

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

EN GERIATRÍA

INFECCIONES URINARIAS

ACTUALIZACIÓN 2010

Guía avalada por la
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA

P4214 JUL 2010

Zambon



Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

EN GERIATRÍA

INFECCIONES URINARIAS
ACTUALIZACIÓN 2010

COORDINADORES:

José Luis González Guerrero

Servicio Geriatría. Complejo Hospitalario de Cáceres

Carlos Pigrau Serrallach

Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall Hebrón. Barcelona

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

© 2010 Sociedad Española de Geriatría y Gerontología

Patrocinio y distribución de la actualización: Laboratorios Zambon

Editado por Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid). Pza. Josep Pallach 12. 08035 Barcelona

ISBN: 978-84-8473-867-1

Depósito Legal: M-22222-2010



ÍNDICE

PREFACIO	
1	ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL ANCIANO 7
2	TRATAMIENTO DE LA CISTITIS Y LA PIELONEFRITIS 11
	3.1. Cistitis 11
	3.2. Pielonefritis 16
3	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA AL CATÉTER VESICAL 17
	4.1. Tratamiento específico 17
	4.2. Profilaxis antibiótica en diversos procedimientos urológicos 20
4	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN LA MUJER MENOPÁUSICA 23
	5.1. Estrategia terapéutica 23
5	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL ANCIANO INSTITUCIONALIZADO 27
	6.1. Criterios para el control, diagnóstico y tratamiento 27
6	BIBLIOGRAFÍA 31



PREFACIO

J.L. González Guerrero

Hace 5 años, de forma coordinada, la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, con la colaboración de miembros de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, impulsó la elaboración de una Guía de Práctica Clínica con el fin de conocer más profundamente las infecciones urinarias en el anciano y proporcionar a los profesionales sanitarios implicados en el abordaje de esta patología un instrumento de uso rápido para el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas infecciones tan frecuentes en el anciano.

Tras este período de tiempo, pensamos que puede ser muy útil actualizar estas guías con la última información y documentación disponible, a fin de poder adecuar nuestras actitudes a la información más actual. En aquellos puntos donde no ha habido cambios sustanciales, consideramos perfectamente válidas hoy en día las recomendaciones hechas en la guía inicial.

José Luis González Guerrero
*Sociedad Española de Geriátría
y Gerontología*



ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL ANCIANO

J.L. González Guerrero

La etiología de las infecciones del tracto urinario (ITU), en general, no ha cambiado en los últimos años desde la elaboración, en el 2005, de la Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría: Infecciones Urinarias de la SEGG y la SEIMC¹. **El tratamiento, sin embargo, generalmente empírico, está siendo cada vez más complicado debido a la aparición de resistencias a varios de los antimicrobianos utilizados como primera línea.** Esto obliga a que las recomendaciones sobre tratamiento antibiótico deban basarse en datos epidemiológicos actualizados, preferentemente locales. En este sentido disponemos de los datos publicados en dos recientes estudios (Tabla 1): el estudio nacional multicéntrico de Andreu, Planells y el Grupo Cooperativo Español², realizado en nuestro país con urocultivos de pacientes con ITU extrahospitalaria, de ambos sexos y todas las edades, procedentes de 9 comunidades autónomas, y los datos del estudio ARESC (*Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis*)³⁻⁵, que se ha realizado en nueve países de Europa (entre ellos España) y Brasil, incluyendo mujeres sanas de entre 18 y 65 años con síntomas de cistitis no complicada durante los años 2003-2006, con el objetivo de determinar la sensibilidad de los principales uropatógenos circulantes en la comunidad de esas áreas geográficas.

En el estudio de Andreu y cols², *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *Pseudomonas aeruginosa* se aislaron más frecuentemente en personas mayores, y *Streptococcus saprophyticus* y *Staphylococcus agalactiae* en jóvenes. En el estudio ARESC³⁻⁵ se destaca que *Proteus mirabilis* fue aislado de forma significativamente más frecuente en mujeres mayores de 50 años ($p < 0,001$), mientras que *S. saprophyticus* lo fue en las menores de 30 años ($p < 0,001$).

La resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos en España puede observarse en la tabla 2. El antibiótico con menores porcentajes de resistencia en ambos estudios fue fosfomicina. Por el contrario, ampicilina, cotrimoxazol y ácido nalidíxico fueron los antibióticos menos activos frente a *E. coli*, siendo también preocupantes los porcentajes de resistencia a ciprofloxacino. **En las personas mayores, las resistencias aumentaron de forma significativa respecto a otros grupos de edad ante ampicilina⁶, ciprofloxacino y cotrimoxazol^{2,6}.**

En los últimos años se ha evidenciado un aumento de ITU causadas por *E. coli* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En el estudio de Andreu y cols.² se observó que entre los aislamientos de microorganismos productores de BLEE (3,7% del total),

Tabla 1. Especies bacterianas más frecuentemente aisladas

Especie o género	Andreu y cols. (2008) ²		ARESC (2008) ³	ARESC (2009) ⁵
	Total muestra (%)	> 60 años (%)	Global (%)	España (%)
Gram -				
<i>Escherichia coli</i>	70,8	70,3	76,7	79,2
<i>Klebsiella spp</i>	6,8	7,9	3,5*	2,3*
<i>Proteus mirabilis</i>	6,4	6,1	3,5	4,3
<i>Enterobacter spp</i>	1,8	3,1	—	—
Gram +				
<i>Enterococcus spp.</i>	5,5	6,0	4,1	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2,5	1,5	—	—
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1,1	0,0	3,6	4,5

*Datos referentes a *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 2. Porcentaje de aislados de *Escherichia coli* sensibles a los diferentes antibióticos procedentes de tres estudios españoles y un estudio internacional que incluía pacientes españolas

Antibiótico	Andreu y cols. ⁹ (2005)	Gobernado y cols. ⁶ (2007)	Andreu y cols. ² (2008)			ARESC España ⁵ (2009)		Estudio Internacional ARES ³ (2008)	
	%	%	%	Intervalo por comunidades (%)	> 60 años (%)	Premenopausa (%)	Posmenopausa (%)	Global (%)	España (%)
Ácido pipemídico	67,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	41,3	47,6	39,3	63,2-27,9	36,8	35,0	36,2	45,1	35,3
Amoxicilina-ácido clavulánico	90,8	94,3	91,9	97,0-81,7	96,1	79,9	73,2	81,8	77,6
Cefuroxima	90,7	95,5	91,1	98,5-78,6	90,7	78,3	69,6	81,0	75,3
Cefixima	95,8	-	93,1	98,9-79,7	91,3	-	-	-	-
Ciprofloxacino	77,2	81,4	76,1	87,5-62,7	66,1	90,3	83,3	91,3	88,1
Cotrimoxazol	66,1	74,1	68,0	77,0-62,7	62,6	67,6	65,9	70,5	66,2
Fosfomicina trometamol	97,9	99,8	98,3	99,4-95,6	97,9	97,4	97,8	98,1	97,2
Nitrofurantoína	94,3	66,6	96,2	100-87,0	96,3	93,8	93,5	95,2	94,1

Fuente: Guías de diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital). Sección de Suelo Pélvico de la Asociación Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹⁰

el más frecuente fue *E. coli* (92,1% de los aislamientos), seguido de *Klebsiella spp* (4,4%), *P. mirabilis* (1,8%), *Enterobacter cloacae* (0,9%) y *P. aeruginosa* (0,9%). Respecto a *E. coli* un 5,2% de los aislamientos fueron productores de BLEE, objetivándose que esta cifra tiene una amplia variación geográfica que va desde un 18,4% en Valencia hasta un 0,8% en Galicia. Presentaron además un alto porcentaje de re-

sistencia a otros antibióticos no betalactámicos: el 68,6% también resistente a cotrimoxazol, el 72,2% a ciprofloxacino y el 86,4% a ácido nalidixico; en el otro extremo, a fosfomicina sólo presentaron resistencia un 1,9% y a nitrofurantoína un 10,6%. **La mayor producción de BLEE se ha relacionado en este estudio con el sexo masculino y la mayor edad, observándose cómo el 79,1% de las cepas de**

***E. coli* productoras de BLEE fueron aisladas en pacientes mayores de 60 años²**, una proporción que decrecía luego en grupos de edad inferiores (13,9% y 7% en pacientes de 41-60 y < 40 años respectivamente). En otro estudio reciente⁷ se identificaron como factores de riesgo predisponentes para infección comunitaria por enterobacterias productoras de BLEE los siguientes: utilización reciente de antibióticos (cefalosporinas de 3^a generación y fluoroquinolonas), residir en un centro sociosanitario, hospitalización reciente y edad superior a 65 años.

Aunque en nuestro país se ha objetivado un bajo porcentaje de individuos sanos colonizados a nivel del tracto digestivo por enterobacterias BLEE, deben llevar a la reflexión los datos obtenidos en un trabajo realizado en residencias de ancianos en el Reino Unido⁸, en el que el 40,5% de los ancianos estaban colonizados por *E. coli* productor de BLEE y resistente a ciprofloxacino, asociándose este hecho de forma independiente, en el análisis de regresión logística, con los días de tratamiento con fluoroquinolonas y con el antecedente de ITU.



TRATAMIENTO DE LA CISTITIS Y LA PIELONEFRITIS

C. Pigrau Serrallach

El nuevo patrón de resistencias bacterianas mostrado principalmente por el último estudio epidemiológico realizado a nivel nacional (2008)² y el estudio multicéntrico realizado en países europeos y Brasil, del que nuestro país formó parte (estudio ARES, 2008)³⁻⁵, que se describen en el capítulo anterior, representa sin duda un serio problema terapéutico y hace necesaria una revisión de las pautas de tratamiento de los principales patógenos asociados a las infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas.

Ante este panorama, estos dos estudios recientes recomiendan el uso como terapia de primera línea de aquellos antibióticos cuya utilización esté restringida únicamente al tratamiento de las infecciones urinarias por sus bajas tasas de resistencia y la consecuente mayor probabilidad de erradicar la infección.

■ CISTITIS

Las recomendaciones sobre terapias empíricas de elección en el tratamiento de las ITU bajas se realizan en función de una serie de parámetros, entre los cuales el fundamental es el patrón local de susceptibilidad de los principales uropatógenos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta otras consideraciones como los estudios de eficacia y seguridad, el coste

y la duración de cada una de las pautas, la comodidad de administración de la misma y la capacidad de selección de microorganismos resistentes en la comunidad como consecuencia de la sobreutilización de determinados antimicrobianos en una patología poco relevante como es la infección urinaria.

Recomendaciones terapéuticas

Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX o cotrimoxazol)

De acuerdo con la Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en las mujeres con patología del suelo pélvico, promovida por la Sección de Suelo Pélvico de la SEGO¹⁰ así como con la Guía de Práctica Clínica de cistitis no complicadas en la mujer de la Asociación Española de Urología (2008)¹¹, el tratamiento estándar es de 3 días de duración. Pese a que TMP/SMX son equivalentes en cuanto a erradicación y a efectos adversos, los efectos adversos graves de las sulfamidas, aunque raros, hacen que TMP sea a veces preferible frente a TMP/SMX.

La resistencia de *E. coli* a TMP/SMX en nuestro país se mantiene elevada (33,8% según datos de 2008), con diferencias geográficas importantes que van desde un 23% en el País Vasco hasta un 37,3% en Andalu-

cia. Este patrón de resistencia, que supera el umbral del 20% recomendado, desaconseja su uso como tratamiento empírico de primera línea en las ITU¹.

Sin embargo, según la Guía de la AEU, estos antibióticos podrían considerarse como tratamiento empírico de primera línea en aquellas zonas con tasas de uropatógenos resistentes al TMP < 10-20% porque hay una estrecha correlación entre la susceptibilidad y la erradicación del *E. coli* por un lado y la resistencia y persistencia de los uropatógenos por otro (A-I*)⁷.

Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino y ofloxacino)

Los datos internacionales del estudio ARESC³ confirman que España es uno de los países europeos con mayor tasa de resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino. Un 12% de las cepas de *E. coli* aisladas resultaron ser resistentes a ciprofloxacino, tasas que llegaron al 17% en la mujer posmenopáusica. Andreu y cols.¹ han publicado una resistencia global de *E. coli* a ciprofloxacino del 23,9%, con una variación por comunidades autónomas que oscila entre el 12,5% y el 37,3%. Las tasas de resistencias de *E. coli* a fluoroquinolonas en otros estudios nacionales oscilan entre el 8% y el 30%³. Estas variaciones pueden ser debidas a si el estudio fue realizado prospectivamente,

como el estudio llevado a cabo por Alós y cols¹² o el reciente estudio ARESC realizado en España⁵, con unas tasas de resistencia del 10%, o bien si se realizó a partir de los resultados de los urocultivos remitidos a los servicios de Microbiología (tasas del 20-30%), lo cual puede implicar un sesgo, ya que en la cistitis no complicada no es necesario la práctica rutinaria de urocultivo, y por lo tanto podrían incluir a pacientes con infecciones recurrentes, fracasos previos y o resistencias al tratamiento, sobreestimando las resistencias.

La Guía de Práctica Clínica de cistitis no complicadas en la mujer de la Asociación Española de Urología (2008)¹¹ establece que las fluoroquinolonas son equivalentes al TMP/SMX cuando se administran en tratamientos cortos de 3 días (A-I), con una mayor tendencia en algunos casos a un menor número de efectos adversos.

Otros factores como la edad, el sexo, el historial de ITU o la toma previa del antibiótico, podrían influir en la tasa de resistencias de los uropatógenos a las fluoroquinolonas. En el estudio ARESC llevado a cabo en España⁵, realizado en una muestra con mayoría de mujeres jóvenes con un episodio agudo de infección urinaria baja no complicada, la tasa de resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino, inferior a la observada en otros estudios nacionales, permite considerar teóricamente a este antibiótico como una alternativa de elección en el tratamiento empírico de la cistitis no complicada de la mujer joven, con primoinfección, que no haya recibido previamente tratamiento con fluoroquinolonas y que no presente factores de riesgo. Sin embargo, considerando que: a) la tasa de resistencias a fluoroquinolonas, por su amplio uso tanto en la clínica humana como en veterinaria, es bastante elevada, especialmente en pacientes posmenopáusicas, y que continuará aumentando, b) la detección en heces de cepas de *E. coli* resistentes a las fluoroquinolonas

*Grados de recomendación y calidad de la evidencia basados en criterios IDSA. Recomendación: A) Buena evidencia para recomendar o rechazar su uso; B) evidencia moderada para recomendar o rechazar su uso; C) evidencia escasa para recomendar o rechazar su uso. Evidencia: I) evidencia a partir de al menos un estudio adecuadamente aleatorizado y controlado; II) evidencia a partir de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, a partir de estudios analíticos de casos y controles o de cohortes (preferiblemente multicéntricos), o de resultados evidentes de experimentos no controlados; III) evidencia a partir de la opinión de autoridades reconocidas, basada en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos; IV) sin evidencia científica.

cuando se utilizan estos antibióticos para el tratamiento de la cistitis y c) su papel como factor predisponente de las infecciones causadas por enterobacterias BLEE y también por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), **su utilización como fármacos de primera línea debería estar restringido, reservándose para el tratamiento empírico de infecciones más graves.**

Betalactámicos

Amoxicilina-amoxicilina/ácido clavulánico.

Como era de esperar en el estudio ARESC⁵ la tasa de resistencia de *E. coli* a ampicilina en la población española es muy elevada (65%) y similar a otros estudios recientes realizados en nuestro medio, lo que podría estar en relación al elevado consumo del fármaco en España.

Los resultados de este trabajo muestran como la relativamente elevada tasa de resistencia/sensibilidad intermedia a amoxicilina-clavulánico (22,4%), difiere sustancialmente de la observada en el estudio de Andreu y cols.² que fue del 8%, con amplias variaciones entre comunidades autónomas. Estas diferencias podrían ser debidas en parte a los distintos procedimientos microbiológicos utilizados para la detección de las sensibilidades, que ha sido uniforme en el estudio ARESC⁵ y variable en el trabajo de Andreu y cols.² dependiendo de la comunidad autónoma. A pesar de las elevadas tasas de resistencia observadas, creemos que no se invalida su uso como terapia empírica de la ITU baja, dada la elevada concentración que alcanza el antibiótico en la orina y que la mayoría de las cepas etiquetadas de resistentes tenían una sensibilidad intermedia y por lo tanto teóricamente con unos porcentajes de curación superiores a que si fueran realmente resistentes.

Por otro lado, en un estudio reciente que incluía a 370 mujeres con cistitis, se demostró

que un tratamiento de 3 días con amoxicilina-ácido clavulánico (500 mg/125 mg dos veces al día) fue menos efectivo (tasas de recurrencia más elevadas) que 3 días de ciprofloxacino (250 mg dos veces al día) incluso en mujeres infectadas con cepas susceptibles, por lo que en la actualidad se recomienda su administración durante 5 días (A-I), lo cual puede dificultar su cumplimiento. Además, en la práctica clínica, amoxicilina-clavulánico, por su amplio espectro y poder anaerobicida, con frecuencia predispone al desarrollo de candidiasis vaginal. **Por todo ello, en la actualidad este antibiótico sólo puede contemplarse como terapia de segunda elección para el tratamiento empírico de la cistitis⁵.**

Cefuroxima/cefalosporinas de 3º generación. El patrón de sensibilidad de *E. coli* a cefuroxima es similar al de amoxicilina-ácido clavulánico. **Su utilidad como pauta corta de tres días en las ITU no está bien establecida por el poco poder de los estudios efectuados frente al cotrimoxazol para demostrar su equivalencia⁵.** Las cefalosporinas de 3º generación (ej. cefixima) también se han propuesto como pautas para el tratamiento de la cistitis atendiendo a la susceptibilidad de los uropatógenos a estos antibióticos, que en el estudio de Andreu y cols.² mostraron un porcentaje de resistencias del 6,7%. Sin embargo, es conocido que las cefalosporinas de 2º generación, y en especial las de 3º generación, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (A-I). Por ello, creemos que estos antibióticos no deben utilizarse como primera línea en el tratamiento de una patología banal como la cistitis, ya que las enterobacterias productoras de BLEE suelen ser resistentes a múltiples antimicrobianos (entre ellos betalactámicos y fluorquinolonas), pudiendo limitar ello, en un futuro, las opciones terapéuticas en pacientes que padecen infecciones graves.

Nitrofurantoína

Las tasas de sensibilidad de *E. coli* son elevadas, alrededor del 95% en la mayoría de las series nacionales. **Aunque podría ser una buena alternativa para la terapia empírica, tiene el inconveniente de su posología (4 veces al día) y de la duración (7 días) (B-II), lo cual dificulta el cumplimiento terapéutico.** Si ulteriores estudios confirman la eficacia de la pauta de nitrofurantoína 100 mg/12 h durante 5 días, esta podría ser una alternativa a las fluorquinolonas para preservar su utilización en el tratamiento de infecciones importantes.

Fosfomicina trometamol

En el estudio ARESC, los resultados observados frente a *E. coli* (índice de resistencias <3%) se asemejan a los referidos en otras publicaciones⁵. **A pesar de su amplio uso en el tratamiento de la cistitis los niveles de resistencia a fosfomicina se mantienen bajos probablemente porque su utilización se limita prácticamente a esta indicación, por su comodidad posológica (una o dos tomas) que facilita el cumplimiento, por su no utilización en veterinaria, por su capacidad para inhibir a concentraciones subterapéuticas la adhesión de *E. coli* al epitelio vesical y por su mecanismo de resistencia cromosómico y no cruzado con otros antibióticos¹².**

En un metaanálisis de 15 grandes estudios comparativos, entre una dosis de 3 g de fosfomicina trometamol y otros antibióticos (betalactámicos, fluorquinolonas, cotrimoxazol, nitrofurantoína) administrados en pauta corta de 3 días o pauta estándar de 5-7 días, se demuestra una eficacia clínica y bacteriológica equivalente y una tolerancia similar¹³ (A-I).

En mujeres postmenopáusicas, un estudio avala la eficacia de fosfomicina trometamol en el tratamiento de la cistitis no complicada en este grupo de población. Así, los autores sugieren que este fármaco, por su vida media prolongada, también podría ser una opción razonable en el tratamiento de la cistitis¹⁰ (III).

Es conocido que en la actualidad se están incrementando las ITU comunitarias por enterobacterias BLEE, especialmente en pacientes ingresados en centros sociosanitarios. Por otro lado, los aislados de ITU comunitarias causadas por BLEE con mayor frecuencia son resistentes a quinolonas (70%), cotrimoxazol (69%), nitrofurantoína (10%) y también a aminoglicósidos por lo que en las infecciones graves se recomienda la utilización de un carbapenem. Sin embargo, sólo el 1,9% de estas cepas son resistentes a fosfomicina trometamol, y aunque la experiencia de su utilización en pacientes con ITU causadas por cepas de *E. coli* productoras de BLEE es escasa, en un estudio reciente, el 93% de los pacientes con cistitis tratados con fosfomicina curaron, por lo que ésta podría ser una buena opción terapéutica¹⁴ (B-I).

La elevada actividad frente a *E. coli*, unida a su comodidad posológica, su eficacia clínica y su seguridad, convierten a fosfomicina trometamol en la terapia empírica de elección de las infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer en nuestro medio. Aunque *S. saprophyticus* es menos sensible a fosfomicina trometamol, este patógeno sólo representa alrededor del 5% de las ITU bajas en mujeres jóvenes y prácticamente no es una causa de cistitis en la menopausia¹⁵. Por otro lado, la concentración pico urinaria es muy elevada (alrededor de 2.000 mg/ml), lo cual teóricamente permitiría la curación de la infección. Aunque hay pocos datos de la eficacia de dicho antibiótico frente a este microorganismo, en algún estudio se erradicó la bacteriuria en el 100% de los casos infectados por cepas sensibles a fosfomicina y en el 60% de los infectados por cepas resistentes⁵.

Los resultados observados en el análisis efectuado con las muestras obtenidas en España permite corroborar las recomendaciones realizadas en la Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en las mujeres con patología del suelo pélvico, promo-

Tabla 3. Presentaciones, costes y pautas de los fármacos existentes en España (2009)

Fármaco	Presentación más idónea	Dosis y duración tratamiento	% Sensibilidad a <i>E. coli</i>	Coste real (€)	Coste teórico (€)	Repercusión en el aumento de resistencias ⁴
Amoxicilina-ácido clavulánico	500/125 mg-24 comprimidos	500 mg/8 horas/5 días	91,9	7,63	4,2	No
Cefpodoxima proxetilo ¹	100 mg-12 comprimidos	100 mg/12 horas/3 días	No datos	14,47	5,16	No
Cefixima	200 mg-6 cápsulas	400 mg/24 horas/3 días	93,1	5,12 16,52	5,12	No
Cefuroxima ¹	125 mg-12 comprimidos	250 mg/12 horas/3 días	91,1	7,96	2,10	Sí
Ciprofloxacino	250 mg-6 comprimidos	250 mg/12 horas/3 días	76,1	2,25	3,12	Sí
Fosfomicina trometamol	3.000 mg-1 sobre	3.000 mg/dosis única	98,3	5,62	5,62	No
Levofloxacino ^{2,3}	500 mg-10 comprimidos	250 mg/24 horas/3 días	No datos	40,28	Presentación no adecuada	Sí
Nitrofurantoína	50 mg-50 comprimidos	50-100 mg/8 horas/5-7 días	96,2	2,09	0,63-1,75	No
Norfloxacino	400 mg-14 comprimidos	400 mg/12 horas/3 días	No datos	7,01	2,88	Sí
Ofloxacino	200 mg-10 comprimidos	200 mg/No datos 12 horas/3 días	8,39	4,08	Sí	Sí
Sulfametoxazol-trimetoprim	400/80 mg-20 comprimidos	400/80 mg/12 horas/3 días	68,0	2,03 3,12	0,60	No
Trimetoprim ³	160 mg-16 cápsulas	200 mg/12 horas/5-7 días	No datos	1,80	Presentación no adecuada	No

Fuente: *Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital) 2009. Sección de suelo pélvico de la Asociación Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)*¹⁰

Fuente de los costes: *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2008.*

Orden SCO/3867/2009 del Ministerio de Sanidad.

¹No se contemplan las pautas cortas en la ficha técnica del producto. ²La presentación con dosificación e indicación adecuadas está pendiente de comercialización. ³La presentación existente en nuestro país no permite administrar la dosis recomendada.

vida por la Sección de Suelo Pélvico de la SEGO¹⁰ así como en la Guía de Práctica Clínica de cistitis no complicadas en la mujer de la Asociación Española de Urología (2008)¹¹ que, teniendo en cuenta el patrón general de sensibilidades, la eficacia terapéutica de los

diferentes antibióticos, los costes, la duración del tratamiento y la comodidad posológica para la paciente, considera a fosfomicina trometamol como la 1ª opción para el tratamiento empírico de la cistitis no complicada de la mujer de cualquier edad.

En la elección del antibiótico más adecuado, también tienen que tenerse en cuenta consideraciones como la relación coste/beneficio (Tabla 3).

Respecto a la duración del tratamiento antibiótico, en la actualidad existe suficiente evidencia^{16,17} para recomendar una pauta corta para el tratamiento de la cistitis en la mujer postmenopáusica si no se sospecha que exista complicación como recidiva reciente, clínica de más de 7 días de evolución, sospecha de pielonefritis asintomática/febrícula o deterioro del estado general o presencia de anomalía urológica subyacente¹⁰.

PIELONEFRITIS

La mayoría de los pacientes ancianos que presenten una pielonefritis precisarán de ingreso hospitalario y habitualmente de un tratamiento por vía parenteral.

En el paciente con pielonefritis no complicada sin factores de riesgo para presentar una infección por un microorganismo multiresistente y en base a las sensibilidades de nuestro medio, que son similares a las observadas en la cistitis no complicada, pueden ser tratados con amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o una cefalosporina de 3ª generación (A-I). Las fluoroquinolonas (si el paciente no ha recibido estos fármacos recientemente) o fosfomicina pueden ser alternativas terapéuticas adecuadas. Aunque por su elevada susceptibilidad los aminoglucósidos podrían ser una opción terapéutica, se ha de ser cauteloso con su utilización en el anciano dado el mayor riesgo que presentan a desarrollar insuficiencia renal¹⁸ (A-II).

En el paciente que procede de centro sociosanitario o ha recibido previamente antibióticos múltiples, debe considerarse la posibilidad de una infección que, además de las

enterobacterias, incluya a *P. aeruginosa*. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de presentar infecciones por enterobacterias BLEE, y es más común la infección por enterococo. Aztreonam o ceftazidima (no activos frente a los BLEE) pueden ser una pauta inicial en el paciente no séptico (A-II); piperacilina/tazobactam sería una alternativa que cubriría a *P. aeruginosa* pero no a las enterobacterias BLEE (A-II). En el paciente séptico (ver apartado de pielonefritis/sepsis urinaria en el capítulo de Tratamiento de la infección urinaria asociada al catéter vesical) el tratamiento de elección sería un carbapenem con actividad antipseudomónica (meropenem, imipenem, doripenem)¹⁸ (A-II).

En las infecciones por BLEE¹⁸:

- Los carbapenemes son preferibles a las fluoroquinolonas, la cefepima y los betalactámicos/inhibidores de las betalactamasas, ya que en los pacientes con bacteriemia, las tasas de curación y la mortalidad a los 14 días son inferiores (A-II)^{19,20}.
- Tigeciclina puede fracasar en el paciente bacteriémico, debido a los bajos niveles sanguíneos, y se desaconseja en el tratamiento de las ITU por su baja concentración urinaria^{19,20}.
- Colistina y los aminoglucósidos pueden ser una alternativa, por su elevada actividad *in vitro* frente a estos patógenos (en especial amikacina), aunque hasta la fecha, la experiencia clínica es escasa y su toxicidad elevada en el anciano.
- Aunque fosfomicina es activa *in vitro* frente a los BLEE, tampoco se dispone de experiencia clínica en pacientes con pielonefritis o sepsis de origen urinario.
- El tratamiento antibiótico empírico será modificado por uno de espectro más reducido cuando se conozca la sensibilidad del agente etiológico.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA AL CATÉTER VESICAL

C. Pigrau Serrallach

En los pacientes con sondaje permanente, la infección urinaria sintomática, definida como la presencia de fiebre sin otra etiología, es de 6-11 episodios por 1.000 días de cateterización en pacientes institucionalizados y de 2-4 episodios por 1.000 días en enfermos con asistencia domiciliaria^{18, 21}. El riesgo de bacteriemia durante el episodio febril oscila entre el 10% y el 24% y puede llegar a ser 60 veces superior al del paciente no sondado²¹.

En un paciente con infección urinaria sintomática, dada la etiología polimicrobiana de la infección y la variabilidad en la resistencia antimicrobiana de los distintos patógenos implicados, antes de administrar un tratamiento antibiótico específico se requiere realizar urocultivo y hemocultivo si se sospecha bacteriemia asociada.

Si la sonda lleva más de dos semanas colocada debe cambiarse para evitar recidivas de la ITU sintomática (A-I).

En el tratamiento de las infecciones urinarias asociadas al catéter vesical, la decisión terapéutica ha de basarse en la gravedad de las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente, en los microorganismos más probables y en el/los patrones de resistencia de los principales microorganismos involucrados en la infección urinaria¹⁸.

Es fundamental realizar una detallada historia clínica para determinar los antibióticos administrados recientemente, ya que se ha demostrado que la utilización de un determinado antibiótico en el mes o en los dos meses previos aumenta significativamente la posibilidad de una infección urinaria por un microorganismo resistente al mismo. Debe considerarse el antecedente de colonización-infección previa por microorganismos resistentes del propio paciente, incluyéndose entre las posibilidades etiológicas la colonización previa por microorganismos productores de BLEE o SARM¹⁸.

A la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico hay que tener en cuenta que, a nivel global, en nuestro país un 20-25% de las infecciones urinarias causadas por *E. coli* son resistentes a las fluoroquinolonas, un porcentaje que es aún superior –alrededor del 50%– en el paciente con infección urinaria complicada y en el paciente sondado, lo que desaconseja su uso como tratamiento empírico en este tipo de pacientes².

■ TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La actitud terapéutica ante la infección urinaria asociada a cateterismo vesical varía según se trate de una bacteriuria asintomática (BA), una cistitis o una pielonefritis/sepsis uri-

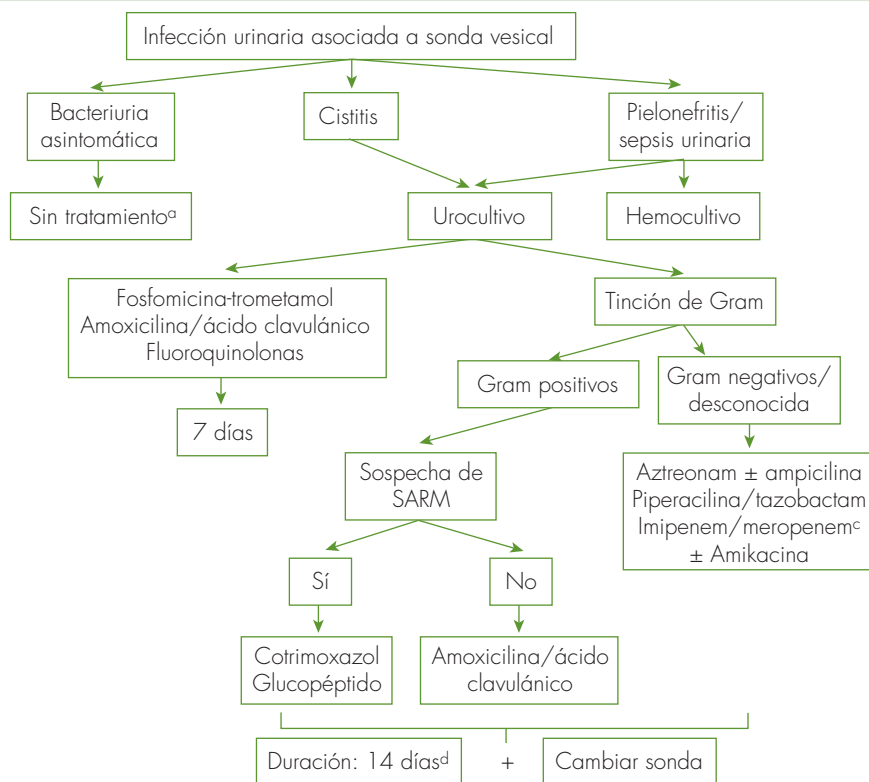


Figura 1. Algoritmo de actuación en la infección urinaria asociada a catéter vesical. ^aExcepto cirugía urológica, embarazadas, recambio de sonda si hay riesgo de endocarditis y si existe bacteriuria persistente tras retirada de la sonda. ^bEvitar si se han administrado recientemente. ^cReservar para pacientes graves con factores de riesgo de BLEE o *Enterobacter*. ^dSi hay sepsis tras manipulación puede acortarse la duración a 5-7 días. BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (cloxacilina).

na. En la figura 1 se muestra el algoritmo de actuación en este tipo de infecciones urinarias¹⁸.

Bacteriuria asintomática (BA)

Según las recientes guías de la IDSA²², para intentar reducir la incidencia de infección urinaria sintomática no se recomienda la práctica rutinaria de un urocultivo para la detección de la presencia de BA ni su tratamiento, tanto en pacientes con cateterismos cortos (A-II), como en pacientes con cateterismo prolongado

(A-I) o en pacientes con vejiga neurógena con sondaje intermitente (A-II)¹⁸.

Sin embargo, **la BA sí que ha de ser tratada en casos especiales, como son: antes de someter al paciente a cirugía urológica (riesgo > 60% de bacteriemia) y en cualquier manipulación del tracto urinario (excepto en el cambio de sonda) en el cual se anticipe que puede existir sangrado de la mucosa (A-III)**¹⁸.

Aunque no hay datos para recomendar la detección sistemática de la presencia de BA tras la retirada de la sonda urinaria en muje-

res con cateterismo corto, puede considerarse el tratamiento de la BA persistente después de la retirada de la sonda (C-I). No disponemos de evidencia para recomendar la detección de BA ni su tratamiento en el varón.

Cistitis

Es poco frecuente en el paciente sondado ya que suele afectarse el tracto urinario superior. Puede observarse tras la retirada de la sonda urinaria en sondajes de corta duración. Entre las opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento, fosfomicina trometamol en una dosis de 3 g se considera una buena opción por su elevada actividad frente a *E. coli*, *P. aeruginosa* y los bacilos grampositivos. Amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg/8 h puede ser una alternativa en unidades con bajo riesgo de infección por *P. aeruginosa*, y en pacientes sin tratamiento antibiótico previo⁷.

Dado que se carece de estudios con pautas cortas, en general se aconseja una duración del tratamiento de 7 días, por lo que si se utiliza fosfomicina trometamol (semivida prolongada) se aconseja administrar dos dosis separadas por 3 días (días 1 y 4). En pacientes con cistitis postretirada de la sonda puede considerarse una pauta corta de 3 días (p. ej., una dosis única de 3 g) de fosfomicina trometamol (B-II)¹⁸.

Pielonefritis/sepsis urinaria

En los pacientes con pielonefritis y/o sepsis urinaria el tratamiento se iniciará por vía parenteral. El tratamiento antibiótico empírico ha de abarcar además de a las enterobacterias, a *P. aeruginosa* y enterococo. En esta situación la tinción de Gram puede ser de inestimable ayuda. Si muestra microorganismos grampositivos y no se sospecha infección por un SARM, amoxicilina-clavulánico 1g/8 h puede ser una buena opción terapéutica, ya que cubre tanto a enterococo como a *S. aureus*; si se sospecha SARM (colonización pre-

via) y en el alérgico a los betalactámicos, se iniciará con glicopéptidos. El cotrimoxazol es una buena opción terapéutica en el SARM¹⁸.

Si en el Gram se observan gramnegativos se puede iniciar con aztreonam 1g/8 h o cef-tacídima 1g/8 h. Si la tinción de Gram no ha sido realizada se añadirá ampicilina a la pauta anterior para cubrir enterococo. Como alternativa podrían utilizarse piperacilina/tazobactam o un carbapenem (imipenem-meropenem). La necesidad de una cobertura empírica adecuada ha de hacerse compatible con un uso racional de las carbapenemas, ya que un aumento considerable en su consumo puede condicionar un aumento en las resistencias. Por lo tanto, este último antibiótico debería reservarse para pacientes graves con riesgo de infecciones por patógenos multirresistentes (colonización previa, administración previa de cefalosporinas de 2^a-3^a generación o fluoroquinolonas, estancias en unidades de riesgo como las UCI). Si el paciente presenta shock séptico se añadirá empíricamente amikacina para cubrir la eventualidad de una infección por *P. aeruginosa* resistente a los antipseudomónicos anteriormente mencionados¹⁸.

El tratamiento antibiótico empírico será modificado por uno de espectro más reducido cuando se conozca la sensibilidad del agente etiológico. **En las infecciones por BLEE, los carbapenem son preferibles a las fluoroquinolonas, al cefepime y a los betalactámicos/inhibidores de las betalactamasas, ya que en los pacientes con bacteriemia, las tasas de curación y la mortalidad a los 14 días son inferiores.** Colistina y los aminoglicósidos pueden ser una alternativa teórica, aunque la experiencia clínica es escasa^{19, 20}.

La duración de la terapia antibiótica no está bien establecida. Si existe clínica (dolor lumbar, puñopercusión positiva) o sospecha de afectación del parénquima renal (pielonefritis) se aconsejan 14 días de tratamiento. En los pacientes que presentan una sepsis urinaria después de

la manipulación de la vía urinaria (p. ej., recambio de sonda), y si no existe evidencia de pielonefritis o prostatitis subyacente, el tratamiento podría acortarse a 5-7 días^{18, 21}.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN DIVERSOS PROCEDIMIENTOS UROLÓGICOS

Sondaje vesical único

La incidencia de bacteriuria tras una única cateterización vesical es baja, de alrededor del 2%, de los cuales aproximadamente el 3-20% desarrollarán una ITU sintomática. **No se recomienda profilaxis antibiótica en la cateterización única**^{10,21}.

Sondaje vesical prolongado

Varios estudios han demostrado que la administración de antibióticos reduce la incidencia de BA e ITU sintomática en las 2 primeras semanas de cateterización. Sin embargo, la profilaxis antibiótica aumenta el riesgo de colonización por microorganismos resistentes. Por este motivo y dado que hasta la actualidad no ha podido demostrarse que la administración de antibióticos reduzca la tasa de infección grave (bacteriemia) ni la mortalidad, **no se recomienda la profilaxis antibiótica rutinaria (III) y sólo se considerará en aquellos pacientes con riesgo de presentar complicaciones** (pacientes inmunodeprimidos o pacientes con reflujo vesicoureteral)^{10,22}.

Recambio de catéter

El tratamiento profiláctico en el recambio de sonda ha sido una práctica frecuente hasta hace relativamente pocos años, lo que ha provocado la selección de microorganismos resistentes. **En la actualidad (Guías IDSA 2010) no se recomienda esta práctica profiláctica ya que el riesgo de sepsis grave es muy bajo (B-I)**²². Podría indicarse en sondajes traumáticos

con hematuria, ya que en esta situación el riesgo de bacteriemia es superior, y en pacientes con antecedentes de ITU sintomática relacionada con recambios previos de catéter.

Cistoscopia

No hay evidencia clara que la profilaxis antibiótica reduzca la incidencia de BA, ya que en algunos estudios se reduce la incidencia de BA y en otros no.

No se recomienda la profilaxis antibiótica rutinaria (III) en las guías urológicas europeas y americanas^{23,24}. **Considerar profilaxis si hay factores de riesgo:** riesgo de lesión de la mucosa vesical, BA no tratada, ITU recurrentes previas, anomalía urológica que pueda condicionar problemas para la paciente en el caso de que ésta desarrolle una infección urinaria sintomática (p. ej., reflujo), inmunosupresión. etc.

Procedimientos urodinámicos

La incidencia de BA tras la práctica de una urodinámica es muy variable, con tasas del 1,5% al 36%, mientras que la frecuencia de ITU sintomática es menos conocida oscilando entre el 0,9% al 20% y en ocasiones difícil de diferenciar de los síntomas irritativos causados por el propio procedimiento diagnóstico.

Aunque en un metaanálisis²⁵ la profilaxis antibiótica reduce la incidencia de BA un 40% (A-I), actualmente no hay suficiente evidencia de si la profilaxis reduce las tasas de infección urinaria sintomática ni de sepsis de origen urinario.

No se recomienda la profilaxis antibiótica rutinaria (III) en las guías urológicas europeas ni americanas^{23,24}. **Cabe la posibilidad de considerar la profilaxis si existen factores de riesgo** como: BA no tratada previamente, ITU recurrentes previas, anomalía urológica que pueda condicionar problemas para el paciente en el caso de que ésta desarrolle una infección urinaria sintomática (reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena), inmunosupresión u otras situacio-

nes que se consideren de riesgo de contaminación bacteriana (p. ej., incontinencia fecal).

Aunque no está indicada la detección sistemática de la presencia de BA, es recomendable descartar su presencia mediante una tira reactiva o sedimento de orina antes del procedimiento y, si es positiva, erradicarla mediante profilaxis antibiótica, especialmente en pacientes de riesgo como embarazadas y pacientes granulocitopénicos^{10,18}.

En los pacientes con BA la elección del antibiótico se realizará en función del antibiograma utilizando preferentemente fosfomicina trometamol, amoxicilina-clavulánico, cotrimoxazol o nitrofurantoína. Aunque la mayoría de estudios de profilaxis han utilizado fluoroquinolonas, se recomienda reservar la utilización de cefalosporinas de 2^a-3^a generación y fluoroquinolonas por aumentar el riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE ya que en España las tasas de resistencia a los mismos se han incrementado (70% para las fluoroquinolonas), especialmente en los ancianos^{10,2}.

Profilaxis en pacientes con patología cardiaca con riesgo de endocarditis bacteriana

En la actualidad, dado que no existe evidencia científica de su eficacia, la asociación americana de cardiología (American College Association, ACC) no recomienda profilaxis

antibiótica específica para la endocarditis bacteriana en los pacientes sometidos a procedimientos uroginecológicos tales como: cistoscopia y urodinámica, biopsia o resección transuretral de próstata, instrumentación uretral o litotricia, en la histerectomía o en el parto vaginal, ni en otros procedimientos ginecológicos como en el aborto o en la colocación de un DIU²⁶.

Otras medidas preventivas

En las recientes guías IDSA²², aunque en el cateterismo corto se ha observado que la utilización de sondas recubiertas de aleaciones de plata o de antibióticos reduce la incidencia de bacteriuria asintomática (B-II), no se ha podido demostrar que su utilización reduzca la incidencia de ITU sintomática ni de bacteriemia, por lo que su uso rutinario parece no ser recomendable. Por otro lado se han descrito resistencias tanto a la plata como a los antibióticos utilizados.

En la actualidad no se recomienda la acidificación de la orina con ácido ascórbico (vitamina C) e hipurato de metenamina, ya que es difícil conseguir pH persistentemente bajos y la evidencia de su eficacia es escasa.

No existe evidencia científica que apoye el uso de los arándanos como procedimiento preventivo de las ITU en los pacientes sondados.

4

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN LA MUJER MENOPÁUSICA

C. Pigrau Serrallach

Las recientes guías de diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital) promovidas por la Sección de Suelo Pélvico de la Asociación Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), 2009¹⁰, establecen que a la hora de determinar la actitud diagnóstico-terapéutica de las infecciones urinarias recurrentes (IUR) es fundamental la clasificación de las infecciones urinarias en:

Recidivas. Se presentan generalmente en las primeras 2 semanas tras la aparente curación de la infección urinaria (IU) y son debidas a la persistencia de la cepa original (mismo microorganismo con mismo patrón de sensibilidad antimicrobiana). Representan aproximadamente el 20% de las IUR y pueden deberse a un tratamiento con un antibiótico inadecuado o con una pauta demasiado corta, al acantonamiento del microorganismo en un lugar inaccesible al antibiótico (p. ej., pacientes con litiasis renal). Otras veces no tiene causa aparente.

Reinfecciones. Nuevas infecciones que suelen producirse más tardíamente (> 2 semanas tras la infección urinaria original) y que están causadas por cepas diferentes (o bien especies diferentes o bien por la misma especie, generalmente *E. coli*, pero con un patrón de sensibilidad diferente). Representan el 80% de las IUR y se observan fundamentalmente en mujeres jóvenes, habitualmente relacionadas con

la actividad sexual, en mujeres postmenopáusicas, relacionadas con el déficit estrogénico, y en pacientes con patología uroginecológica subyacente, generalmente relacionadas con incontinencia urinaria y/o presencia de residuo postmiccional.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Recidivas

Corregidos los casos de posible resistencia al antibiótico o de aplicación de pautas demasiado cortas, si la infección urinaria recidiva sintomáticamente con una pauta de 6 semanas o bien la paciente tiene una anomalía urológica no corregible con riesgo de lesión renal (p. ej., reflujo vesicouretral) se recomendará profilaxis con dosis bajas de antibióticos durante 6-12 meses (ej. medio comprimido de cotrimoxazol o fluoroquinolonas, dosis bajas de nitrofurantoína o bien una dosis de fosfomicina trometamol 3 g durante 7-10 días). La profilaxis antibiótica se administra por la noche y se iniciará una vez completado el tratamiento del último episodio de ITU¹⁰.

En aquellas pacientes que presentan recidivas sin causa aparente, es decir, después de haber realizado el tratamiento antibiótico correcto durante un tiempo adecuado y a pesar de tener un estudio urológico normal, las recidivas po-

drían ser debidas a la existencia de una pielonefritis focal, a microabscesos renales o bien a que el microorganismo quedara acantonado en el interior de las células uroepiteliales. En esta situación se aconseja administrar tratamiento antibiótico durante 4-6 semanas (III)¹⁰.

Reinfecciones

En estas pacientes no suelen tener efecto las medidas habituales de profilaxis como orinar con frecuencia, la micción postcoital y las medidas higiénicas, como tampoco parece que lo tienen otras medidas como la acidificación de la orina o la administración de preparados de lactobacilos.

En el caso de que estas reinfecciones sean poco frecuentes (< 3 episodios al año) se considerará el **tratamiento aislado de cada episodio**. En mujeres posmenopáusicas con reinfecciones poco frecuentes se considera una opción terapéutica el autodiagnóstico y autotratamiento (III), siempre que este esté dirigido previamente por el facultativo (en caso de infección urinaria se deja prescrito el antibiótico que ha de tomar si presenta síntomas claros de ITU, por ejemplo, fosfomicina trometamol 3 g). Esta estrategia terapéutica es de aplicación sólo en mujeres con IUR documentadas previamente, en pacientes motivadas con una buena relación médico-paciente, en las cuales la paciente tenga la posibilidad de consultar con un facultativo si la infección de orina no mejora en 48 horas¹⁰.

En el caso de **reinfecciones frecuentes (> 3 episodios al año)**, en aquellas pacientes sin patología uroginecológica de riesgo, en las no tributarias de tratamiento quirúrgico (p. ej., contraindicación médica) y en los casos en los que persistan las recurrencias, se considerará una de las siguientes estrategias terapéuticas:

- **Profilaxis antibiótica postcoital.**
- **Profilaxis antibiótica continua.**
- **Aplicación de estrógenos tópicos.**
- **Administración de arándanos.**

La decisión de aplicar una u otra estrategia preventiva va a depender de una serie de fac-

tores como son la relación de las IUR con la actividad sexual, los efectos secundarios previos con la toma de antibióticos (p. ej., candidiasis vaginal), la presencia de atrofia vaginal asociada, los efectos secundarios y las dificultades de aplicación de los estrógenos tópicos (tumefacción mamaria, prurito vaginal, metrorragia), así como de las preferencias de la mujer. En la actualidad no hay evidencia suficiente que ninguna de estas opciones sea superior a las otras.

Habitualmente, en mujeres postmenopáusicas con incontinencia urinaria, el método más utilizado por lo ginecólogos es la administración de estrógenos tópicos vaginales (un 77,2% de los médicos lo utiliza) seguido de la administración de arándanos (49,1%)¹⁰.

Si con la opción elegida recurre la ITU se recomienda cambiar de alternativa o combinarla con otra. No hay evidencia de que la terapia combinada sea superior al cambio de alternativa.

Estas alternativas se muestran en la figura 2 (algoritmo para la prevención de la cistitis recurrente en la mujer menopáusica) y se resumen en la tabla 4.

Profilaxis antibiótica postcoital

Aunque no se dispone de estudios acerca de la eficacia de esta estrategia terapéutica en mujeres posmenopáusicas, basándose en la evidencia en mujeres jóvenes sexualmente activas (A-I), **los expertos opinan que si las IUR están en relación a la actividad sexual, esta es una opción válida (III)**. El antibiótico de elección usado deberá sustituirse por otro en caso de aparición de un episodio de ITU recurrente.

Profilaxis antibiótica continua

La profilaxis antibiótica continua con medio comprimido de cotrimoxazol, 200 mg de norfloxacin, 250 mg de ciprofloxacino, 100 mg de trimetoprim, o 50-100 mg de nitrofurantoína, o con dosis bajas de cefalexina reducen significativamente las tasas de IUR (A-I), aunque las

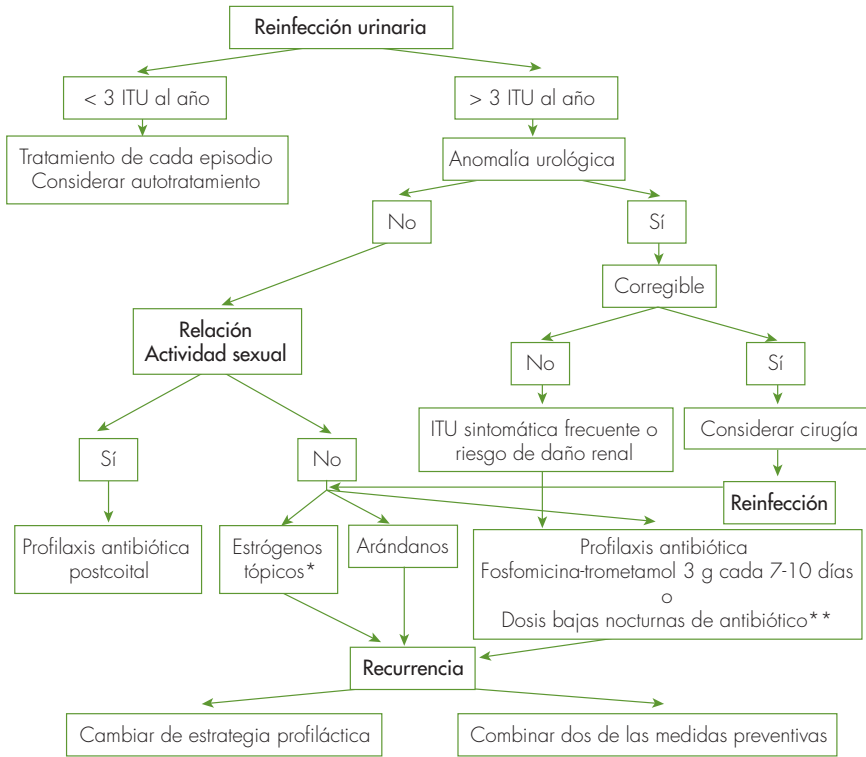


Figura 2. Algoritmo para la prevención de la cistitis recurrente en la mujer menopáusica (*Considerar especialmente si atrofia vaginal asociada. ** $\frac{1}{2}$ comp. de cotrimoxazol, 200 mg de norfloxacin, 250 mg de ciprofloxacino, 100 mg de trimetoprim, o 50-100 mg de nitrofurantoína o cefalexina 250 mg).

tasas de abandonos por dificultad de cumplimiento o efectos adversos son elevadas (5-20%)²⁷.

La profilaxis antibiótica continua con fosfomicina trometamol 3 g/7-10 días (B-I) o dosis bajas nocturnas de cotrimoxazol, trimetoprim, B-lactámicos, nitrofurantoína o quinolonas, preferiblemente aplicadas por la noche, son una opción eficaz en la prevención de las IUR. En estudios comparativos²⁷ no se ha podido demostrar la superioridad de una pauta antibiótica frente a otra, aunque la comodidad de administración de fosfomicina trometamol contribuiría al éxito del tratamiento al facilitar el cumplimiento.

La duración de la profilaxis antibiótica será de entre 6 y 12 meses. Si las IUR recurren una vez cesada la profilaxis se considerarán otras opciones preventivas o se reinstaurará la misma durante un período más prolongado (1-2 años)¹⁰.

Aconsejamos reservar la utilización de quinolonas como antibióticos profilácticos por el riesgo de incrementar la resistencia a las mismas, así como por aumentar el riesgo de padecer infecciones por microorganismos multi-resistentes (BLEE y SARM).

Antes de instaurar la profilaxis se deberá completar el tratamiento del episodio agudo.

Tabla 4. Alternativas preventivas de la cistitis recurrente en la mujer posmenopáusica**Profilaxis antibiótica continua**

- Fosfomicina trometamol 3 g cada 7/10 días
- Cotrimoxazol 200/40 mg cada día
- Trimetoprim 100 mg cada día
- Nitrofurantoína 50-100 mg cada día
- Quinolonas (200 mg de norfloxacino cada día o 250 mg de ciprofloxacino cada día)
- Betalactámicos a dosis bajas

Profilaxis antibiótica postcoital**Estrógenos vaginales****Arándanos**

Fuente: Guías de diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital) 2009. Sección de Suelo Pélvico de la Asociación Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹⁰

Aplicación de estrógenos tópicos

Se ha demostrado que la administración de estrógenos reduce significativamente las ITU recurrentes²⁷. **Es una de las opciones de primera elección cuando existe atrofia vaginal asociada y siempre ha de considerarse en toda paciente posmenopáusica (III).**

Una revisión de 9 estudios publicada en la Cochrane en 2008²⁸ concluía que la administración de estrógenos sólo es efectiva si se hace por vía vaginal (A-I), ya que aumenta la concentración vaginal de lactobacilos, disminuyendo así el pH vaginal y evitando el crecimiento vaginal de uropatógenos. Se carece de estudios comparativos aleatorizados que permitan saber si las cremas vaginales tienen una eficacia superior a los óvulos o a los anillos vaginales.

Se desconoce si la profilaxis antibiótica es superior a la aplicación de estrógenos tópicos ya que los resultados de los estudios son contradictorios.

Prevención de la ITU con extracto de arándanos

La administración de arándanos en la prevención de las IUR es una estrategia preventiva en auge y de preferencia para las muje-

res que no desean tomar una pauta antibiótica prolongada.

Su efecto preventivo, basado en la capacidad de las proantocianidinas presentes en este fruto de inhibir la adhesión de las fimbrias tipo I y las fimbrias tipo P a los receptores uroepiteliales, está avalado por diversas revisiones científicas y un metaanálisis que incluía estudios realizados con ancianos^{29,30} (A-I). Su eficacia en la prevención de IUR es ligeramente inferior a la de trimetoprim (diferencias no significativas) aunque carece de los efectos secundarios de este³¹. Los efectos secundarios de la administración de arándanos son escasos y mayoritariamente digestivos.

Los arándanos no reducen las recurrencias en los pacientes con vejiga neurógena (A-I) y su administración no está recomendada en pacientes con conductos ileales ya que producen una irritación considerable de los mismos³⁰.

Estudios en modelos animales^{30,32} sugieren que el arándano rojo podría tener un efecto protector del daño renal que causan las infecciones urinarias en individuos con reflujo vesicoureteral³⁰.

Pese a que los arándanos disminuyen el pH urinario, su papel litogénico no está esclarecido, ya que los estudios realizados sobre la excreción urinaria de ácido úrico y sales cálcicas han sido muy variables³⁰. Los flavonoides presentes en este fruto podrían interactuar con distintas enzimas del citocromo P450, pero los estudios realizados no han descrito interacciones clínicas relevantes con fármacos que se metabolizan por esta vía.

Los arándanos se deberían administrar durante un período de 6-12 meses. En la actualidad se desconoce cuál es la dosis idónea ya que en los estudios realizados han sido muy variables. A pesar de ello, la Agencia Francesa para la Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA)³³ recomienda la administración de 36 mg de proantocianidinas al día como dosis ideal para reducir el número de recurrencias.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL ANCIANO INSTITUCIONALIZADO

J.L. González Guerrero

La infección urinaria es la infección bacteriana que más frecuentemente presentan los ancianos institucionalizados, tanto hombres como mujeres. Su diagnóstico en residencias es problemático ya que, por un lado, existe una elevada prevalencia de bacteriuria asintomática (BA) y, por otro lado, porque la clínica suele ser inespecífica.

La información actual no ha variado respecto a la Guía del 2005 y por tanto, el cribado y tratamiento de la BA en este grupo de población siguen sin estar recomendados (A-I).

Respecto a la infección urinaria sintomática (ITU), con frecuencia los médicos deben determinar si los cambios en el estado clínico de los ancianos institucionalizados son debidos a una ITU o no. Este dilema se presenta porque los residentes pueden tener, además de un urocultivo positivo, deterioro cognitivo y no explicar o referir sus síntomas, o bien no presentar los clásicos síntomas genitourinarios o padecer otra patología que provoque síntomas inespecíficos similares a los asociados a las ITU (como fiebre, alteración del estado mental, caídas, etc.). Dada la alta prevalencia de BA en esta población, un urocultivo positivo es un hallazgo frecuente, con o sin alteraciones clínicas. Cuando aparecen síntomas o signos de localización genitourinaria tales como disuria,

frecuencia miccional, incontinencia o dolor en fosa renal el diagnóstico de ITU está claro³⁴, pero no lo es tanto en aquellos residentes con urocultivo positivo y síntomas inespecíficos.

En el anciano institucionalizado con bacteriuria se tiende a considerar cualquier alteración clínica, sin síntomas o signos de localización genitourinaria, como ITU sintomática. Esto conduce al sobrediagnóstico y al uso excesivo de antimicrobianos²², lo que a su vez contribuye al desarrollo de microorganismos resistentes a los antibióticos, a la aparición de reacciones adversas medicamentosas y al incremento de los costes sanitarios (en un trabajo reciente se han llegado a considerar las residencias de ancianos como reservorio de organismos multirresistentes y con ello subsidiarias de medidas de salud pública⁸). Por tanto **es importante identificar la población en la que los beneficios del tratamiento antimicrobiano superan a los riesgos.**

CRITERIOS PARA EL CONTROL, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diferentes grupos de consenso han desarrollado criterios para el control, diagnóstico y tratamiento de las ITU en las residencias de ancianos. Estos criterios han sido comparados en un estudio de Juthani-Mehta y cols³⁵, obte-

niéndose especificidades del 79-89% para la evidencia de bacteriuria más piuria y valores predictivos del 52-61%, concluyendo los autores: a) que como test diagnóstico todos los criterios de consenso tenían similares características, b) que deberían mejorarse los criterios diagnósticos de ITU en las residencias y c) que por los resultados obtenidos sería conveniente y necesario identificar y validar criterios clínicos que se asocien con evidencia de ITU en el laboratorio (bacteriuria y piuria).

Diagnóstico

Profundizando en lo antes comentado, un estudio recientemente publicado plantea como objetivo identificar qué características clínicas se asocian con bacteriuria y piuria en ancianos institucionalizados sin sondaje vesical con sospecha clínica de ITU³⁶. En el modelo multivariante obtenido, los datos clínicos correlacionados de forma independiente con bacteriuria y piuria fueron: disuria (presente en el 10% de los episodios), cambio en las características de la orina (15,5%) y cambios en el estado mental (39,3%). En este estudio, del total de episodios con sospecha clínica de ITU, el 37% tenían bacteriuria y piuria de los cuales el 96% recibió tratamiento antibiótico. Entre los que no tuvieron bacteriuria ni piuria, en un 37% de episodios también se instauró tratamiento. El total de episodios tratados fue del 59%. Casi 2/3 de los episodios con sospecha clínica de ITU tenían urocultivo negativo. Esto confirma la tendencia al sobrediagnóstico en el ámbito de las residencias de ancianos, aunque no es exclusivo de dicho ámbito³⁷, y recalca lo apropiado de recoger siempre una muestra de orina para cultivo antes de iniciar el tratamiento.

Una importante contribución del trabajo de Juthani-Mehta y cols.³⁶ es su inventario de síntomas y signos clínicos atribuidos a ITU que no están asociados con bacteriuria significativa y, por tanto, muy improbablemente con ITU. Al-

teraciones del comportamiento, fiebre o escalofríos, alteraciones de la marcha o caídas, cambios en el patrón de vaciado, alteraciones del estado funcional, astenia, deshidratación y síncope ocurren tanto en ancianos con urocultivo negativo como positivo. Estos datos clínicos tan inespecíficos no deberían, por tanto, interpretarse como ITU sintomática en residentes sin sondaje vesical crónico y, por ello, no es adecuado atribuir a una ITU la aparición de un deterioro inespecífico, incluso en residentes muy dependientes con un urocultivo positivo en quienes la comunicación o la valoración clínica pueda ser compleja³⁸.

Tras este estudio sigue sin respuesta la cuestión de qué síntomas y signos son un criterio diagnóstico adecuado de ITU en ancianos institucionalizados, aunque sí nos responde a qué datos clínicos se asocian a urocultivo positivo³⁸. **La observación de que la disuria está asociada de forma independiente con bacteriuria tiene validez como criterio diagnóstico de ITU. Por el contrario, el cambio en el estado mental o el cambio de las características de la orina no son, en ausencia de síntomas de localización genitourinaria concomitantes, congruentes con una presentación habitual de ITU.** A efectos prácticos los autores del estudio recomiendan que en los casos en que no estén presentes ninguna de las características clínicas indicadas y la tira reactiva en orina sea negativa, debe descartarse una ITU (A-II). En aquellos casos que presenten disuria y una de las otras dos características, debe recogerse una muestra de orina para análisis y cultivo e iniciar tratamiento empírico mientras llegan los resultados. La incertidumbre sobre el diagnóstico se mantiene en los casos con una sola característica clínica³⁶.

Ante la evidencia del sobrediagnóstico de las ITU en las personas mayores parece obvio que se requieren más estudios para mejorar su diagnóstico. El objetivo hoy en día es lograr tests diagnósticos más específicos que puedan

diferenciar ITU de bacteriuria asintomática, desarrollándose en la actualidad estudios que investigan la respuesta inmune e inflamatoria en ITU (biomarcadores, como procalcitonina, interleuquinas, etc.), pero que por ahora no son una opción en personas mayores³⁹. Esto no es óbice para intentar sacar el máximo partido a las pruebas de las que disponemos, y especialmente si son económicas y fácilmente realizables. En este sentido hay que volver a recordar el alto valor predictivo negativo de las tiras reactivas en la detección en la orina de esterasa leucocitaria y nitritos: 100% (IC 95%: 74-100%), comparado con la presencia de bacteriuria y piuria como evidencia de ITU, y que ha sido también demostrado en residencias de ancianos⁴⁰. Si el resultado de la tira es negativo se puede excluir ITU de una forma rápida, práctica y sin más costes.

Tratamiento

Un aspecto actual a tener en cuenta es el aumento de las resistencias en instituciones y ancianos, y en especial el aumento de cepas de *E. coli* productoras de BLEE en nuestro país, que son en gran parte responsables de la resistencia a todos los betalactámicos (excepto cefamicinas y carbapenemes), que presentan

resistencias cruzadas con otros antimicrobianos como cotrimoxazol, quinolonas y fluoroquinolonas, y suponen un serio problema terapéutico en el tratamiento de las infecciones urinarias. **Para paliar esta dificultad, se recomienda en el abordaje empírico el uso de tratamientos activos frente a estas cepas, como fosfomicina trometamol² reservando el uso de los otros antibióticos a la valoración del antibiograma.**

Así, con los datos actuales, en el diagnóstico y tratamiento de las ITU en ancianos institucionalizados se aconseja continuar siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas referidas a este grupo de población (Guía conjunta de la SEGG-SEIMC¹, Guía del Suelo Pélvico (SEGO)¹⁰ y Guía de la AEU¹¹), que aportan unos criterios para iniciar el tratamiento en las ITU en residentes, con o sin sondaje vesical, y que han demostrado ser seguras para el paciente y disminuir el uso de antimicrobianos en el tratamiento de las ITU⁴¹. **Así se recomienda el uso de pautas cortas de tratamiento en ITU no complicadas, manteniéndose la pauta de ciclo de 10-14 días para mujeres en el caso de ITU con fiebre o con síntomas del tracto urinario superior (A-II), y de 10-14 días en hombres (A-II).**



BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría: Infecciones Urinarias. SEGG-SEIMC. Editada por la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y Scientific Communication Management. 2005. Disponible en: <http://www.segg.es/sites/default/files/page/guiaInfeccionesUrinarias.pdf> [acceso 19 de abril de 2010]
2. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(13):481-6.
3. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54(5):1164-75.
4. Schito G, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):407-13.
5. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J y Grupo Colaborador Español del Estudio ARESC. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer en España (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica [Med Clin aceptado para publicación].
6. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey, C, Dal-Ré, R, García de Lomas, J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20(1):68-76.
7. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5):682-90.
8. Rooney PJ, O'Leary MC, Loughrey AC, McCalmont M, Smyth B, Donaghy P, et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum -lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemoter* 2009;64(3):635-41.
9. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(1):4-9.
10. Guías de diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital) 2009. Sección de Suelo Pélvico de la Asociación Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_457_ITU_Suelo_Pelvico.pdf [acceso 19 Abril 2010].
11. Guía Práctica Clínica en Cistitis no Complicada en la Mujer de la Asociación Española de Urología (AEU, 2008). Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_398_Cistitis_mujer_2008.pdf [acceso 20 Abril 2010].
12. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:199-203.
13. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European Urology* 2008;54(5): 1164-75.
14. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Gálvez J et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:180-3.
15. Minassian MA, Lewis DA, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin

- trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agent* 1998; 10:39-47.
16. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD001535.
 17. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig, JC. Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009 Jun;23(2):355-85.
 18. Pigrau C, Rodríguez-Pardo MD. Infections associated with the use of indwelling urinary catheters. Infections related to intrauterine devices. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(5):299-310.
 19. Yang K, Guglielmo J. Diagnosis and treatment of extended spectrum and ampC beta-lactamase-producing organisms. *Ann Pharmacotherapy* 2007; 41:1427-35.
 20. Paterson DL. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:60-3.
 21. Martínez MA, Mensa J. Infección urinaria en la comunidad asociada a catéteres urinarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:57-66.
 22. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Gerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):625-63.
 23. Grabe M et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2009.
 24. Wolf JS et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urology* 2008; 179:1379-90.
 25. Lathhe PM et al. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systemic review of effectiveness and safety. *Neurourol Urodynam* 2008;25:167-173.
 26. Wilson W. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007 Oct;116(15):1736-1754.
 27. Albert X et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3): CD001209.
 28. Perrota C, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008; issue 2:CD005131.
 29. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD0011321.
 30. Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69 (7):775-807.
 31. McMurdo M et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in older women. *JAC* 2009; 63:389-95
 32. Han CH, Kim Sh, Kang SH et al. Protective effects of cranberries on infection-induced oxidative renal damage in a rabbit model of vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2007;100:1172-5
 33. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Aliments. www.afssa.fr [acceso 19 Abril 2010].
 34. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term care facilities: Result of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22: 120-4.
 35. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Quagliarello V. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(7): 1072-77.
 36. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Tinetti M. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(6):963-70.
 37. Woodford HJ, George J. Diagnosis and management of urinary tract infection in hospitalized older people. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(1):107-14.
 38. Nicolle LE. Symptomatic urinary tract infection in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(6): 1113-4.
 39. Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection – A systematic review. *Biomarker Insights* 2009;4:111-21.
 40. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Quagliarello V. Role of dipstick testing in the evaluation of urinary tract infection in nursing home residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:889-91.
 41. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, Zoutman D, Smith S, Liu X, Walter SD. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331(7518): 669-702.