

Infezioni delle vie urinarie in gravidanza

00019

Autori

Santina Castellino
Giuseppe Gernone (redattore)

Contenuti

1. Abstract
2. Premesse - Introduzione
3. Scopi e obiettivi
4. BATTERIURIA ASINTOMATICA
 - Epidemiologia
 - Diagnosi
 - Trattamento
5. CISTITE ACUTA E
PIELONEFRITE ACUTA
 - Epidemiologia
 - Diagnosi
 - Trattamento

Abstract

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 10:25 da Giuseppe Gernone

La gravidanza (G) rappresenta una condizione di rischio per la comparsa di infezioni delle vie urinarie (IVU). La peculiarità delle IVU in G è rappresentata dalla loro gravità, con importante morbilità materna e fetale: infatti la reattività dell'endotelio durante la G favorisce l'insorgenza di Ipertensione gestazionale o di Preeclampsia nonostante episodi infettivi urinari anche modesti; pure aumentato è il rischio di aborti, mortalità prenatale, parto pretermine e ridotto peso alla nascita. E' necessario quindi effettuare l'esame colturale delle urine a partire dal primo trimestre di G e trattare sempre anche le batteriurie asintomatiche considerando farmaci di prima scelta penicilline (con/senza inibitori delle beta-lattamasi) e cefalosporine.

Premesse - Introduzione

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 10:29 da Giuseppe Gernone

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono la più comune complicanza infettiva della G ([Stamm WE - 1993](#)) e comprendono forme asintomatiche: Batteriuria Asintomatica (BA) e forme sintomatiche distinte in: a) infezioni del tratto inferiore: Cistite Acuta (CA) e b) infezioni del tratto superiore: Pielonefrite Acuta (PNA)([Nicolle LE - 2005](#)).

Fattori di rischio per le IVU in G sono molteplici: IVU ricorrenti o IVU antecedente la prima visita prenatale, basso livello socio-economico, diabete mellito, malformazioni urinarie, alcune nefropatie preesistenti (nefropatie interstiziali o da reflusso), età anagrafica avanzata, anemia falciforme, attività sessuale, multiparità, frequenza della minzione, epoca gestazionale (III trimestre) ([Cabiddu G - 2000](#)) ([Smaill F - 2007](#)). Tuttavia i due più forti predittori di batteriuria alla prima visita prenatale sono stati una IVU antecedente la prima visita prenatale o una storia pregravidica di IVU (escluse donne con diabete mellito, anomalie urologiche, HIV). ([Pastore LM - 1999](#)). Fattori patogenetici sono rappresentati da: 1) Stasi urinaria dovuta alla dilatazione ureterale propria della G e conseguenza di: a) Cause Ormonali rappresentate dagli elevati livelli plasmatici di progesterone che inducono il rilassamento della muscolatura liscia ureterale assieme ad una ridotta attività peristaltica; b) Cause Meccaniche: determinate dalla compressione dell'utero sugli ureteri in corrispondenza del margine superiore della piccola pelvi dove questi incrociano le arterie iliache. All'interno degli ureteri dilatati possono raccogliersi più di 200 ml di urine con conseguente raccolta urinaria incompleta e maggiore vulnerabilità alle IVU. 2) Modificazioni funzionali renali in G che inducono glicosuria ed amminoaciduria. 3) Modificazioni del sistema immunitario materno finalizzate all'accettazione da parte dell'organismo delle proteine proprie del feto, con soppressione relativa dell'immunità cellulo-mediata ([Nowicki B - 2002](#)) e variazioni dell'immunità innata relativamente al sistema dell'ossido nitrico (NO) (che, in G, opera già ad un livello pressochè massimale con limitate capacità di incrementare ulteriormente la propria attività in risposta alla diffusione di un'eventuale infezione) e dei TLR4 (che mostrano una ridotta attività). La simultanea limitata/diminuita capacità di risposta di entrambi i sistemi (NO e TLR4) svolge un ruolo chiave nella ridotta reattività alle infezioni durante la G ([Nowicki B - 2011](#)). La Batteriologia delle IVU in G (analogamente alle donne non gravide) è rappresentata per l'80 % da E. Coli; nel restante 20 % si tratta di Altri Gram neg. quali Klebsiella,

Enterobacter, Proteus M., Pseudomonas, Citrobacter od altri Gram pos. (Enterococchi, Stafilocco Aureo, Streptococchi gruppo B - SGB); IVU da SGB sono associate a rottura prematura delle membrane, parto pretermine e sepsi neonatale per cui tali pz dovrebbero ricevere una profilassi al momento del parto ([Macejko AM - 2007](#)) ([Smaill FM - 2007](#)).

Scopi e obiettivi

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 12:18 da Giuseppe Gernone

Indicare un percorso diagnostico per identificare precocemente la comparsa di infezioni urinarie, in particolare quelle asintomatiche, in gravidanza (G) e migliorare gli outcomes materni e fetali.

Indicare alcuni principi di terapia per la cura delle infezioni urinarie onde prevenirne le complicanze.

OBIETTIVI FUTURI: Tracciare un percorso diagnostico, terapeutico e di prevenzione condiviso tra i medici di base e gli specialisti coinvolti nell'assistenza alla gravidanza.

BATTERIURIA ASINTOMATICA

Epidemiologia

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 12:19 da Giuseppe Gernone

E' il riscontro di un'urinocoltura positiva in una persona asintomatica ([Hooton TM - 2011](#)).

La BA si rileva nel 2-7 % delle donne in G (analogamente alle donne non gravide) con una maggiore prevalenza nelle donne diabetiche 8-14 %. ([Nicolle LE - 2005](#)). La BA è stata associata ad un aumentato rischio di aborto, parto pretermine (rischio maggiore di 2 volte), basso peso alla nascita (aumento del rischio del 54%) e mortalità perinatale. Il rapporto tra BA, basso peso alla nascita e parto pretermine è controverso. Citochine pro-infiammatorie secrete in risposta a prodotti batterici (per es.: endotossine) possono avviare il travaglio. ([KASS EH - 1960](#)) ([Naeye RL - 1979](#)) ([Mittendorf R - 1992](#)) ([Millar LK - 1997](#)) ([Patterson TF - 1997](#)) ([Delzell JE Jr - 2000](#)) ([Smaill F - 2007](#)) ([Sheiner E - 2009](#))

Altri studi suggeriscono che i microrganismi possono produrre acido arachidonico, fosfolipasi A2 e prostaglandine che svolgono un ruolo importante nella dilatazione della cervice uterina e nell'aumentare i livelli di calcio libero a livello miometriale; ciò stimola il tono e le contrazioni uterine con conseguente parto pretermine. ([Vazquez JC - 2011](#))

Se non trattata, la BA, persiste nel 60-85% dei casi e si complica con pielonefrite acuta nel 15 al 45% delle donne in gravidanza. Tale rischio si riduce del 70-80 % se la batteriuria viene eradicata. Sono possibili inoltre ulteriori complicazioni come Ipertensione Arteriosa gestazionale/ Preeclampsia (rischio 5 volte maggiore). ([Mittendorf R - 1996](#)) ([Cabiddu F - 2000](#)) ([Nicolle LE - 2005](#)) ([Smaill F - 2007](#))

Diagnosi

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 12:20 da Giuseppe Gernone

Isolamento su due campioni consecutivi di urina di un unico microorganismo ad una concentrazione ≥ 100.000 cfu/mL. ([Nicolle LE - 2005](#)) (*Kass EH. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In: Quinn EL and Kass EH, editors. Biology of pyelonephritis. Boston: Little, Brown and Co; 1960, pp. 399-412*) La conferma dello stesso risultato in un secondo esame colturale eseguito a distanza di 4-5 giorni aumenta la predittività nei confronti di un'infezione sostenuta dall'organismo identificato a più del 95 %. Comunque la predittività nel caso di un unico campione è dell'80%. Nella pratica clinica, di fatto, anche un solo campione di urina è considerato sufficiente ed il trattamento viene iniziato per colture ≥ 105 ufc/ml senza aspettare una coltura di conferma. ([Cabiddu F - 2000](#)) ([Smaill F - 2007](#)) (*Kass EH. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In: Quinn EL and Kass EH, editors. Biology of pyelonephritis. Boston: Little, Brown and Co; 1960, pp. 399-412*). Test rapidi di screening (dipstick, screening enzimatici, es. sedimento, interleukina 8, etc.) non hanno sensibilità, specificità e valore predittivo paragonabile all'urinocoltura, pertanto non devono essere usati. L'antibiogramma inoltre è utile nel guidare la terapia. Ciò è particolarmente importante in gravidanza, dove le alternative terapeutiche sono ridotte. ([Millar L - 2000](#)) ([McNair RD - 2000](#)) ([Shelton SD - 2001](#)) ([Guinto VT - 2010](#)). Il riscontro di Piuria è comune nei soggetti con batteriuria asintomatica (30%-70% delle donne). Tuttavia la piuria di per sé non è un'indicazione per il trattamento ([Nicolle LE - 2005](#)) ([Hooton TM - 2000](#))

Lo screening per BA deve essere eseguito tra la 12a e la 16a settimane di gestazione (o alla prima visita prenatale, se questa si verifica più tardi) ([Lin K - 2008](#)) Se negativo, va ripetuto all'inizio del III Trimestre di G (1-2% delle donne con prima coltura negativa sviluppa una IVU) od in presenza di sintomi urinari. Se positivo, va ripetuto dopo un ciclo di terapia e poi ogni mese anche se si è negativizzato. ([Cabiddu F - 2000](#))

Trattamento

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 12:21 da Giuseppe Gernone

Screening e trattamento della BA in gravidanza sono divenuti uno standard operativo e mostrano un vantaggio in termini di costo-beneficio salvo che la prevalenza di BA sia < 2 % ([Honest H - 2009](#)). L'antibioticoterapia negativizza la coltura nel 90% delle pz con IVU, riduce l'incidenza di PNA del 60-75%, riduce l'incidenza di "low birthweight", riduce il rischio di parto pretermine. Inoltre il trattamento della BA può anche eliminare gli organismi che colonizzano il collo dell'utero e la vagina e che sono associati con outcome della gravidanza negativi.

([Mittendorf R - 1992](#)) ([Cabiddu F - 2000](#)) ([Nicolle LE - 2005](#)) ([Smaill F - 2007](#)) ([Guinto VT - 2010](#)) Antibiotici con un buon profilo di sicurezza in G sono: cefalosporine (il Ceftriaxone però presenta un legame proteico molto alto, pertanto può essere inappropriato somministrarlo i giorni prima del parto per la possibilità di spiazzare la bilirubina dal proprio legame proteico con conseguente kernicterus),

penicilline (con o senza inibitori delle betalattamasi), macrolidi (eritromicina ed azitromicina), clindamicina e fosfomicina. ([Charles J Lockwood - 2011](#)) ([Hooton TM - 2011](#)) ([Guinto VT - 2010](#)) ([Stein GE - 1998](#)). Riguardo l'uso di altri farmaci in G: gli Aminoglicosidi comportano il rischio di ototossicità e nefrotossicità ([Charles J Lockwood - 2011](#)).

La Doxiciclina andrebbe evitata in G perché altre tetracicline interferiscono con l'accrescimento osseo e con la colorazione dei denti in via di sviluppo; i dati disponibili però non mostrano effetti teratogeni da Doxiciclina. Anche i Fluorochinoloni vengono generalmente evitati durante la G e l'allattamento perché sono tossici per lo sviluppo cartilagineo in studi sperimentali su modelli animali. Tuttavia non sono stati documentati né effetti negativi sulla cartilagine né un aumento delle malformazioni congenite derivanti dal loro uso nelle donne in G ([Cooper WO - 2009](#)).

Il Trimetoprim viene generalmente evitato durante il primo trimestre di G perché è un antagonista dell'acido folico ed ha causato numerosi difetti congeniti negli animali da esperimento. Tuttavia non s'è dimostrato teratogeno negli esseri umani. E' comunque meglio evitare di utilizzare trimetoprim nel primo trimestre di G se è disponibile un altro antibiotico più sicuro ed efficace ([Newman RD - 2001](#)) ([Hernández-Díaz S - 2000](#)) ([Hernández-Díaz S - 2001](#)). Anche per Nitrofurantoina e Sulfamidici sono state segnalate associazioni statisticamente significative con vari difetti congeniti. La Nitrofurantoina è anche causa di anemia emolitica nella madre e nel feto con deficit di G-6PD. Anche in questo caso è meglio evitare l'uso di Nitrofurantoina nel primo trimestre di G se sono disponibili altri antibiotici. I Sulfamidici invece dovrebbero essere evitati negli ultimi giorni di G perché competono con la bilirubina per il legame con l'albumina e teoricamente possono determinare kernicterus ([Ben David S - 1995](#)) ([Cridler KS - 2009](#)) ([Urbina O - 2010](#)) ([Hooton TM - 2011](#)).

Quale protocollo terapeutico nella terapia della BA in G: singola dose, ciclo breve (3-7gg), ciclo lungo (10-14 gg)? I vantaggi della singola dose sono una migliore compliance, minore esposizione per il feto, minori effetti collaterali, costi più bassi; gli svantaggi sono rappresentati da un più alto tasso di recidive (anche dopo un breve ciclo di terapia fino al 30 % per cento delle donne non riescono ad eradicare una BA) ([Patterson TF - 1997](#)) ([Cabiddu F - 2000](#)). Tuttavia sia la singola dose che il ciclo breve di 3 gg sono stati usati con successo ([Lucas MJ - 1993](#)). Una recente meta-analisi, lavori di confronto tra singola dose di fosfomicina vs ciclo standard di amoxicillina-clavulanico o regimi di trattamento di uno vs sette gg con nitrofurantoina non hanno dimostrato differenze significative sia nel curare la BA che nel prevenirne il ripetersi ([Villar J - 2003](#)) ([Estebanez A - 2009](#)) ([Lumbiganon - 2009](#)). Benchè il trattamento breve (1-3 giorni) della BA sia divenuto una pratica accettata e non vi siano differenze significative nell'incidenza di infezioni sintomatiche, parto pretermine e tolleranza alla terapia tra i trattamenti brevi e quelli di più lunga durata, un maggior numero di insuccessi terapeutici è stato osservato proprio con i cicli brevi. Inoltre la durata ottimale del trattamento è sconosciuta. Ciò fa sì che, attualmente, vengano raccomandati regimi di trattamento standard ([Smaill F - 2007](#)) ([Smaill F - 2007](#)) ([Guinto VT - 2010](#)) ([Lumbiganon P - 2010](#)). Va anche ricordato che molte infezioni sono causate da ceppi produttori di beta lattamasi ([Schito GC - 2009](#)). Nitrofurantoina e fosfomicina sono attivi in vitro contro molti ceppi di tali microrganismi ([Akyar I - 2008](#)) ([Rodríguez-Baño J - 2008](#)).

Se al termine della terapia l'urinocoltura è ancora positiva è necessario avviare un altro ciclo di antibiotico terapia utilizzando lo stesso antimicrobico per un ciclo più lungo od un altro antibiotico secondo un regime standard ([Hooton TM - 2011](#)). Se la BA persiste dopo due o più cicli di terapia è necessario considerare un ciclo di terapia soppressiva continua per tutta la durata della G ([Guinto VT -](#)

[2010](#)) secondo uno schema quotidiano: basse dosi serali di antibiotico fino a 4-6 mesi post-partum (es. cefalexina 250 -500 mg, nitrofurantoina 50-100 mg) ovvero intermittente: assumendo la stessa posologia del farmaco subito dopo ogni rapporto sessuale ([Cabiddu F - 2000](#)) ([Hooton TM - 2011](#)).

CISTITE ACUTA E PIELONEFRITE ACUTA

Epidemiologia

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 12:23 da Giuseppe Gernone

La CA è caratterizzata da sintomi specifici quali disuria, dolore sovrapubico e talora macroematuria (frequenza ed urgenza minzionale sono sintomi comuni in G pertanto non specifici) ([Hooton TM - 2011](#)) ([Vazquez JC - 2011](#)).

La PNA a sua volta è caratterizzata da dolore al fianco, dolore addominale o pelvico, nausea/vomito, febbre (> 38 ° C) ed impegno dell' angolo costo-vertebrale (in presenza o assenza di sintomi CA). Talvolta la PNA si manifesta con sepsi, complicanze multiorgano, shock, insufficienza renale acuta. ([Hooton TM - 2011](#)) Temibili le complicanze che includono anemia (23 %), batteremia (17 %) con shock settico (1-2 %), insufficienza respiratoria (7 %) fino all' ARDS (2%) ed insufficienza renale acuta (2 %) ([Hill JB - 2005](#)).

La CA e la PNA mostrano ciascuna una prevalenza dell' 1-2%; la PNA è più comune nella seconda metà della G., è prevalentemente unilaterale ed interessa per lo più il rene dx

([Hooton TM - 2011](#)) ([Vazquez JC - 2011](#)) ([Cabiddu F - 2000](#)) ([Hill JB - 2005](#)) ([Archabald KL - 2009](#)). Alcuni correlazioni è stata stabilita tra CA ed aumento del rischio di basso peso alla nascita, parto pretermine od insorgenza di PNA, probabilmente perché le donne in G con IVU sintomatica di solito ricevono un trattamento. ([Millar LK - 1997](#)) Nella PNA il parto pretermine si verifica solo nel 5 % delle pz similmente a quanto accade nella popolazione ostetrica generale ([Hill JB - 2005](#)).

Diagnosi

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 12:24 da Giuseppe Gernone

Nel caso di pazienti sintomatiche anche un'urinocoltura con una concentrazione batterica inferiore a 105 ufc/ml può essere considerata indicativa d'infezione ([Kass EH - 1962](#)).

Trattamento

release 1 pubblicata il 15 settembre 2011 14:27 da Giuseppe Gernone

E' necessario avviare empiricamente il trattamento delle forme sintomatiche anche prima del risultato dell'urinocoltura e dell'antibiogramma, in base alle prevalenze batteriologiche note.

Le pz. con CA devono essere trattate ambulatorialmente con un ciclo di antibiotici della durata di 3-7 giorni, salvo che non abbiano sintomi suggestivi di pielonefrite ([Hooton TM - 2011](#)). Una recente metanalisi ha messo in evidenza che tutti gli antibiotici impiegati sono risultati efficaci in termini di guarigione, ricorrenza delle infezioni, incidenza di parto pretermine o necessità di cambiamento dell'antibiotico. I farmaci impiegati sono stati penicilline, cefalosporine di prima, seconda e terza generazione, per os o per via parenterale; nitrofurantoina, fosfomicina e gentamicina. Le complicanze sono state molto rare. Non vi sono però abbastanza prove per raccomandare una particolare schema di trattamento ([Vazquez JC - 2011](#)); si possono impiegare gli stessi farmaci utilizzati per il trattamento della BA. Trattamenti empirici possono essere: Nitrofurantoina (100 mg os ogni 12 ore per 5- 7 gg); Cefpodoxime (100 mg 2 volte al dì per 3 - 7 gg); Amoxicillina-Ac. Clavulanico (500 mg per os ogni 12 ore per 3 - 7 gg); Fosfomicina (3 g os in dose singola). Altri regimi includono TMP-SMX (160+800 mg 2 volte al dì per 3 gg nel II° trimestre) ([Hooton TM - 2011](#)).

In caso di IVU ricorrenti o persistenti è necessario adottare un ciclo di terapia soppressiva continua per tutta la durata della G (già dopo il primo episodio se si tratta di donne diabetiche) secondo uno schema quotidiano: basse dosi serali di antibiotico fino a 4-6 mesi post-partum (es. cefalexina 250 -500 mg, nitrofurantoina 50-100 mg) ovvero intermittente: assumendo la stessa posologia del farmaco subito dopo ogni rapporto sessuale; tale criterio va adottato sin dal principio della G in pz con storia di IVU antecedenti la G ([Cabiddu F - 2000](#)) ([Hooton TM - 2011](#)).

Nel caso di PNA, dato l'alto rischio di complicanze, è necessario ospedalizzare le pazienti e trattarle con antibioticoterapia ev. Le pazienti devono mostrare un deciso miglioramento entro 24-48 ore ed allorchè apiretiche per 48 ore possono essere trattate con terapia orale (guidata dai risultati dell'antibiogramma) quindi dimesse con l'indicazione al trattamento per 10 - 14 giorni. Se i sintomi e la febbre persistono oltre le prime 24-48 ore di trattamento, è necessario ripetere l'urinocoltura ed effettuare uno studio delle vie urinarie per escludere foci d'infezione e/o patologie del tratto urinario ([American College of Obstetricians and Gynecologists -1998](#)). Alcuni regimi di terapia parenterale prevedono per i casi di PNA da lieve a moderata l'uso di Ampicillina + Gentamicina (rispettivamente 1-2 g ogni 6 h ed 1.5 mg/kg ogni 8 ore), Ceftriaxone (1 g ogni 24 h), Cefepime (1 g ogni 12 h), Aztreonam (1 g ogni 8 o 12 h quale alternativa in caso di allergia alle beta lattamine). In caso di forme severe in pz immunocompromesse possono essere impiegati Ampicillina-Sulbactam (1.5 g ogni 6 h), Ticarcillina-Clavulanico (3.1 g ogni 6 h), Piperacillina-Tazobactam (3.375 g ogni 6 h), Meropenem (500 mg ogni 8 h) od Imipenem (500 mg ogni 6 h); questi ultimi efficaci in caso di ceppi produttori di beta-lattamasi ([Hooton TM - 2011](#)). (*Figura 1*).

Poiché PNA ricorrente si verifica nel 6-8% delle donne in G, vengono raccomandate, per il resto della G, una profilassi antibiotica a basso dosaggio sino a due settimane post-partum (Nitrofurantoina 50-100 mg per os al momento di coricarsi, Cefalexina 250-500 mg per os al momento di coricarsi) ed

una sorveglianza continua ([Lenke RR - 1983](#)) ([American College of Obstetricians and Gynecologists - 1998](#)) ([Cabiddu F - 2000](#)).

Figure

Parenteral regimens for empiric treatment of pyelonephritis in pregnancy	
Antibiotic	Dose, interval
Mild to moderate pyelonephritis	
Ampicillin PLUS Gentamicin	1-2 g every 6 hours 1.5 mg/kg every 8 hours
Ceftriaxone	1 g every 24 hours
Cefepime	1 g every 12 hours
Aztreonam*	1 g every 8 to 12 hours
Severe pyelonephritis with immunocompromise and/or incomplete urinary drainage	
Ticarcillin-clavulanate	3.1 g every 6 hours
Piperacillin-tazobactam	3.375 g every 6 hours
Meropenem	500 mg every 8 hours
Imipenem	500 mg every 6 hours

Doses are for patients with normal renal function.
The treatment of urinary tract infection due to enterococcus is discussed separately (See "Treatment of enterococcal infections").
If methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is known or suspected, see treatment regimens outlined separately in topics addressing MRSA management.
* Alternative in the setting of beta lactam allergy.

Copyrights apply

UpToDate

Figura 1.