purulenta, que presentan mayor probabilidad de sufrir una infección bronquial crónica (8,9,10,13). Las fluoroquinolonas pueden aumentar el riesgo de infección (diarrea) por *C.difficile* y estafilococos resistentes a metilicina y además, se asocian a efectos adversos e interacciones que podrían ser eventualmente graves e incluso mortales (1,3) (ver Tabla 1).

Teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos y de desarrollo de resistencias, se desaconseja el uso prolongado de fluoroquinolonas como profilaxis en pacientes con EPOC (1,9,10,11).

Antibióticos inhalados y macrólidos: consideraciones de administración	
Antibióticos inhalados	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento previo con broncodilatadores acción corta (previsión broncoespasmo) - Fisioterapia respiratoria previa - 1ª dosis: supervisión estrecha, espirometría previa y 15-30 min después - Previsto salbutamol (si broncoespasmo) - Administración hospitalaria
Macrólidos	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento clínico estrecho y analítica hepática periódica (detectar efectos adversos, valorar eficacia) - Cultivos periódicos esputo (detectar resistencias) - Previo a tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> . Cultivo esputo (antibiograma), descartar infección por micobacterias no tuberculosas . Valorar riesgo CV: antecedentes, hipokaliemia, hipomagnesemia, arritmia, IC descompensada, tratamiento antiarrítmico - Evitar en pacientes con: tratamiento antiarrítmico, prolongación del intervalo QT, infección por micobacterias
CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca	
Tabla 2. Elaborada con datos de (1,3,9,10-12,18-20)	

BRONQUIECTASIA: no se recomienda la profilaxis antibiótica en fase estable

La bronquiectasia (BR) es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una dilatación anormal y permanente de los bronquios, con inflamación de las vías respiratorias y destrucción de la pared bronquial. Clínicamente se manifiesta con tos, producción de esputo e infección bronquial (15,16).

Las alteraciones estructurales que se producen en los pacientes con bronquiectasia facilitan la colonización bronquial (intermitente o crónica) por microorganismos potencialmente patógenos, principalmente *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Esto puede generar una respuesta inflamatoria y una infección aguda o crónica, con expectoración purulenta que habitualmente tiene repercusión clínica y afectación sistémica (1,15-18). La colonización/infección crónica por microorganismos patógenos (sobre todo *P. aeruginosa*) se relaciona con un deterioro progresivo de la función pulmonar y aumento de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones; generando un ciclo continuado de infección-inflamación, que empeora progresivamente la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes y que se asocia a un aumento de la mortalidad (15-19). (Ver figura 1).

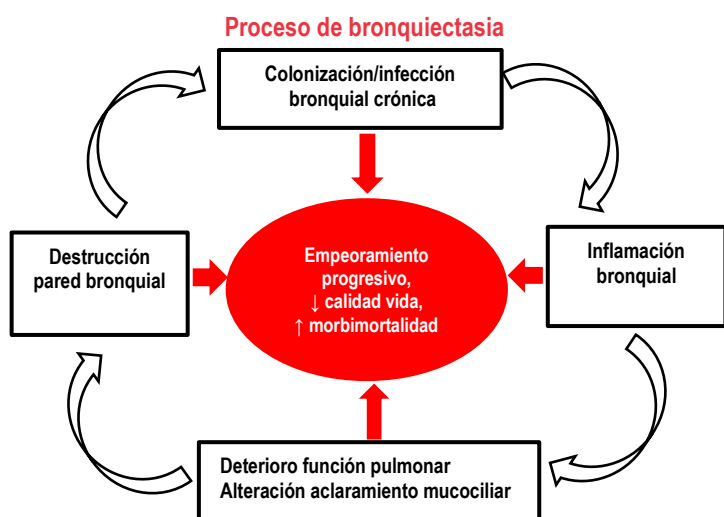


Figura 1. Modificada de (15,16)

La prevención y el tratamiento de las colonizaciones/infecciones bronquiales crónicas forma parte de las intervenciones terapéuticas en los pacientes con bronquiectasia, con el objetivo de interrumpir el ciclo de infección-inflamación, favorecer la recuperación de la mucosa bronquial y mejorar la clínica del paciente (15-19).

Algunos estudios han mostrado que la utilización prolongada de determinados antibióticos (orales o inhalados) en pacientes con bronquiectasia que presentan colonización/infección crónica por microorganismos patógenos, reduce la frecuencia de las exacerbaciones y aumenta el tiempo hasta su aparición, reduce la purulencia y el volumen del esputo, mejora la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes y disminuye las hospitalizaciones; pero

también se asocia a un aumento de los efectos adversos y de las resistencias (15,16,18-20).

No se recomienda el uso generalizado de profilaxis antibiótica en los pacientes con bronquiectasia. Se ha propuesto que podría considerarse la utilización de antibióticos inhalados y/o orales en situaciones específicas de pacientes con exacerbaciones recurrentes (≥ 3 /año o ≤ 3 /año con elevada morbilidad y/o comorbilidad relevante), que presenten colonización/infección bronquial crónica por microorganismos patógenos (especialmente por *P. aeruginosa*) (15,17-20). (Ver Algoritmo 1).

No se han establecido los antibióticos de elección ni la pauta más adecuada; y en general, se propone una selección individualizada, en función del microorganismo causante y los patrones de resistencia, el perfil de efectos adversos, la facilidad/dificultad de administración y en su caso, la respuesta a tratamientos anteriores (1,15,18-20). En todos los casos se recomienda un seguimiento de los pacientes para controlar los posibles efectos adversos, valorar la eficacia del tratamiento (calidad de vida del paciente y exacerbaciones) y detectar el desarrollo de cepas resistentes (15,18-20).

En principio, los antibióticos orales presentarían las ventajas de su facilidad de administración y eventualmente, mejor cumplimiento; mientras que los inhalados se asocian a menor riesgo de efectos adversos sistémicos y de resistencias (15,18,20). (Ver Tabla 1).

En España, ninguno de los antibióticos que se presentan a continuación, tienen aprobadas como indicación la utilización prolongada en pacientes con bronquiectasia (21), por lo tanto se trataría de un uso fuera de indicación (*off-label*).

Antibióticos orales

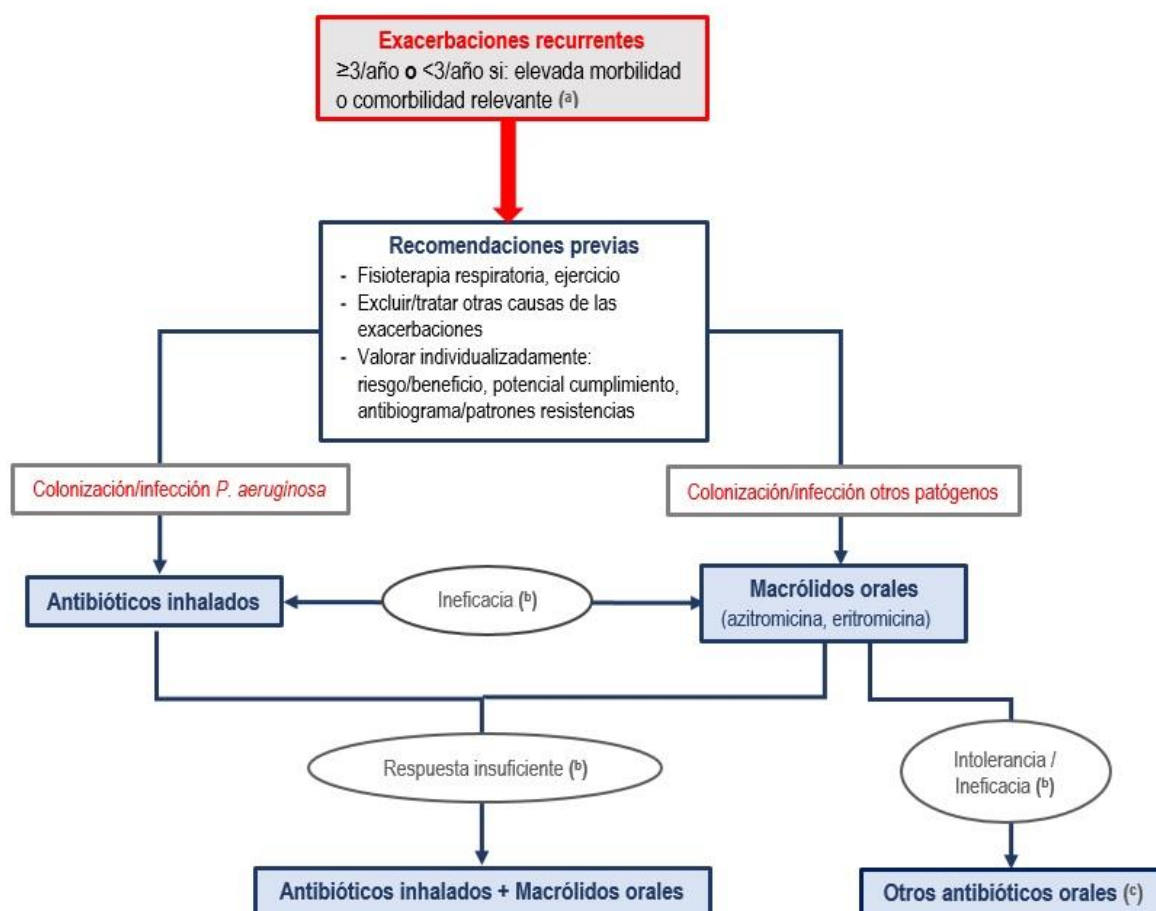
Los antibióticos orales más estudiados son los macrólidos (azitromicina, eritromicina). Las pautas de tratamiento administradas en los estudios fueron: **azitromicina** 250 mg/día o 250-500 mg/día x 3 días/semana, o **eritromicina** 400 mg x 2 veces/día; y la duración 6-12 meses (15,17-20).

Hay que tener en cuenta que el uso prolongado de macrólidos se asocia a un aumento del riesgo de resistencias y efectos adversos que podrían ser eventualmente graves o incluso mortales (Ver Tabla 1). Además, su administración requiere una valoración previa del riesgo cardiovascular y de posibles contraindicaciones; y un seguimiento clínico, analítico y microbiológico especializados (Ver Tabla 2).

Antibióticos inhalados

Los antibióticos inhalados que presentan mayor evidencia son: **colistina**, **gentamicina** y **tobramicina** (15,18,20). De éstos, en España sólo están disponibles la tobramicina y la colistina (en forma de colistimetato de sodio) y ambos son de uso hospitalario (17,21). La dosis de tobramicina utilizada en los estudios es 300 mg/5 ml cada 12 horas en ciclos repetidos de 28 días de tratamiento y 28 días sin tratamiento; o bien, 2 semanas de tratamiento y dos sin tratamiento hasta un total de 12 semanas (17,19). La dosis de colistina (colistimetato de sodio) ha sido 1-2 millones UI x 2 veces/día x 6 meses, sin períodos de descanso (15,17-19).

Cuando podría considerarse profilaxis antibiótica en pacientes con bronquiectasia



- (a) **Exacerbaciones elevada morbilidad:** graves, deterioro importante de calidad de vida, hospitalización.
 (b) **Valorar eficacia:** calidad de vida, exacerbaciones
 (c) **Seleccionar** según susceptibilidad/resistencias

Algoritmo 1. Modificado de (15,18)

Para prevenir el riesgo de broncoespasmo asociado a los antibióticos inhalados, hay que tener en cuenta algunas consideraciones relacionadas con su administración. (Ver Tabla 2). La Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Aljarafe recomienda la derivación hospitalaria para la administrar los antibióticos nebulizados en estas situaciones (1).

Se desaconseja el uso de **fluoroquinolonas** y de **aztreonam** inhalados en estos casos, por su perfil beneficio/riesgo desfavorable (15,17,18,20).

DIVERTICULOSIS: no se recomienda la profilaxis antibiótica para prevenir la diverticulitis

La enfermedad diverticular de colon (diverticulosis) es una entidad crónica cuya prevalencia aumenta con la edad (>60% en mayores de 70 años), que puede cursar de forma asintomática o con sintomatología abdominal variada. Alrededor del 4% de los pacientes desarrollan episodios de diverticulitis aguda que

pueden hacerse recurrentes (15%-30%), reduciendo sustancialmente su calidad de vida (1,22-25). La diverticulitis aguda es un proceso inflamatorio que se manifiesta principalmente con dolor y alteración del hábito intestinal y que puede complicarse (≈15%) con abscesos, peritonitis, fistulas u obstrucción colónica y requerir hospitalización e incluso cirugía (1,23-26). (Ver figura 2).

En pacientes con enfermedad diverticular de colon, se recomiendan medidas no farmacológicas preventivas como: dieta rica en fibra, pérdida de peso, actividad física regular, interrupción del hábito tabáquico y evitar –en la medida de lo posible– el estreñimiento y los medicamentos de riesgo (AINE, corticosteroides o analgésicos opioides). Además de las medidas anteriores, en los últimos años se han propuesto diversas terapias para prevenir la diverticulitis recurrente, entre las que se incluye la profilaxis prolongada con antibióticos no absorbibles, principalmente con rifaximina (23-26).

Clasificación de la enfermedad diverticular de colon (diverticulosis)

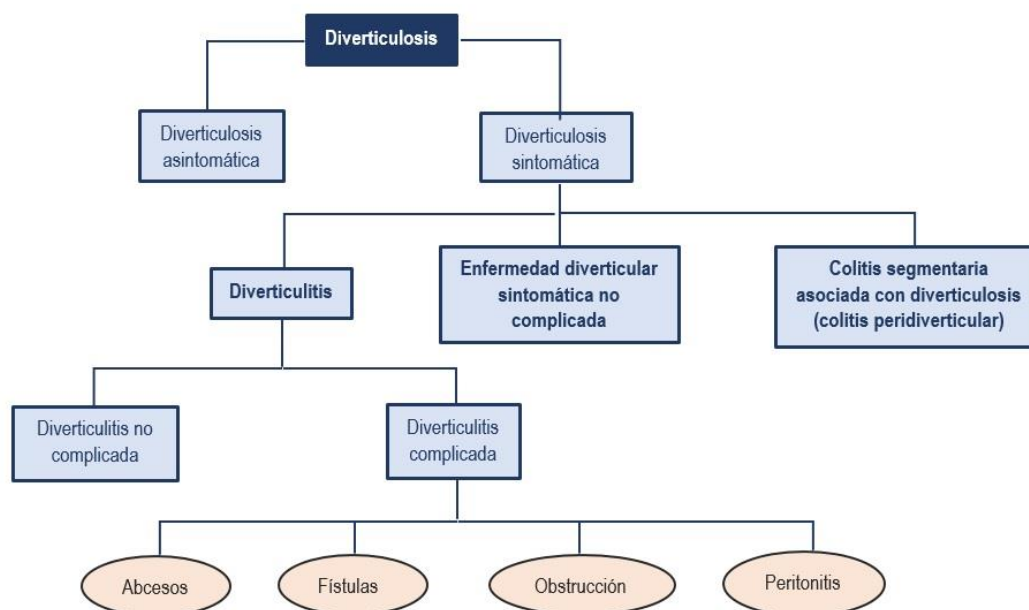


Figura 2. Modificada de (1,24,26)

La **rifaximina** es un antibiótico de amplio espectro, toxicidad moderada y absorción sistémica mínima, que alcanza concentraciones elevadas -en forma inalterada- a nivel rectal y presenta escasas resistencias cruzadas con otros antibióticos (22-24). Está indicada para el tratamiento de infecciones digestivas bacterianas (incluyendo diverticulitis intestinal aguda), pero se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento; y su uso prolongado sólo está indicado en encefalopatía hepática (21).

Algunos estudios recientes han mostrado que el uso prolongado de rifaximina pacientes con enfermedad diverticular de colon no complicada, puede mejorar la sintomatología y prevenir los episodios de diverticulitis aguda (22-24,26,27), lo que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes (24). Aunque las pautas en los estudios han sido variadas, en la mayoría se administró en forma cíclica (400 mg x 2 veces/día x 7 días/mes), sola o asociada a otros tratamientos (mayoritariamente fibra) y la duración del tratamiento osciló entre 12 y 24 meses (22-24,26).

Se ha señalado que los estudios realizados presentan importantes limitaciones metodológicas y que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso prolongado de rifaximina como profilaxis pacientes con enfermedad diverticular de colon (1,23,25,28). Serían necesarias más evidencias que confirmen sus beneficios potenciales y que resuelvan algunas cuestiones pendientes como: grupos de pacientes susceptibles, pauta y duración óptimas, asociación o no a otros tratamientos y coste del tratamiento (23,24).

INFECCIONES URINARIAS (ITU) RECURRENTE (>3/año): podría considerarse profilaxis antibiótica cuando han fallado las medidas no farmacológicas

La principal forma de contaminación del tracto urinario es la vía ascendente a través de la uretra, lo que explica que las infecciones urinarias (ITU) sean mucho más frecuentes en mujeres de

cualquier edad que en hombres. Se estima que un 50% de las mujeres presentan al menos una ITU a lo largo de su vida y una de cada tres, antes de los 24 años (4,29-32). En los hombres, las ITU suelen asociarse a diabetes, infección por VIH, etc; y las recurrencias se relacionan con prostatitis crónica, sondaje vesical, nefrolitiasis, vejiga neurógena (entre otros factores) y requieren un abordaje hospitalario (4).

La mayoría de las ITU en mujeres se desarrollan de forma leve y sin complicaciones, pero alrededor del 20-25% presentan recurrencias en el año siguiente. Se considera que una ITU es recurrente cuando se producen ≥ 3 episodios infecciosos anuales o ≥ 2 en 6 meses y su diagnóstico requiere urocultivo (4,30-34). El riesgo de recurrencias se relaciona con una predisposición biológica o genética y antecedentes personales o familiares, pero también puede verse favorecido por otros factores como las relaciones sexuales y el uso de espermicidas. En mujeres postmenopáusicas, puede relacionarse con el déficit estrogénico, cistocele, incontinencia urinaria y dificultad de vaciado vesical; y en mujeres mayores (>70 años), suele relacionarse con sondaje vesical, cirugía urogenital, empeoramiento del estado mental y/o uso de antibióticos (1,4,29-31,33,34).

Los microorganismos más frecuentemente implicados en las ITU no complicadas y las recurrencias (60%-95%) son *Escherichia coli* y, con menos frecuencia, *Staphylococcus saprophyticus* (5%-10%) y otras enterobacterias como *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* y distintas especies de *Klebsiella* (1,4,30,31,33,34). Se ha observado un incremento de las resistencias de *E.coli* a fluoroquinolonas, ácido pipemídico, cefuroxima, co-trimoxazol y amoxicilina-clavulánico; pero no a fosfomicina-trometamol o nitrofurantoina (1,4,33,34).

Las recurrencias son ITU sintomáticas que aparecen después de la aparente resolución de la infección inicial, mayoritariamente en los 3 meses siguientes (4,30-34). La mayoría ($\approx 80\%$) se deben a

una reinfección o una nueva infección causada generalmente por un microorganismo (o una cepa) diferente al de la ITU inicial. Suelen producirse pasadas dos semanas tras la finalización del tratamiento antibiótico y la aparente resolución de la ITU (urocultivo negativo). Son más frecuentes en mujeres jóvenes (1,29,31,33,34). Alrededor del 20% de las recurrencias se producen por una recidiva o recaída debida a la persistencia de la cepa original, generalmente por un tratamiento inadecuado o insuficiente. Se presentan habitualmente en las 2 semanas siguientes a la finalización del tratamiento y la aparente resolución de la ITU (urocultivo negativo) (1,29,31,33,34). La diferenciación entre reinfección y recidiva mediante urocultivo, puede ser de utilidad para establecer y orientar la estrategia terapéutica, pero cuando el microorganismo causante coincide, resulta difícil diferenciar entre ambas. Además, en muchas ocasiones, no se dispone de un urocultivo previo, por lo que no se conoce el microorganismo que ha causado el primer episodio (1,29,33,34).

Las intervenciones sobre los factores de riesgo modificables y las medidas no farmacológicas (aumento de la ingesta de líquidos y la frecuencia de micción, micción postcoital, etc.) son aconsejables en todos los pacientes con ITU, pero pueden ser ineficaces para prevenir las recurrencias cuando la ITU es recurrente (1,4,29,31,33,34). Los estrógenos tópicos pueden ser de utilidad en algunas mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal, aunque hay que tener en cuenta que producen irritación vaginal, que puede ser importante para el cumplimiento terapéutico. En mujeres premenopáusicas sexualmente activas que utilicen espermicidas, debe plantearse la sustitución por otro método anticonceptivo (1,4,29,31,33,34).

Algunos estudios han mostrado que la profilaxis antibiótica (continua o postcoital) puede reducir la tasa de recurrencias (≈80-95%) en mujeres con ITU recurrentes; si bien, un 50%-60% sufrirán una nueva recurrencia después de haber finalizado la profilaxis (1,4,29-34).

No se recomienda profilaxis antibiótica en ITU con menos de 3 recurrencias/año (o menos de 2 en 6 meses), pero en mujeres con ITU recurrentes (≥ 3 recurrencias/año o ≥ 2 recurrencias/6 meses) se ha propuesto que podría considerarse la utilización de profilaxis antibiótica continua o postcoital, con el menor impacto posible, tras actuar sobre los factores de riesgo modificables y sólo cuando las medidas preventivas no farmacológicas no sean efectivas. Teniendo en cuenta: frecuencia y características de las recurrencias; relación con la actividad sexual; preferencias y edad de la mujer; y, eficacia y efectos adversos de tratamientos antibióticos previos (1,4,29,31,33-35). En general, la selección de los antibióticos se debería realizar en función de los resultados de los urocultivos, los patrones de sensibilidad y resistencia locales, el riesgo de efectos adversos y la comorbilidad de cada paciente (4,29-31,33).

Profilaxis antibiótica continua

Los regímenes antibióticos utilizados en los estudios para profilaxis continua en ITU recurrentes han sido variados (6-12 meses), aunque las dosis fueron habitualmente inferiores a las del tratamiento agudo. (Ver tabla 3). No se ha establecido definitivamente

el antibiótico de elección, ni la pauta o la duración óptimas (1,29-34).

Los principales efectos adversos asociados a la profilaxis continua en ITU recurrentes han sido: candidiasis oral o vaginal, alteraciones gastrointestinales y erupciones cutáneas (29-31,33). No obstante, hay que tener en cuenta que estos antibióticos pueden asociarse a efectos adversos e interacciones que podrían ser eventualmente graves, infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) (1). Además, no hay que olvidar el riesgo potencial de aumento de las resistencias (29-31,33).

No se dispone de evidencias sobre la utilización de la profilaxis antibiótica continua en hombres mayores, ancianos internos en residencias o con sondaje vesical (4,35).

Entre los antibióticos utilizados para la profilaxis antibiótica continua en ITU recurrentes, la fosfomicina-trometamol podría considerarse la opción de primera línea en nuestro medio, al presentar bajas tasas de resistencias para *E.coli* (1%-4%), buena tolerabilidad y comodidad de posología y administración que eventualmente, pueden facilitar el cumplimiento (1,33,34). (Ver tabla 3).

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) mantiene una elevada tasa de resistencias en España (incluyendo *E.coli*), habiéndose cuestionado su utilidad para profilaxis en ITU (4,34). Su uso puede asociarse a efectos adversos como alteraciones hematológicas, electrolíticas y cutáneas, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, entre otros, que podrían ser eventualmente graves e incluso mortales (1,3,30). En principio no se considera una opción de primera elección, pero podría reservarse como alternativa, si persisten las recurrencias a pesar de la profilaxis continua con fosfomicina-trometamol, al igual que las cefalosporinas de 1ª generación (1). Cabe señalar que en España no hay disponibles presentaciones de cefalosporinas de 1ª generación para administración a dosis bajas (21). (Ver tabla 3).

La **nitrofurantoína** presenta bajas tasas de resistencia en España (2%-5%) y su eficacia puede ser comparable a otros antibióticos, pero se desaconseja para la profilaxis continua en ITU recurrentes por su relación beneficio/riesgo desfavorable (1,4,34,36). Su uso se asocia a riesgo elevado de efectos adversos incluso a dosis bajas, sobre todo si es prolongado (continuo o intermitente), habiéndose descrito principalmente toxicidad pulmonar (fibrosis, neumonitis intersticial), hepática (hepatitis citolítica, colestásica y crónica, cirrosis) y neurológica (parestesia, neuropatía periférica) y alergias (1,4,29,31,33,34,36). La AEMPS recomienda restringir su utilización al tratamiento curativo de las ITU agudas, durante un máximo de 7 días, en mujeres a partir de los 3 meses de edad; informando de los riesgos asociados (36). También se recomienda utilizarla con precaución en mujeres mayores y se desaconseja su uso en embarazadas a término y en pacientes con $\text{ClCr} < 45 \text{ mL/min}$ (1,29,34,36).

Antibióticos estudiados en la profilaxis de infecciones urinarias recurrentes			
Antibióticos	Dosificación		Comentarios
	Profilaxis continua (Duración: 6-12 meses)	Profilaxis postcoital (Dosis única después del coito)	
Fosfomicina-trometamol	3 g/día cada 7-10 días	3 g	Opción de primera línea
Co-trimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol)	40-200 mg/día o 3 días/semana	40-200 mg o 80-400 mg	Opción alternativa
Cefalexina (*)	125-250 mg/día	250 mg	
Nitrofurantoína	50-100 mg/día	50-100 mg/día	No recomendado por riesgo elevado de efectos adversos
Trimetoprim	100 mg/día	--	No recomendado por elevada tasa de resistencias en nuestro medio
Ciprofloxacino	125 mg/día	125 mg	
Norfloxacino	200 mg/día	200 mg	
Ofloxacino	100 mg/día	100 mg	No recomendados por riesgo elevado de resistencias e infecciones por microorganismos multiresistentes
Cefaclor	250 mg/día	--	

(*) En la actualidad no hay disponibles en España presentaciones con esta dosis de cefalexina, ni otras cefalosporinas de 1ª generación para administración a dosis bajas.

Tabla 3. Modificada de (1,4,30,31,33,34)

Los antibióticos de amplio espectro como las **fluoroquinolonas** o las **cefalosporinas** no se recomiendan para la profilaxis antibiótica continua en ITU recurrentes salvo en situaciones clínicas específicas; debido principalmente al elevado riesgo de resistencias y desarrollo de infecciones por microorganismos multiresistentes (1,4,29,34). Estos antibióticos pueden aumentar el riesgo de infección (diarrea) por *C. difficile* y estafilococos resistentes a metilina (A). Además, las fluoroquinolonas se han asociado a numerosos efectos adversos e interacciones que podrían ser eventualmente graves e incluso mortales; y están contraindicadas en embarazadas y niños (1,3,29,30,33) (ver Tabla 1).

Profilaxis antibiótica postcoital

La profilaxis antibiótica postcoital ha mostrado una eficacia comparable a la profilaxis continua para prevenir las recurrencias en mujeres jóvenes sexualmente activas que presentan ITU recurrentes, y también puede ser de utilidad en embarazadas; pero existen menos evidencias sobre su eficacia en mujeres postmenopáusicas (4,34). Consiste en la administración de una única dosis de antibiótico después del coito; que teóricamente, se

asociaría a menor riesgo de efectos adversos que la profilaxis continua, al administrar menos cantidad de antibióticos (29-31).

Podría ser de utilidad cuando existe una relación clara entre las ITU recurrentes y la actividad sexual, pero sólo debería considerarse cuando hayan fallado las medidas no farmacológicas y después de facilitar a la paciente la información correspondiente (1,29,31,33).

No hay una recomendación clara sobre el régimen antibiótico de elección para la profilaxis postcoital (29,31,33). En nuestro medio se ha propuesto la **fosfomicina-trometamol** como opción de primera línea y como alternativa en caso de ineficacia, profilaxis continua con **co-trimoxazol** o una **cefalosporina de 1ª generación** (1). (Ver tabla 3). Las **fluoroquinolonas** no se recomiendan para la profilaxis postcoital, principalmente por el elevado riesgo de resistencias (34).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- SAS. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe. 2017.
- 2.- OMS. Resistencia a los antibióticos. Octubre 2017.
- 3.- Rx Files. Antibiotics & Common Infections. October 2016.
- 4.- Grabe M et al. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2015.
- 5.- WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report. Early implementation 2016-17. 2017.
- 6.- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC country visit to Spain to discuss antimicrobial resistance issues 15–19 February 2016. 2018.
- 7.- Morgan DJ et al. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2011;11(9):692–701.
- 8.- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018.

- 9.- Miravittles M et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. [Arch Bronconeumol. 2017; 53\(6\): 324-35.](#)
- 11.- León Jiménez A et al. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. [PAI](#). 3ª ed. 2015.
- 10.- Stoller JK. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [UptoDate](#). 2017.
- 12.- Criner GJ et al. Prevention of acute exacerbations of COPD. American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. [Chest. 2015; 147\(4\): 894-942.](#)
- 13.- Miravittles M et al. Chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: What is the role of antibiotics? [Int J Mol Sci. 2017; 18\(7\): E1344.](#)
- 14.- [Health Quality Ontario](#). Prophylactic antibiotics for individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A rapid review. 2015 February.
- 15.- Polverino E et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. [Eur Respir J. 2017; 50\(3\). pii:1700629.](#)
- 16.- European Respiratory Society. [European Lung white book: Bronchiectasis. 2017.](#)
- 17.- Martínez García MA et al. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. [Arch Bronconeumol. 2011; 47\(12\):599-609.](#)
- 18.- Abo-Leyah H et al. New therapies for the prevention and treatment of exacerbations of bronchiectasis. [Curr Opin Pulm Med. 2017; 23\(3\):218-24.](#)
- 19.- Barker AF et al. Treatment of bronchiectasis in adults. [Uptodate](#). 2017.
- 20.- Pasteur MC et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. [Thorax. 2010; 65\(Suppl 1\):i1-58.](#)
- 21.- AEMPS. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-[CIMA](#). 2018.
- 22.- Shayto RH et al. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. [World J Gastroenterol. 2016; 22\(29\):6638-51.](#)
- 23.- Cuomo R et al. Rifaximin and diverticular disease: Position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). [Dig Liver Dis. 2017; 49\(6\):595-603.](#)
- 24.- Banasiewicz T et al. The influence of rifaximin on diverticulitis rate and quality of life in patients with diverticulosis. [Pol Przegl Chir. 2017; 89\(1\):22-31.](#)
- 25.- Peery AF. Recent Advances in Diverticular Disease. [Curr Gastroenterol Rep. 2016; 18\(7\):37.](#)
- 26.- Elisei W et al. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. [Ann Gastroenterol. 2016; 29\(1\):24-32.](#)
- 27.- Festa V et al. Retrospective comparison of long-term ten-day/month rifaximin or mesalazine in prevention of relapse in acute diverticulitis. [Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; 21\(6\):1397-1404.](#)
- 28.- Stollman N et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. [Gastroenterology. 2015; 149\(7\):1944-9.](#)
- 29.- Begamin PA et al. Non-surgical management of recurrent urinary tract infections in women. [Transl Androl Urol. 2017; 6\(suppl 2\):S142-S152.](#)
- 30.- Arnold JJ et al. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. [Am Pharm Physician. 2016; 93\(7\):560-9.](#)
- 31.- Aydin A et al. Recurrent urinary tract infections in women. [Int Urogynecol J. 2015; 26\(6\):795-804.](#)
- 32.- Prieto L et al. Documento de consenso de la Asociación Española de Urología en el manejo de las infecciones del tracto urinario recurrentes no complicadas. [Actas Urol Esp. 2015; 39\(6\):339-48.](#)

- 33.- Hooton TM et al. Recurrent urinary tract infection in women. [Uptodate](#). 2017.
- 34.- Asociación Española de Urología. [Cistitis no complicada en la mujer. Actualización 2017](#).
- 35.- Ahmed H et al. [Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials](#). BMJ Open. 2017;7(5):e015233.
- 36.- AEMPS. [Nitrofurantoina \(Furantoína®\): nuevas restricciones de uso. Nota Informativa. Julio, 2016](#).

En la revisión de este artículo han participado: D. José Miguel Cisneros Herreros, Médico Jefe Sección Unidad Clínica Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen Rocío y Virgen Macarena. Director del Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos (PIRASOA); y, D^a Rocío Fernández Urrusuno, Farmacéutica de Atención Primaria. Distrito Aljarafe. Coordinadora de la Guía Terapéutica Antimicrobiana del Aljarafe. Sevilla.

**Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME**
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:

Escuela Andaluza de Salud Pública.

Cuesta del Observatorio nº 4

18080 Granada

Tfno: 958027400

E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es

WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.

REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez

DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros

COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)