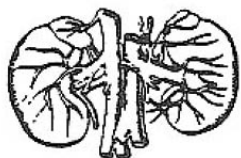




Cistitis no complicada en la mujer



Asociación Española de Urología

Guía multidisciplinar
Asociación Española de Urología

Actualización Octubre 2008



Zambon, S.A.
C/ Maresme, 5
Pol. Industrial Can Bernades Subirà
08130 – Sta. Perpetua de Mogoda (Barcelona)

Impreso por: iGRAFIC
Depósito Legal: B-51.546-2008

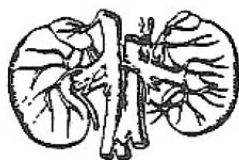
Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, copiada o transmitida de cualquier forma, ni por cualquier medio electrónico, mecánico, fotocopias o de otro tipo, sin el permiso por escrito de los propietarios del Copyright.

guía de **práctica clínica**

Cistitis no complicada en la mujer

Guía multidisciplinar
Asociación Española de Urología

Actualización Octubre 2008



Asociación Española de Urología

Índice

1	Introducción	7
1.1	Justificación	7
1.2	Objetivos de la guía	7
1.3	Usuarios diana	7
1.4	Pacientes diana	7
1.4.1	Criterios de inclusión	7
1.4.2	Criterios de exclusión	8
2	Metodología	9
2.1	Equipo de desarrollo de la guía (EDG)	9
2.1.1	Coordinadores y co-autores de la guía	9
2.1.2	Co-autores	9
2.1.3	Colaboración de expertos	9
2.1.4	Project Management	9
2.1.5	Documentalista	9
2.1.6	Colaboradores	9
2.2	Declaración de conflicto de intereses	9
2.3	Revisión de la literatura	9
2.3.1	Fuentes consultadas	9
2.4	Desarrollo del contenido	10
2.5	Procedimiento de difusión y actualización de la guía	12
3	Infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer	13
3.1	Definiciones	13
3.2	Etiopatogenia	13
3.3	Epidemiología	15
4	Criterios diagnósticos	16
4.1	Árbol de decisión	16
4.2	Anamnesis	17
4.3	Criterios de valoración para la derivación a atención especializada	17
5	Tratamiento	18
5.1	Introducción	18
5.2	Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas	19
5.3	Recomendaciones terapéuticas	19
5.4	Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones y coste e indicaciones y pautas posológicas aceptadas	21
6	Opinión de las pacientes	22
6.1	Jurado Ciudadano	22
6.1.1	Conclusiones del Jurado Ciudadano	22
7	Conclusión	24
7.1	Recomendaciones finales	25
8	Situaciones especiales	26
8.1	Bacteriuria asintomática	26
8.2	La mujer embarazada	26
8.3	La mujer diabética	27
9	Educación sanitaria	28
9.1	Pautas a seguir por la paciente	28
9.2	Instrucciones para la recogida de orina	28
10	Bibliografía	29

1. Introducción

1.1. Justificación

Las infecciones del tracto urinario (**ITUs**) y más concretamente de las vías bajas no complicadas (**cistitis**) constituyen, después de las respiratorias, el segundo grupo en importancia de infecciones extrahospitalarias, y son una causa frecuente de consulta en atención primaria (**AP**)¹. Sus características, habitualmente leves y asociadas a la no presencia de complicaciones, han ocasionado que la toma de decisiones terapéuticas sea generalmente empírica^{2,3}. Por esta razón es de gran importancia el conocimiento que tengamos sobre las causas que predisponen o generan dichas cistitis y los gérmenes relacionados, así como sobre las resistencias de los gérmenes aislados más frecuentemente^{4,5}. Se sabe que existe variabilidad en el grado de resistencia a los antibióticos entre las distintas comunidades autónomas españolas e incluso dentro

de estas mismas zonas geográficas^{4,6}. Por ello, es importante realizar un tratamiento antibiótico adecuado para evitar la aparición de estas resistencias bacterianas responsables de fracasos terapéuticos, basado en el conocimiento de los gérmenes más frecuentemente asociados a las ITUs bajas no complicadas y la sensibilidad que estos presentan a los antibióticos más utilizados para su tratamiento en la comunidad^{2,3,4}. De esta manera se podrá recomendar el tratamiento empírico más adecuado para el conjunto de España^{4,6}, así como proponer y homogeneizar un uso racional de los antibióticos basado en la evidencia científica. De todo ello surge la necesidad de crear un documento que facilite el abordaje de las ITUs bajas no complicadas en la mujer en la práctica asistencial diaria, de forma que se unifique la pauta de actuación de los diferentes especialistas que tratan estas infecciones en la mujer.

1.2. Objetivos de la Guía

TABLA 1: Objetivos de la guía de práctica clínica (GPC) de infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer	
1	Unificar criterios, a nivel nacional, en las recomendaciones terapéuticas de las infecciones urinarias no complicadas de las vías bajas en la mujer.
2	Disponer de una guía de tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas de las vías bajas en la mujer, avalada por distintas sociedades médicas y que pueda ser asumida por las diferentes Comunidades Autónomas.
3	Contribuir a reducir la variabilidad de la práctica clínica en una patología tan extendida y con afectación tan amplia de pacientes de diversas edades.
4	Proporcionar elementos de concienciación para que los tratamientos se realicen de la forma más adecuada posible por parte de los profesionales y de las pacientes.
5	Contribuir al uso adecuado y seguro de los antibióticos, y consecuentemente al uso eficiente de los mismos, evitando tratamientos incorrectos y la aparición de resistencias innecesarias.
6	Establecer claramente los criterios de derivación de estas pacientes al urólogo, al ginecólogo o a la atención especializada

1.3 Usuarios diana

Todo profesional médico que diagnostique y/o trate cistitis de la mujer: urólogos, médicos de familia y ginecólogos, así como médicos de urgencias y especialistas en enfermedades infecciosas.

1.4 Pacientes diana

1.4.1 Criterios de inclusión

El paciente diana es toda mujer afecta de cistitis no

complicada, definida como aquella infección urinaria que ocurre en personas que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin historia reciente de instrumentación (sondaje, uretrocistoscopia) y cuyos síntomas se presentan confinados en la vejiga. Las pacientes diana presentan una edad comprendida entre los 16 años y sin límite de edad máxima. Esta decisión está basada en la edad de inicio de las relaciones sexuales entre los jóvenes españoles⁷. No obstante, también se incluirán las pacientes de 14 y 15 años que sean sexualmente activas.

1.4.2 Criterios de exclusión

Se excluyen como población diana de esta GPC a aquellas mujeres cuya situación clínica supone un riesgo importante de complicación o hace más difícil su manejo terapéutico, en base a la presencia de una o varias de las siguientes circunstancias:

- Presencia de catéteres permanentes
- Obstrucción urinaria
- Vejiga neurógena
- Reflujo vesicoureteral
- Anomalia anatómica del tracto genito-urinario
- Manipulación urológica reciente
- Insuficiencia renal crónica
- Inmunodepresión

- Litiasis renal
- Antecedentes de infección por gérmenes multiresistentes
- Trasplante
- Neoplasias avanzadas

Esta GPC tiene como paciente objetivo la mujer mayor de 16 años (14 si es sexualmente activa) con cistitis no complicada, que presenta un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, y que presenta una sintomatología confinada en la vejiga.

2. Metodología

2.1. Equipo de desarrollo de la guía (EDG)

2.1.1 Coordinadores y co-autores de la guía

Dr. Juan Palou Redorta. Jefe Clínico. Servicio de Urología. *Fundació Puigvert*. Barcelona. Miembro de la Junta de la *European Society for Infections in Urology*. Profesor asociado de urología. Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. Félix Millán Rodríguez. Jefe Clínico. Servicio de Urología. *Fundació Puigvert*. Barcelona. Master en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Barcelona.

2.1.2 Co-autores

Dr. Francisco José Brenes Bermúdez. Médico de familia ABS Llefià. Badalona. Coordinador del Grupo de Trabajo del Enfermo Urológico de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria – *Semergen*. Tutor en la especialidad de Medicina de Familia. Unidad Docente Barcelonés Nord i Maresme.

Dr. Joan Costa i Pages. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica. *Hospital Universitario Germans Trias i Pujol*. Badalona. Profesor titular de farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona.

2.1.3 Colaboración de expertos

Dr. Carlos Pigrau Serrallach. Jefe Clínico de Enfermedades Infecciosas. *Hospital Vall d'Hebrón*. Barcelona. Profesor Titular de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

2.1.4 Project Management

Lluís Triquell. Socio Director Bioindustrias y Farmacia. Antares Consulting

América R. Arias Antón. Consultora Bioindustrias y Farmacia. Antares Consulting.

2.1.5 Documentalista

Esther Novell. Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad de Barcelona. Master en Salud Pública por la Universidad de Barcelona. Universidad Pompeu Fabra. Master en Economía de la Salud y Gestión Sanitaria. Universidad de Barcelona.

2.1.6 Colaboradores

Noemí Pérez León. Médico de Familia. ABS Llefià. Badalona.

Montserrat Pimienta Escrihuela. Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria ABS Llefià. Badalona.

2.2. Declaración de conflicto de intereses

Esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Laboratorios Zambon. Los patrocinadores no han influido en su elaboración. Todos los coordinadores y co-autores de esta GPC han declarado la ausencia de conflictos de intereses. Los doctores Juan Palou y Félix Millán han participado en una Mesa Redonda de Infecciones Urinarias en el Congreso Nacional de Urología de 2006 patrocinada por Zambon.

2.3. Revisión de la literatura

2.3.1 Fuentes consultadas

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se contó con la colaboración de una documentalista independiente, quien realizó una búsqueda sistemática en diversas fuentes, según una estrategia diseñada previamente para la realización de la revisión sistemática.

En una primera etapa las búsquedas fueron restringidas a revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Los criterios de inclusión fueron paciente mujer con cistitis no complicada, y los términos de búsqueda utilizados fueron “urinary tract infections”, “lower urinary tract infections” y “practice guidelines”, seleccionados del diccionario de terminología MeSH. La primera edición se efectuó con la búsqueda en la base de datos MEDLINE por el término “urinary tract infections” se recuperaron 30880 citas, y por “practice guidelines” se recuperaron 32149 citas. De la combinación de ambos términos mediante el operador booleano “and” se obtuvieron 145 citas.

Se seleccionaron los recursos de Internet específicos o conocidos de búsqueda de guías de práctica clínica: *Nacional Guideline Clearinghouse*

CMA Infobase
Nelh Guidelines Finder
GAC Guidelines
Guía Salud
Fisterra
New Zealand Guidelines
Scottish Clinical Guidelines

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica publicadas por sociedades científicas e instituciones, además de acceder a bases de datos de uso restringido (MD Consult) y fuentes de datos secundarias (TRIP). Se utilizó también la base de datos de revisiones sistemáticas de la Cochrane.

TABLA 2: Fuentes consultadas más destacadas	
AHQR Agency for Health Research and Quality	www.ahrq.gov
Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)	www.agreecollaboration.org
Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas	www.cochrane.org
CMA Infobase	www.cma.ca
Directorio de guías clínicas en español – FISTERRA	www.fisterra.com
GuíaSalud	www.guiasalud.es
Guidelines Advisory Committee-(GAC) Guidelines	gacguidelines.ca
Instituto Nacional de Estadística (España)	www.ine.es
MD Consult	www.show.scot.nhs.uk/index.aspx
Medline – PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
National Guideline Clearinghouse	www.guidelines.gov
NeLH Guidelines Finder	www.library.nhs.uk
New Zealand Guidelines Group	www.nzgg.org.nz
PRODIGY Knowledge – NHS Clinical Knowledge Summaries	cks.library.nhs.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk
TRIP Database	www.tripdatabase.com
Otras	Consultar bibliografía

Se hizo una revisión manual de las publicaciones seleccionadas y se consultaron dirigidamente las citas bibliográficas del apartado de bibliografía que parecieron relevantes entre los referenciados en las publicaciones revisadas. La selección de artículos y materiales a incluir fue realizada por dos personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos que se fueron obteniendo durante el desarrollo de esta GPC.

Así mismo, se contó con la colaboración de una segunda documentalista que procedió a recuperar, en una segunda fase, aquellos artículos y documentos relevantes para el desarrollo de los diferentes apartados de esta GPC.

Para la actualización 2008 de esta Guía se ha seguido la misma metodología y se ha hecho una revisión manual de las últimas publicaciones aparecidas en

este campo desde la elaboración de la primera edición de la Guía.

2.4 Desarrollo del contenido

Para el desarrollo de la primera edición cada uno de los miembros del EDG participó en el diseño de la estructura de ésta así como en el desarrollo del contenido. Se realizaron reuniones entre cada uno de los miembros del EDG y el *Project Management*, además de cuatro reuniones de todo el EDG, en las cuales se discutieron los puntos clave y se consensuaron los planteamientos presentados en la guía.

La visión de la paciente fue tenida en cuenta mediante la incorporación al EDG de un miembro que cumplía las características definidas para las pacientes diana. El primer borrador de la guía se envió a diversos expertos que lo revisaron, discutieron con el EDG y aportaron sus puntos de vista, los cuales se tuvieron en cuenta a la hora de redactar la versión definitiva. Se realizó un taller de trabajo de un día de duración, al cual fueron invitados todos los servicios regionales de salud, de los cuales participaron: Osakidetza (Euskadi) Su participación en el taller consistió en asesoramiento metodológico. , Servicio Galego de Saúde (SERGAS - Galicia), Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM - Castilla la Mancha), Agencia Valenciana de Salud (AVS - Generalitat Valenciana), Sanidad Castilla y León (SACYL - Castilla y León), Servicio Extremeño de Salud (SES - Extremadura), Servicio Murciano de Salud (SMS - Murcia). Igualmente, se invitó a diversas sociedades científicas cuya actividad y área de trabajo pudiera estar relacionada con el tema central de esta guía, de las cuales participaron las siguientes: SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), SEQ (Sociedad Española de Quimioterapia), SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), SEMG (Sociedad Española de Medicina General), SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria), SEGG (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología), SEIP (Sociedad Española de Infectología Pediátrica) así como representantes de las divisiones regionales de la AEU (Asociación Española de Urología).

En este taller se estudió el primer borrador de la GPC, realizando cada asistente diversas aportaciones al texto, las cuales fueron tenidas en cuenta parcial o totalmente en la versión definitiva de la primera edición de esta guía. En la presente actualización de la guía el equipo de coordinadores, coautores y expertos ha revisado la evidencia científica existente desde la edición anterior incorporándola a la misma.

Niveles de evidencia y grado de las recomendaciones Revisando la documentación existente en España, se detectó una gran diferencia a la hora de evaluar y clasificar la evidencia, encontrándose múltiples formas de interpretar los grados de evidencia: en el Servicio Vasco de Salud - Osakidetza se utiliza la clasificación SIGN, en el *Institut Català de la Salut* la clasificación de la *Agency of Healthcare Research and Quality* (AHQR), en otros la clasificación del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford, etc. Aunque se está trabajando para desarrollar un sistema homogéneo para la gradación de la evidencia (el sistema GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) éste no está validado al cierre de esta GPC, por lo que finalmente se decidió utilizar la clasificación de la AHQR, utilizada por la Asociación Europea de Urología para el desarrollo de su guía *The management of urinary and male genital tract infections*.

Esta clasificación se resume en las siguientes tablas:

TABLA 3: Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

TABLA 4: Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

2.5 Procedimiento de difusión y actualización de la guía

En la primera edición de la Guía el fin de alcanzar el máximo grado de cumplimiento de los objetivos de esta GPC, así como contribuir a alcanzar las mayores cotas de calidad en la práctica asistencial en torno a las infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer, su difusión se acompañó de diversos talleres urológicos a lo largo de la geografía española, con el objetivo de facilitar el acceso a este documento por parte de los profesionales sanitarios implicados. La participación de miembros de los servicios regionales de salud en los talleres desarrollados en torno a esta guía (ya fuera relacionada con el asesoramiento metodológico como en relación a los contenidos) permitió al equipo de desarrollo tener en cuenta las posibles barreras organizativas potenciales que la aplicación de las recomendaciones de esta guía podía presentar, lo cual ha sido valorado a la hora de determinar las formas de implantación y difusión de esta guía.

La primera edición de esta GPC sobre infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer, fue consensuada en febrero de 2007. En abril del mismo año fue editada e incluida en Guía Salud (www.guiasalud.es).

Esta nueva actualización ha sido efectuada en Octubre 2008. Su próxima revisión se prevé a finales del 2010 o con anterioridad si existiera alguna nueva evidencia científica relevante. Cualquier modificación durante este periodo de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico consultable en las páginas Web de las sociedades médicas que han colaborado en el consenso de la Guía.

3. Infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer

3.1. Definiciones

A la hora de desarrollar esta guía, se han utilizado diversos conceptos teniendo en cuenta las siguientes definiciones:

TABLA 5: Conceptos y definiciones		
	Hallazgo microbiológico	Sintomatología asociada
Bacteriuria Asintomática	1. Aislamiento de $\geq 10^5$ UFC/ml de la misma cepa de bacteria en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción (chorro medio) en ausencia de síntomas 2. Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/ml de bacteria en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica estéril en ausencia de síntomas	Ausencia de síntomas
Cistitis Aguda	1. Aislamiento de $\geq 10^3$ UFC/ml de bacteria en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio) 2. Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/ml de bacteria en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica	- Escozor miccional - Urgencia miccional - Polaquiuria - Dolor suprapúbico - Tenesmo Ausencia de fiebre o dolor lumbar o en el flanco sugestivos de pielonefritis
Síndrome Uretral Agudo	Ausencia de bacteriuria significativa	Presencia de escozor, polaquiuria y urgencia en ausencia de bacteriuria significativa
Características principales		
Infección Urinaria Complicada	Aquella en la que coexisten una o varias de las siguientes circunstancias: - Presencia de catéter urinario o cateterismo intermitente. - Obstrucción urinaria - Vejiga neurógena - Reflujo vésicoureteral - Anomalía anatómica del tracto genito-urinario - Infección urinaria postoperatoria o después de manipulación urológica - Insuficiencia renal crónica - Inmunosupresión - Litiasis - Gérmenes multirresistentes: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Klebsiella multiresistente</i>	
Cistitis Recurrente	Tres episodios de cistitis aguda en los últimos doce meses o dos episodios en los últimos seis meses	
Cistitis Recidivante	Infección por la misma cepa de la misma bacteria antes de 2 semanas tras acabar el tratamiento antibiótico. <i>Sugiere fallo del tratamiento.</i>	

UCF: Unidades Formadoras de Colonias

3.2 Etiopatogenia

Las ITUs bajas no complicadas comunitarias están causadas por un escaso número de especies bacterianas y más del 95% de ellas son producidas por una sola especie (infección monomicrobiana)^{4,6,8-10}. La mayoría de episodios están producidos por microorganismos aerobios gramnegativos provenientes del colon, al ser las enterobacterias de la flora fecal las que colonizan la zona urogenital. Una minoría de episodios posee una etiología exógena,

es decir, están producidos por microorganismos ambientales con frecuencia introducidos en las vías urinarias durante su manipulación. En la siguiente tabla se observan las especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia en urocultivos de pacientes con infección urinaria extrahospitalaria, procedentes de diferentes comunidades autónomas en dos estudios españoles, así como los obtenidos en un estudio europeo y en un estudio internacional realizado en mujeres españolas con ITU no complicada^{4,6,9,10}.

Tabla 6: Especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia						
Especie o género	Andreu y cols ^a (2004) [*]	Andreu y cols ^a (2006) [*]	ARESC ^a (2006) [*]		Estudio Europeo ¹⁰ (2003) [*] 18-50 años	Estudio europeo ¹⁰ (2003) [*] 51-65 años
	%	%	España	Global	%	%
Gram -						
<i>Escherichia coli</i>	69,7	70,8	79,2	76,7	77,7	75,3
<i>Proteus mirabilis</i>	15,9	6,4	4,3	3,4	5,2	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,8	6,8	2,3	3,5	--	--
<i>Enterobacter spp.</i>	--	1,8	4,4	1,1	2,8	4
Gram +						
<i>Enterococcus spp.</i>	5,9	5,5	--	4,1	--	--
<i>Streptococcus agalactiae</i>	--	2,5	1,8	--	--	--
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2,5	1,1	4,4	3,6	4,6	1,2

(*) Año de finalización del estudio

En la mujer joven sin factores de riesgo las cistitis agudas están producidas casi exclusivamente por *Escherichia coli* (70-80% de los casos); seguida por *Proteus mirabilis* (4-6%) en la mujer joven sexualmente activa.

En relación a la patogenia, en una primera fase las enterobacterias colonizan el introito vaginal y la región periuretral. Desde estas localizaciones un pequeño número de bacterias asciende hasta la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y parénquima renal. En circunstancias normales estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina, y en menor medida por la presencia de Inmunoglobulina A (IgA) secretora y los escasos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical¹¹.

Si dichas bacterias no son eliminadas, se inicia una **colonización** (adhesión del microorganismo al urotelio, reproducción de éste y eliminación por orina) o una **infección** (implica lesión del epitelio vesical) dependiendo del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (en esta circunstancia se considerará como **ITU complicada**).

Si no se produce una lesión inflamatoria de la mucosa vesical, la colonización se considera asintomática, produciéndose una bacteriuria asintomática¹¹. Cuando

el microorganismo adherido al epitelio produce un daño tisular, que se traduce en la aparición de sintomatología clínica de tipo inflamatorio-dolorosa, se genera la cistitis (infección sintomática).

No todas las cepas de *E. coli*, el microorganismo mejor estudiado, poseen la misma capacidad para infectar el aparato urinario. Sólo las cepas con determinado grado de virulencia son capaces de producir una infección en pacientes con el aparato urinario intacto⁸. Entre los principales factores de virulencia de la *E. coli*, destacan¹¹:

- la presencia de adhesinas que permiten su adhesión al urotelio.
- la capacidad de estructurarse en biopelículas.
- la liberación de toxinas (hemolisinas, factor citotóxico necrotizante).
- las invasinas u otros elementos como las islas de patogenicidad (genes responsables de los factores de virulencia que se encuentran agrupados en fragmentos de DNA muy particulares denominados "islas de patogenicidad").

Una cepa de *E. coli* es tanto más virulenta cuantos más factores de virulencia concurren en ella.

En la mujer joven sin factores de riesgo las cistitis agudas están producidas casi exclusivamente por *Escherichia coli* (70-80% de los casos) y el mayor factor de riesgo es el coito^{6,8}.

Varios factores incrementan el riesgo de infección en la mujer premenopáusica^{1,8,11}:

- el grado de actividad sexual (el mayor factor de riesgo es haber mantenido relaciones sexuales recientes)
- el uso de espermicidas
- retardo en la micción poscoital
- historia de ITU reciente
- factores genéticos asociados a la expresión de grupos sanguíneos no secretores

Estudios moleculares han demostrado que la mayor parte de las recurrencias detectadas en mujeres jóvenes están producidas por la misma cepa de *E. coli*. La incógnita es saber dónde se acantonan estas cepas de *E. coli* entre episodios. En estudios experimentales se ha observado que las bacterias uropatógenas invaden las células superficiales de la vejiga y crean **biofilms** o **pods**. Estas estructuras contendrían bacterias bañadas en una matriz rica en polisacáridos rodeadas por una envoltura de uroplactina. Estos pods podrían constituir un nuevo reservorio para los microorganismos productores de las infecciones urinarias recurrentes^{11,12}.

3.3 Epidemiología

Las infecciones del tracto urinario representan el segundo proceso infeccioso de mayor incidencia^{1,14,16}, siendo las infecciones bacterianas más frecuentes en atención primaria. Las cistitis representan el 90% de las ITUs en la mujer^{18,19}.

La cistitis aguda se presenta fundamentalmente en **mujeres** sin enfermedades de base y sin anomalías funcionales o estructurales^{1,8}. Estas infecciones presentan una alta incidencia en las mujeres, una gran proporción de las cuales habrá presentado un episodio de cistitis antes de los 40 años¹³. Entre el 50 y 60% de las mujeres premenopáusicas tendrá al menos un episodio de ITU en su vida^{14,15,16}. De estas el 90%, será una cistitis.

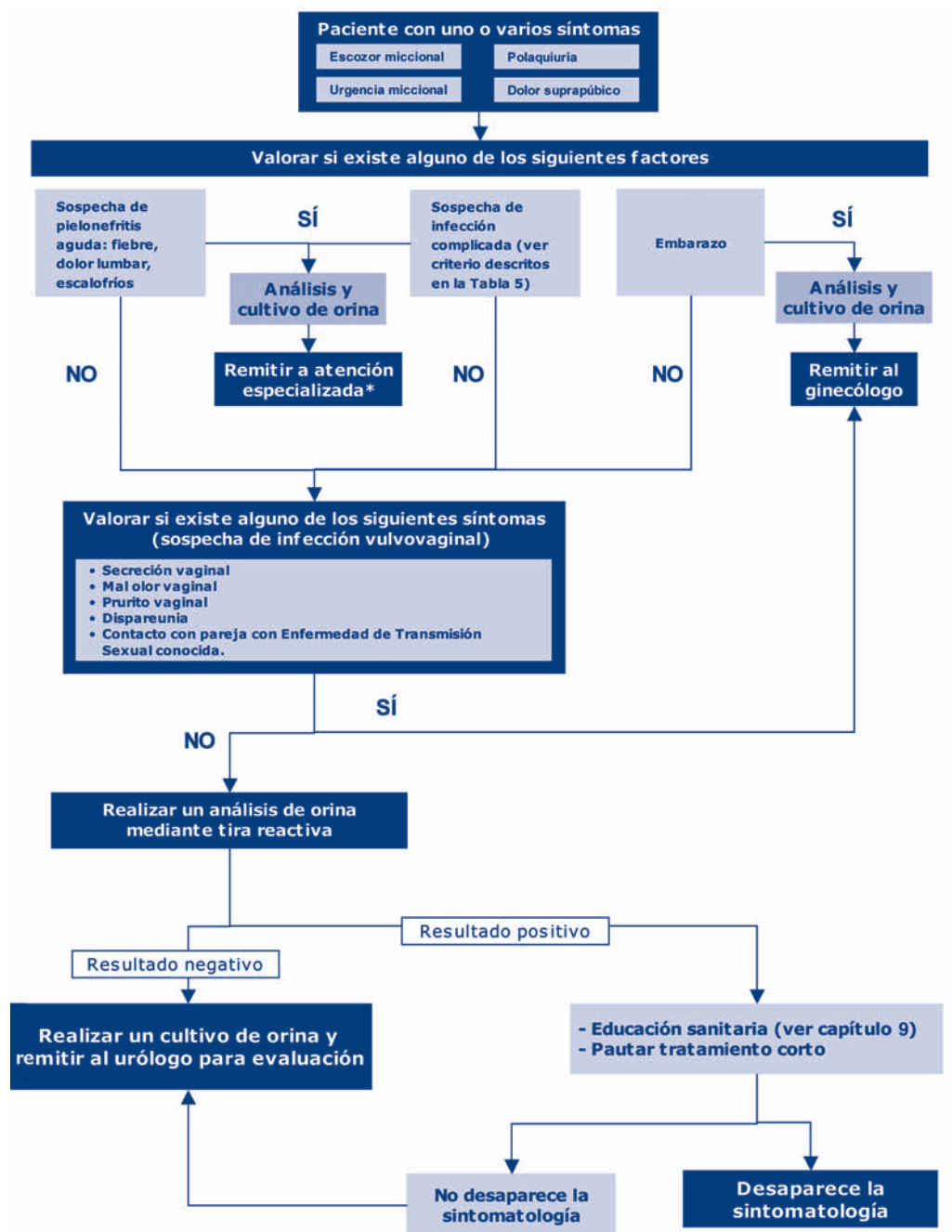
El **pico de incidencia** de infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en mujeres se observa entre **los 18 y los 39 años** (coincidiendo con la edad de máxima actividad sexual en la mujer)¹⁷.

Es difícil determinar en nuestro país la incidencia de la ITU adquirida en la comunidad. Todavía se hace más difícil de estimar el número de infecciones urinarias en mujeres postmenopáusicas. Se calcula que a los 70 años un 15% de mujeres presenta bacteriuria asintomática, cifra que aumenta al 30-40% en ancianas hospitalizadas o ingresadas en instituciones geriátricas y prácticamente al 100% en portadoras de sonda urinaria permanente.

El riesgo de recurrencia en los seis meses siguientes es mayor en las infecciones por *Escherichia coli*⁷. Un estudio realizado en mujeres de entre 17 y 82 años de edad con cistitis por *E. coli*, mostró que el 44% tuvo al menos una recurrencia en el año siguiente¹⁸.

4. Criterios diagnósticos

4.1. Árbol de decisión



4.2. Anamnesis

Muchos de los siguientes puntos son a la vez recomendaciones y parte de una correcta anamnesis ante pacientes con infecciones no complicadas del tracto urinario bajo, siendo esta anamnesis de obligada realización en caso de existir recurrencia.

TABLA 7: Anamnesis	
Hábitos generales	¿Qué ingesta de líquidos realiza habitualmente al día? ¿Cada cuánto va usted a orinar? Si tras la micción se limpia con un papel o toallita, ¿en qué dirección lo hace? ¿de adelante hacia atrás? ¿de atrás hacia delante? ¿Orina usted tras las relaciones sexuales?
Foco vaginal	¿Las infecciones suelen aparecer tras las relaciones sexuales? En las relaciones sexuales, ¿siente dolor durante la penetración?, ¿nota usted sequedad vaginal?
Sospecha de reflujo o alteraciones anatómicas	¿Tuvo usted infecciones urinarias en la infancia? ¿Durante o al final de la micción nota usted dolor en el flanco o la zona lumbar?
Sospecha de problemas de vaciado o de vejiga neurógena	¿Ha de hacer fuerza o apretarse el abdomen para comenzar a orinar? ¿Tiene dificultad para comenzar a orinar? ¿Nota usted un chorro fino? ¿una disminución de la potencia del mismo? Tras acabar de orinar ¿tiene la sensación de no quedarse satisfecho? ¿le parece que le quede aún orina por salir?

La presencia de hematuria y las características organolépticas de la orina no aportan información sobre la gravedad, la causa o el pronóstico de la infección urinaria, por lo que no se han especificado en esta tabla, aunque son aspectos básicos de la anamnesis en una paciente con sintomatología miccional.

4.3. Criterios de valoración para la derivación a atención especializada

TABLA 8: Criterios de valoración para la derivación	
1	Se remitirán los casos de cistitis recurrente, cistitis recidivante, infección urinaria complicada, síndrome uretral agudo (ver Tabla 5).
2	En una gestante sin bacteriuria asintomática previa, debe remitirse al ginecólogo si hay cistitis agudas no resuelta.
3	Se remitirán aquellos casos catalogados de cistitis aguda en los que la tira reactiva sea positiva y tras aplicar el tratamiento no desaparezca la sintomatología. En aquellos casos con sintomatología de cistitis aguda con tira reactiva negativa ha de realizarse un cultivo de orina. Si éste es positivo se pautará tratamiento antibiótico pero si el cultivo es negativo y persiste la sintomatología se remitirá la paciente a atención especializada.

5. Tratamiento

5.1. Introducción

Las decisiones terapéuticas en este ámbito deben estar guiadas por el conocimiento del perfil de susceptibilidad de los uropatógenos que dan lugar a las infecciones urinarias en la comunidad frente a los antiinfecciosos.

El patrón de resistencia de las cepas de *E. coli* que causan infecciones urinarias no complicadas puede variar ampliamente entre regiones geográficas de un mismo país o de países distintos, por lo que es inadecuado dar recomendaciones generalizadas. Además, en nuestro país las tasas de resistencias son en ocasiones superiores a las de otros países nórdicos de la comunidad europea ^{9,10} (IIb). También debe tenerse en cuenta que los datos procedentes de antibiogramas pueden sobreestimar las resistencias entre patógenos que causan infecciones urinarias y pueden confundir a los clínicos sobre la prevalencia de las resistencias a nivel local.¹⁹

Una amplia variedad de tratamientos antimicrobianos que comprenden distintos fármacos, dosis, pautas y duraciones han sido utilizados para tratar estos tipos de infecciones. Sólo unos pocos de estos tratamientos se han comparado de forma directa en estudios adecuadamente diseñados.

TABLA 9: Antiinfecciosos considerados			
Fosfomicina trometamol		Trimetoprim (TMP)	
Nitrofurantoína		Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	β-lactámicos	Amoxicilina o Ampicilina
			Amoxicilina- ácido clavulánico
	Levofloxacino		Cefadroxil
	Norfloxacino		Cefixima
			Cefuroxima axetilo
	Ofloxacino		Cefpodoxima proxetilo
			Ceftibuteno

Clásicamente los regimenes de tratamiento han ido disminuyendo su duración, pasando de regimenes de cobertura antibiótica de 7 días a 3 días y a un día. Lo que se ha pretendido con la disminución de los días de tratamiento es mejorar el cumplimiento, reducir costes y disminuir la frecuencia de las reacciones adversas. Sin embargo, cuando se evalúan las ventajas potenciales de sus costes se debe considerar el gasto adicional potencial que puede representar el fallo del tratamiento o la aparición de recurrencias.

Los aspectos psicológicos del la dosis única (los síntomas pueden no desaparecer en 2 o 3 días y la

paciente puede tener dudas durante este tiempo sobre la “insuficiencia” del tratamiento que ha recibido), pueden contrarrestarse con una correcta información sobre la eliminación y efectos prolongados del fármaco.

En la mujer postmenopáusica las pautas cortas para el tratamiento de la cistitis no complicada no están tan bien documentadas.²⁰

Las pautas en las que el nivel de antibiótico se mantiene durante 3 días han demostrado ser igual de efectivas que las pautas clásicas de 7 días, siendo preferibles debido a su mejor cumplimiento, por sus costes más reducidos y una frecuencia más baja de reacciones adversas. Sin embargo, el tratamiento en el que el nivel de antibiótico se mantiene solo 24 horas ha demostrado ser menos efectivo que el mismo antibiótico utilizado de forma más prolongada (IIa).

En este sentido, un comité de la IDSA hizo una revisión sistemática de la literatura médica en lengua inglesa desde 1997 y desarrolló las directrices para el tratamiento antiinfeccioso, a partir del cual desarrollar guías basadas en la evidencia para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en la mujer. Recientemente la *European Association of Urology*²¹ ha utilizado esta base de datos y publicaciones más

recientes para la redacción de sus últimas recomendaciones sobre tratamiento antiinfeccioso.

TABLA 10: Pautas recomendadas por la European Association of Urology ²¹		
Fármaco	Dosis	Duración
Cefpodoxima proxetilo	100 mg/12 horas	3 días
Ciprofloxacino*	250 mg/12 horas	3 días
Fosfomicina trometamol	3.000 mg/dosis única	1 día
Levofloxacino*	250 mg/dosis única diaria	3 días
Nitrofurantoína	50-100 mg/8 horas	5-7 días
Norfloxacino*	400 mg/12 horas	3 días
Ofloxacino*	200 mg/12 horas	3 días
Trimetoprim*	200 mg/12 horas	5-7 días
Trimetoprim-Sulfametoxazol*	160/800 mg/12 horas	3 días

(*) Las tasas de resistencias a *E. coli* pueden variar considerablemente

5.2 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas

En la tabla 6 (ver apartado 3.2) pueden observarse las especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia en 2 estudios realizados en España con urocultivos de pacientes con infección urinaria extrahospitalaria procedentes de 9 comunidades autónomas (estudios efectuados los años 2004 y 2006^{4,6}), en un estudio europeo y en otro internacional en mujeres con ITU no complicada ^{9,10}, así como los datos obtenidos en otro estudio español relativamente reciente²². Cabe destacar que en el primer estudio europeo¹⁰ las infecciones por *P. mirabilis* fueron significativamente más frecuentes en mujeres mayores de 50 años (probablemente relacionado con una mayor frecuencia de infección complicada), y las causadas por *S. saprophyticus*, más frecuentes en mujeres de menos de 50 años. En la Tabla 11 se presentan los datos relativos a la sensibilidad antibiótica de dichos estudios.

Según el último estudio español (realizado en 2006)⁶, la sensibilidad de *E.coli* fue del 98,3% para fosfomicina trometamol. Así mismo prácticamente todos los aislados fueron sensibles a la cefixima (93,1%) y nitrofurantoina (96,2%). La sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefuroxima se situó en el 91,9% y el 91,1% respectivamente, aunque con mayor variabilidad entre distintas regiones (amoxicilina-ácido clavulánico varió entre 81,7% y 97,0% y la cefuroxima entre el 78,6% y el 98,5%). Se observaron bajos niveles de sensibilidad

de *E. coli* a ácido pipemídico (< 70%) y sobre todo a ampicilina (<40%). A nivel nacional el porcentaje de resistencias a ciprofloxacino superó el 23%. Otras publicaciones recientes muestran resultados similares^{23, 24}.

5.3 Recomendaciones terapéuticas

1. Como ya se apuntó en la introducción, en mujeres sanas adultas, no embarazadas, con cistitis aguda no complicada, el tratamiento con dosis únicas que mantengan niveles de antibiótico durante 24 horas (con algunas excepciones) es significativamente menos efectivo en erradicar la bacteriuria inicial que los tratamientos más largos estudiados como el TMP, TMP/SMX, norfloxacino, ciprofloxacino y los -lactámicos. Sin embargo, el TMP, TMP/SMX, norfloxacino y ciprofloxacino dados durante 3 días son tan efectivos como los mismos antimicrobianos utilizados en períodos más largos (7 días). Los tratamientos prolongados muestran una tasa más alta de reacciones adversas (Ib). Aunque no se ha verificado en ensayos clínicos controlados, la cistitis causada por *S. saprophyticus* puede responder mejor a duraciones más prolongadas del tratamiento, por ejemplo 7 días^{21,25} (IIIB).
2. La asociación **Trimetoprim-Sulfametoxazol** (TMP/SMX), también denominada cotrimoxazol, fue el fármaco más estudiado. El tratamiento considerado estándar es el tratamiento de 3 días con TMP/SMX (IaA). El TMP sólo fue equivalente al TMP/SMX en

TABLA 11: Porcentaje de aislados de <i>Escherichia coli</i> sensibles a los diferentes antibióticos procedentes de tres estudios españoles y dos estudios internacionales que incluían pacientes españolas								
Antibiótico	Andreu y cols* (2004)*	Gobernado y cols ²² (2004)*	Andreu y cols* (2006)*		Estudio Europeo ¹⁰ (2003)*		Estudio Internacional ARES ⁹ (2006)*	
	%	%	%	Intervalo por comunidades (%)	Global	España	Global	España
Ácido pipemídico	67,0	-	-	--	-	-	-	-
Ampicilina	41,3	47,6	39,3	63,2 – 27,9	70,2	46,1	45,1	35,3
Amoxicilina-ácido clavulánico	90,8	94,3	91,9	97,0 – 81,7	96,6	95,8	81,8	77,6
Cefuroxima	90,7	95,5	91,1	98,5 – 78,6	-	-	81,0	75,3
Cefixima	95,8	-	93,1	98,9 – 79,7	-	-	-	-
Ciprofloxacino	77,2	81,4	76,1	87,5 – 62,7	97,7	85,3	91,3	88,1
Cotrimoxazol	66,1	74,1	68,0	77,0 – 62,7	85,9	74,3	70,5	66,2
Fosfomicina trometamol	97,9	99,8	98,3	99,4 – 95,6	99,3	99,5	98,1	97,2
Nitrofurantoina	94,3	66,6	96,2	100 – 87,0	98,8	95,8	95,2	94,1

(*) Año de finalización del estudio

relación a la erradicación y a los efectos adversos. Un estudio con más de 10.000 mujeres alemanas reveló que los mejores resultados se obtuvieron con el trimetoprim prescrito durante 5-7 días que no durante 3 días²⁶ (IIaB)²⁵. Considerando los efectos adversos raros pero graves causados por las sulfamidas, el trimetoprim solo puede considerarse preferible al TMP/SMX (IIIC). El TMP o el TMP/SMX podrían ser considerados los fármacos preferidos para el tratamiento empírico, pero tan sólo 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 el otro^{27,28} (Ib). En los últimos estudios efectuados con pacientes españolas (se ha observado un aumento de la resistencia de *E. coli* a TMP/SMX (superiores al 20%)^{6,9}. Solamente en un estudio y en un área ha sido inferior al 20% (17'9%)²². El riesgo de que emerjan uropatógenos resistentes fue también más alto cuando se utilizó el TMP como fármaco de primera línea que cuando se utilizó pivmecillinam o ciprofloxacino (III), que presentaron el riesgo más bajo de los fármacos investigados²⁹.

3. Las **fluoroquinolonas** (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, y ofloxacino) son equivalentes al TMP/SMX cuando se administran en tratamientos cortos de 3 días (IbA). Un tratamiento de 3 días con levofloxacino, 250 mg una vez al día, fue igualmente eficaz a uno de 3 días con ofloxacino 200 mg dos veces al día, pero con el levofloxacino hubo una tendencia a presentar un menor número de reacciones adversas³⁰ (IbA).

Las fluoroquinolonas son más caras que el TMP y el TMP/SMX, y por tanto no se recomiendan como fármacos de primera línea en la terapéutica empírica excepto en zonas con tasa de uropatógenos resistentes a TMP > 10-20%. La preocupación por la aparición de resistencias a las fluoroquinolonas ha llevado a los prescriptores a dudar sobre la conveniencia del amplio uso que de ellas se hace para el tratamiento rutinario de las infecciones del tracto urinario, aunque no hay estudios publicados que demuestren que los tratamientos cortos resulten en la selección de flora resistente a las mismas³¹⁻³³ (III). En algunos países, sin embargo, la resistencia del *E. coli* a las quinolonas se ha incrementado más del 10%. En España se ha constatado altos índices de resistencias en algunas comunidades españolas^{4,6,22} y en relación con la edad éstas se incrementan en las personas mayores^{4,6,22,34}. En esta situación, se deben considerar fármacos orales alternativos para la terapia empírica. El tratamiento con estos agentes puede erradicar más del 90% de las bacteriurias. No obstante, existe algún estudio en

el que las tasas de recurrencia con los tratamientos de 3 días fueron mayores que con los tratamientos de 7 días de duración^{35,36}.

4. En general, los **B-lactámicos** como grupo son menos efectivos que los fármacos antes mencionados (III). Las cefalosporinas orales de primera y segunda generación no se recomiendan como antibacterianos de primera línea para tratamientos de tres días de infecciones urinarias no complicadas³⁷⁻⁴⁰ (IbA). Sin embargo, entre las cefalosporinas orales de 3ª generación, un tratamiento de 3 días con cefpodoxima proxetilo (200 mg dos veces al día) fue tan seguro y efectivo como el de TMP/SMX en 133 pacientes evaluables⁴¹ (IbA). Contrariamente, un estudio más reciente en el que participaron 370 mujeres demostró que un tratamiento de 3 días de amoxicilina-ácido clavulánico (500 mg/125 mg dos veces al día) no fue tan efectivo como un tratamiento de 3 días con ciprofloxacino (250 mg dos veces al día) incluso en mujeres infectadas con cepas susceptibles⁴² (Ib). Esta diferencia puede deberse, no sólo a una pauta posológica insuficiente, sino también a la inferior capacidad de la amoxicilina-ácido clavulánico para erradicar la *E. coli* vaginal, permitiendo una reinfección precoz. En general, para amoxicilina-ácido clavulánico se recomiendan pautas de 5-7 días.

5. La **fosfomicina trometamol** es un fármaco que aunque se administre en dosis única, proporciona niveles antibióticos durante tres días. Se evaluó en dosis única (3 g) por un metaanálisis que constaba de 15 ensayos comparativos en 2048 pacientes⁴³ (IaA), en los cuales se identificó la erradicación bacteriológica a corto plazo en 1540 pacientes con infección urinaria confirmada, consiguiéndose con fosfomicina trometamol en 85,6% de los casos en comparación con el 86,7% conseguido con otros tratamientos (en unidos y otras pautas de 3-7 días)⁴³. En los pacientes que completaron el seguimiento a largo plazo, la tasa global de erradicación con fosfomicina trometamol (84,6%) fue significativamente más elevada que con los otros tratamientos (79,6%). En un ensayo posterior²⁷ (IbA), en 547 mujeres, se compararon dosis únicas de fosfomicina trometamol y pautas de tratamiento de 5 días de trimetoprim (200 mg dos veces al día) se demostró tasas de curación microbiológica equivalentes (83% para ambos fármacos). Por otro lado, el *S. saprophyticus* (que representa el 1,1-4,6% de casos – tabla 6-) es resistente a este fármaco⁴.

Por lo que se refiere a la seguridad, en el metaanálisis, la dosis única y las pautas de 3-7 días fueron equivalentes por lo que respecta al número de reacciones adversas. La fosfomicina trometamol se

ha utilizado ampliamente en varios países europeos en dosis única para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas desde 1988, las tasas de resistencias a *E. coli* se han mantenido muy bajas sin la aparición de resistencias cruzadas^{9,10,43-47}(IIb).

6. La **nitrofurantoína** (50-100 mg cuatro veces al día) no se puede considerar un fármaco útil para el tratamiento a corto plazo (hasta 3 días) de la cistitis aguda no complicada. Se recomienda un tratamiento de 5 a 7 días en esta indicación^{26,32,48} (IIaB). A pesar de la utilización clínica de la nitrofurantoína durante muchos años, las tasas de resistencia para *E. coli* y *S. saprophyticus* es todavía baja en Europa¹⁰ (IIb), aunque en algunas áreas se han observado aumentos del doble en la tasa de resistencias en los últimos 10 años⁴⁹. La nitrofurantoína no es, sin embargo, activa frente a *P. Mirabilis* y *Klebsiella* spp., el segundo y tercer uropatógenos Gram-negativos aislados más frecuentemente¹⁰ (IIb). Existe también cierta preocupación acerca de su seguridad, especialmente los síndromes pulmonares agudo y crónico, que son habituales en los ancianos^{50,51}. Estas reacciones adversas graves, sin embargo no se han observado cuando la nitrofurantoína se ha utilizado a largo plazo y dosis bajas en la profilaxis de las infecciones urinarias en niñas y mujeres (III).

5.4 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones, coste, indicaciones y pautas posológicas aceptadas

Para la selección de la mejor opción terapéutica se deberá considerar de forma periódica la disponibilidad de los antibióticos a utilizar, su posología, su presentación más idónea, su relación beneficio/riesgo, la opinión de la paciente y de manera especial cuál es la realidad del ecosistema bacteriano y la presencia o no de resistencias que condicionen las oportunas elecciones para establecer criterios de priorización en las recomendaciones de uso.

Coste teórico: El coste teórico es el coste del número de formas farmacéuticas necesarias para cubrir la dosis y duración del tratamiento.

Coste real: Es el coste de la forma de presentación del fármaco en el mercado para completar los días de tratamiento prescritos. Se presentan precio medio en euros y rango de precios entre las distintas presentaciones existentes.

Tabla 13. Presentaciones, costes y pautas de los fármacos existentes en España (2008)					
Fármaco	Presentación más idónea (B,C)	Dosis y Duración tratamiento	% sensibilidad a <i>E. coli</i>	Coste real (€)	Coste teórico (€)
Amoxicilina-Ácido clavulánico	500/125 mg-24 comprimidos	500 mg/8 horas/5 días	91,9	7,63	4,2
Cefpodoxima prodrótido	100 mg – 12 comprimidos	100 mg/12 horas/3 días	No datos	14,47	5,16
Cefixima	200 mg – 6 cápsulas	400 mg/24 horas/3 días	93,1	5,12 16,52	5,12
Cefuroxima	125 mg – 12 comprimidos	250 mg/12 horas/3 días	91,1	7,96	2,1
Ciprofloxacino	250 mg – 6 comprimidos	250 mg/12 horas/3 días	76,1	2,25	3,12
Fosfomicina trometamol	3000 mg – 1 sobre	3000 mg / dosis única	98,3	5,62	5,62
Levofloxacino	500 mg – 10 comprimidos	250 mg/24 horas/3 días	No datos	40,28	Presentación no adecuada
Nitrofurantoína	50 mg – 50 comprimidos	50-100 mg/8 horas/5-7 días	96,2	2,09	0,63-1,75
Norfloxacino	400 mg – 14 comprimidos	400 mg/12 horas/3 días	No datos	7,01	2,88
Ofloxacino	200 mg – 10 comprimidos	200 mg/12 horas/3 días	No datos	8,39	4,08
Sulfametoxazol-trimetoprim	400/80 mg – 20 comprimidos	400/80 mg/12 horas/3 días	68,0	2,03 3,12	0,60
Trimetoprim	160 mg – 16 cápsulas	200 mg/12 horas/5-7 días	No datos	1,80	Presentación no adecuada

Fuente de los costes: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2008. Orden SCO/3867/2007 del Ministerio de Sanidad.

1 No se contempla las pautas cortas en la ficha técnica del producto.

2 La presentación con dosificación e indicación adecuadas está pendiente de comercialización.

3 La presentación existente en nuestro país no permite administrar la dosis recomendada.

6. Opinión de las pacientes

6.1. Jurado Ciudadano

La Organización Mundial de la Salud y la Colaboración Agree^{52,53} aconsejan incorporar el punto de vista y las preferencias de los pacientes en la elaboración de las Guías de Práctica Clínica que les afecten, y así favorecer las tomas de decisiones en el ámbito de la salud.

Siguiendo estas recomendaciones se llevó a cabo con el aval de la AEU y de la SEGO el “Jurado Ciudadano en ITUs de la mujer”⁵⁴. La justificación de esta acción en estas infecciones es clara: las ITUs son una patología muy extendida en las mujeres ya que casi un 50% padece algún episodio en su vida y de éstas el 25-30% presentarán infecciones urinarias recurrentes; se está incrementando la resistencia a los antibióticos en España; existen diferencias entre Comunidades en el abordaje diagnóstico y terapéutico de las cistitis; estas infecciones causan importantes molestias físicas y psicológicas y además, existe un alto nivel de automedicación en este ámbito.

Los objetivos de esta iniciativa fueron

- Conocer la opinión de las pacientes para proporcionar información de utilidad a decisores sanitarios, médicos y farmacéuticos.
- Buscar soluciones consensuadas entre los médicos y las pacientes.
- Reducir los problemas derivados del uso inadecuado de antibióticos.
- Mejorar la educación de la mujer para que pueda prevenir la cistitis o reducir sus molestias.
- Mejorar la comunicación médico-paciente.
- Integrar las conclusiones de las mujeres en guías de práctica clínica.

6.1.1. Conclusiones del Jurado Ciudadano

Las principales conclusiones del Jurado Ciudadano sobre los diferentes puntos analizados fueron:

1. Conocimiento e impacto de la cistitis:

las pacientes se refieren a la cistitis como un “frío/enfriamiento” de la vejiga y realmente desconocen

que la cistitis se debe a una infección provocada por una bacteria, siendo los síntomas más referidos por ellas el escozor al orinar, el escalofrío, el dolor, la sensación de urgencia y la frecuencia de la micción. También reconocen mayoritariamente que durante los episodios de cistitis aumenta su irritabilidad y es frecuente el cambio de hábitos y rutinas, condicionando su actividad vital. En el caso de la cistitis de repetición, se pueden originar cambios permanentes en los hábitos de vida.

2. Principales necesidades de las pacientes:

exigen acceso inmediato-urgente al médico y al tratamiento, compresión por parte del entorno, mayor información por parte del médico sobre su enfermedad y derecho a permanecer en casa durante los episodios de cistitis (causa de baja laboral).

3. Necesidades de información:

las mujeres reclaman mayor información por parte de los profesionales de la salud. Desearían mas información escrita en la consulta, como fuente de información que facilite la relación médico-paciente. En esta información las pacientes desearían encontrar una clara explicación acerca de la enfermedad, con desmitificación de falsas creencias y énfasis en las medidas preventivas y terapéuticas (conocer que el tratamiento se basa en la administración de un antibiótico, y en lo importante que es cumplir bien el tratamiento; así como que el efecto del tratamiento se mantenga como mínimo 3 días, tiempo que habitualmente duran los síntomas)

4. Diagnóstico:

solicitan que se realicen todas las pruebas que sean necesarias para alcanzar un diagnóstico de certeza, más tiempo y una atención médica más personalizada, mayor esfuerzo a la hora de investigar su historia clínica y sus hábitos, y más información sobre cuándo deben acudir a un especialista.

5. Tratamiento:

las pacientes solicitan que su médico les indique que el tratamiento prescrito es un antibiótico e informe sobre la importancia de su correcto cumplimiento; por otro lado, demandan que se potencie el uso de tratamientos cortos que favorezcan el cumplimiento e igualmente exigen información acerca del uso de medidas complementarias.

6. Automedicación:

las pacientes están uniformemente de acuerdo en que no es correcto tratar la cistitis con un medicamento que no haya sido recetado por el médico. Ahora bien, reclaman el hecho de que en caso de padecer infecciones urinarias repetidas resulta necesario que puedan tratarse por su cuenta con el tratamiento habitualmente recetado por su médico. Es decir, opinan que la cistitis recurrente debiera considerarse una enfermedad crónica, y por tanto las pacientes debieran poder acceder fácilmente a la medicación como sucede en otras enfermedades de este tipo.

7. Conclusión

Para instaurar un tratamiento empírico correcto es muy importante conocer, entre otros factores, cuáles son los microorganismos implicados y cuáles son y cómo evolucionan en el tiempo los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los patógenos más frecuentemente involucrados en cada zona geográfica. Entre los criterios de elección de un determinado antibiótico para el tratamiento empírico de la infección urinaria no complicada es importante considerar dos aspectos:

- Que presente una baja prevalencia de resistencias bacterianas (< 20%)
- Que sea de fácil cumplimiento (pauta corta que asegure el mantenimiento de los niveles de antibiótico durante 3 días)

Escherichia coli sigue siendo el principal uropatógeno (70-80%) y pone de manifiesto un aumento paulatino y sostenido de su resistencia a algunos de los antibióticos de mayor uso terapéutico en la comunidad.

Los **β -lactámicos**, incluyendo la amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas orales (cefixima, cefuroxima) muestran desventajas respecto a sus comparadores porque precisan más días de tratamiento para lograr las mismas tasas de erradicación, pueden presentar más efectos secundarios y mayor frecuencia de recidivas.

Además la cefuroxima y la cefixima no son tratamientos empíricos de elección ya que se utilizan ampliamente para otro tipo de infecciones. La amoxicilina-ácido clavulánico ha presentado resistencias cercanas al 19% y la cefuroxima y la cefixima mayores al 20% en algunas comunidades de nuestro país en el último estudio español efectuado.

El **ciprofloxacino y otras quinolonas** presentan también una tasa de resistencias demasiado elevadas (hasta el 27% en alguna comunidad de nuestro país en el estudio español más reciente) para su elección como tratamiento empírico, aunque solo del 7% en mujeres menores de 40 años, debiéndose hacer hincapié en la importancia que tiene preservar su utilización para enfermedades infecciosas de mayor gravedad.

A pesar de que en España la **nitrofurantoína** podría contemplarse como un tratamiento empírico de primera elección para la infección urinaria baja no complicada, por la alta sensibilidad de *E. coli* (prácticamente superior al 92%) y sus pocas variaciones geográficas, los

médicos españoles son reacios a prescribirla debido a su toxicidad y a su difícil cumplimiento terapéutico (3 veces al día durante 5- 7 días).

El **cotrimoxazol** (sulfametoxazol-trimetoprim) es un fármaco a tener en cuenta por su seguridad y bajo coste. Sin embargo, en los estudios más recientes se evidencia que presenta una elevada tasa de resistencias a *E. coli* en la mayoría de las regiones, por lo que sería poco adecuado utilizarlo como tratamiento empírico en ellas.

La **fosfomicina trometamol** se comporta como un antibiótico de primera elección para el tratamiento empírico de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes, ya que es en ellas donde la etiología es mayoritariamente debida a *E. coli*, así como por la alta sensibilidad que hacia ella mantiene este germen, sin que existan variaciones de ésta a lo largo de nuestra geografía. Su administración en dosis única, la cual mantiene niveles antibióticos durante tres días, favorece el cumplimiento terapéutico, evitando abandonos, y por tanto la aparición de recidivas y selección de resistencias tal y como se observa en los estudios más recientes.

Aunque se ha utilizado en la mujer postmenopáusica en una dosis de 3 gr, la experiencia con esta pauta es aun escasa⁶⁵.

7.1 Recomendaciones finales

Dejando bien entendido que las realidades del entorno epidemiológico y de las condiciones de la paciente son las que deben primar en la selección del antibiótico adecuado se aconsejan, en nuestro medio, las siguientes recomendaciones:

Tratamiento de 1ª elección:

Fosfomicina trometamol es una única monodosis de 3 g.

Tratamiento de 2ª elección:

Norfloxacin, 400 mg/12 horas durante 3 días.

Ciprofloxacino, 250 mg/12 horas durante 3 días.

Amoxicilina-ácido clavulánico, 500/125 mg/8 horas durante 5 días.

Cefixima, 400 mg/24 horas durante 3 días

Sulfametoxazol-Trimetoprim, 800/160 mg/12 horas durante 3 días (en aquellas áreas con resistencias a *E.coli* inferior al 20%)

Tratamiento de 3ª elección:

Nitrofurantoína, 50-100 mg/8 horas durante 5-7 días.

Estas recomendaciones se han priorizado en función de los siguientes criterios:

- Sensibilidades de los gérmenes más frecuentemente implicados
- Eficacia
- Coste y duración del tratamiento.
- Comodidad de la posología.

8. Situaciones especiales

Las pacientes que se van a comentar en este apartado no corresponden a las pacientes diana objetivo de esta guía. Sin embargo, se estima conveniente incluir esta información, dado que representa un importante motivo de consulta para los médicos destinatarios de esta guía, sin que tenga entidad suficiente para justificar la creación de una guía diferenciada.

8.1 Bacteriuria asintomática

* Ver Apartado 8.2 ** Ver Apartado 8.3

La piuria que acompaña a la bacteriuria asintomática no es una indicación para el tratamiento antibiótico (IIaA).

8.2 La mujer embarazada

En la embarazada se recomienda la detección sistemática de la **bacteriuria asintomática** al menos una vez, entre la semana 12 y 16⁵⁶ de embarazo. Si se detecta bacteriuria asintomática deberán realizarse urocultivos periódicos posteriormente para detectar recidivas de ésta, debido a que aunque no se encuentra relación entre la presencia de la bacteriuria asintomática y la cistitis, sí que se ha encontrado entre ésta y la pielonefritis, que es la principal complicación de la bacteriuria asintomática en el embarazo. Además, se conoce que:

· Un 20-40% de la bacteriuria asintomática no tratadas evolucionan a pielonefritis^{57,58}

· El 60-70% de las pielonefritis en el embarazo presenta bacteriuria asintomática previamente.

· La erradicación de la bacteriuria asintomática reduce el 80% de las pielonefritis^{57,58}

La **cistitis no complicada** en la mujer gestante ha de tratarse siempre. Los gérmenes aislados son muy parecidos a los encontrados en la cistitis no complicada de la mujer no embarazada^{57,58} si no existe antecedente de bacteriuria asintomática en el urinocultivo de *screening*, puede ser tratada por el médico de familia. No obstante, si tras el tratamiento con la pauta inicial elegida no se resuelve la clínica de cistitis o persiste bacteriuria, la mujer deberá ser remitida al ginecólogo.

Los **tratamientos recomendados** para la bacteriuria asintomática en la embarazada son fosfomicina trometamol, en monodosis; los betalactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas) en pautas de 5 días; y nitrofurantoina en pautas de 7 días. En la cistitis no existen estudios que demuestren diferencias entre la pauta corta de 3 días o la pauta prolongada.

No se recomiendan las quinolonas (categoría C) y debe evitarse cotrimoxazol en el primer y tercer trimestre del embarazo (categoría C).

TABLA 14: Recomendaciones de tratamiento en pacientes con bacteriuria asintomática

En mujer gestante*	La bacteriuria en mujer gestante debe ser tratada (IbA). La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 3 a 7 días (IIaA).
En la mujer diabética**	No se recomienda el tratamiento (Ib A).
En mujer premenopáusica no gestante	No se recomienda el tratamiento (IbA).
En mujeres ancianas que viven en la comunidad	No se recomienda el tratamiento (IIB).
En mujeres ancianas institucionalizadas	No se recomienda el tratamiento (IIaB).
En mujeres con lesión medular	No se recomienda el tratamiento (IIaB).
En mujeres sondadas	No se recomienda el tratamiento (IbA).
Adquirida por sondaje no resuelta tras 48 horas de la retirada del mismo	Puede considerarse el tratamiento (IbA).

8.3 La mujer diabética

La **bacteriuria asintomática** presenta una elevada prevalencia en la mujer diabética (entre un 9 y un 27%)⁵⁶ frente al 6% de prevalencia detectado en mujeres no diabéticas²¹. No obstante no está indicado el cribado de bacteriuria asintomática en mujeres diabéticas al no disminuir el número de infecciones urinarias con su tratamiento (Ib)^{21,57,59}

Las mujeres con Diabetes tipo I presentan más riesgo de infección urinaria si la diabetes es de larga evolución y/o con complicaciones como neuropatía periférica y proteinuria. En las pacientes afectas de Diabetes tipo II, los factores de riesgo de infección urinaria son la edad, la presencia de proteinuria, un índice de masa corporal elevado y la presencia de infecciones recurrentes (IIa)²¹. Por sus características metabólicas la paciente diabética mal controlada afecta de cistitis presenta una mayor probabilidad de desarrollar una complicación renal, como necrosis papilar⁶⁹.

Por todo lo anterior las pacientes diabéticas con cifras de **glucemia bien controladas** pueden, ante un episodio de cistitis no complicada, ser tratadas como las pacientes diana de esta guía. No obstante, en aquellos casos de **glucemia de difícil control** o con complicaciones orgánicas por la diabetes evolucionada se recomienda el mismo tratamiento pero con un seguimiento más estricto.

9. Educación sanitaria

9.1 Pautas a seguir por la paciente

1. Realice una ingesta diaria mínima de 1,5 litros de líquidos.
2. Aunque no note ganas de orinar, procure no estar más de 4 horas sin hacerlo (excepto durante las horas de dormir).
3. Orine después de las relaciones sexuales.
4. Cuando se lave el área genital o se seque tras orinar, lávese y séquese de delante hacia atrás.
5. Realice el tratamiento siguiendo las dosis y duración recomendadas por su médico.

9.2 Instrucciones para la recogida de orina

- Lávese las manos.
- Lávese los genitales externos y zonas próximas con agua y jabón y séquese de delante a atrás con una gasa o paño limpio.
- Sepárese bien los labios mayores con la mano y comience a orinar en el water (de cara a la cisterna de éste) dejando pasar una buena cantidad de orina.
- A continuación, orine un poco en el frasco evitando que el chorro de orina toque la región genital.
- Recoger el chorro medio de la primera orina de la mañana.
- Emplear un frasco estéril.
- Enviar la orina antes de que pase una hora al Servicio de Microbiología.

Ante cualquier duda consulte a su médico

10. Bibliografía

- ¹Gomariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22:133-41.
- ²Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22 (2003):1-6.
- ³Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ* 2001; 323:1197-8
- ⁴Andreu 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
- ⁵Sánchez JM, Guillen C, Fuster C, Madrid FJ, Jiménez M, García J. Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp* 2003; 27:783-787
- ⁶Andreu 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
- ⁷López Blasco A, Cachón L, Comas D, Andreu J, Aguinaga J, Navarrete L. Informe juventud en España 2004. Edición electrónica (2005). Página Web (Octubre 2006)
- ⁸Alós JL. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (suplemento 4):3-8.
- ⁹Naber Kg, et al. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis. *Eur Urol* (2008), doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010
- ¹⁰Kahlmeter G. An International survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. The ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemoter*. 2003; 51:69-76.
- ¹¹Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (suplemento 4):15-21.
- ¹²Andreson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003; 301:105-7
- ¹³Urinary tract infection (UTI) working group of the health Care Office (HCO) of the European Association of the Urology (EUA): "EUA Guidelines for the management of Urinary Tract Infections". 2000
- ¹⁴Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Lixin Zhang, Palin K, Tallman P et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:1194-205.
- ¹⁵Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168:1720-1722.
- ¹⁶Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economics costs. *Dis Mon* 2003; 49:53-70.
- ¹⁷Hooton TM, Besser R. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:75-80).
- ¹⁸Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkaen U, Kuosmanen P, Lippinen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:91-9
- ¹⁹Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1048-1054.
- ²⁰Lutters M, Vojt-Fernier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art No.: CD001535. DOI: 10.1002/14651858.CD001535.PUB.2
- ²¹K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Björklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. 2006.
<http://www.uroweb.org/fileadmin/tx-eauguidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf> (octubre 2008)
- ²²Gobernado 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*, Enero 2007, Vol. 20 (Nº 1): 68-76
- ²³In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002-2004). 2007 Jun; 19(3):263-70.
- ²⁴Study of antibiotic multiresistance of *Escherichia coli* from urine cultures. 2007 Sep 29;129(11):409-11.
- ²⁵Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol* 1999;9:57-64.
- ²⁶Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:184-189.

27. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47.
28. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, Lavi I, Stamm W; Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1165-1169.
29. Henning C, Bengtsson L. Treatment of acute urinary disorders. Simple tests and questions make the diagnosis and therapeutic choices easier. *Lakartidningen* 1997; 94:2387-2390.
30. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, Hamed KA, Church DA. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002; 24:2088-2104.
31. Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. *J Urol* 1985; 133:628-630.
32. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1308-1312.
33. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl 2):65-72.
34. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. 2007 Jun;20(2):206-10.
35. Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. *Scand J Infect Dis* 1988; 20:619-624.
36. Piippo T, Pitkääjärvi T, Salo SA. Three-day versus seven-day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Curr Ther Res* 1990; 47:644-653.
37. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758.
38. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993; 21:34-39.
39. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995; 273:41-45.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008 Mar;111(3):785-94.
41. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:897-900.
42. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:949-955.
43. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997; 19:399-404.
44. Kahlmeter G, Menden P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:128-131.
45. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 20):79-83.
46. Knottnerus. Fosfomycin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? 2008 Aug;62(2):356-9. Epub 2008 Apr 19.
47. Lobel B, Valot A, Cattoir V, Lemenand O, Gaillot O. Comparison of antimicrobial susceptibility of 1,217 *Escherichia coli* isolates from women with hospital and community-acquired urinary tract infections. *Presse Med*. 2008 May;37(5 Pt 1):746-50.
48. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*. 2007 Nov 12;167(20):2207-12.

⁴⁹Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl 2):49-52.

⁵⁰Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001; 61:353-364.

⁵¹Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85:149-185.

⁵²Colaboración Agree. <http://www.agreecollaboration.org/>

⁵³Guidelines for Who Guidelines. EIP/GPE/EQC/2003-1. http://www.gradeworkinggroup.org/publications/WHO_EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf

⁵⁴Jurado Ciudadano en Infecciones del Tracto Urinario (ITUs) de la Mujer.

⁵⁵Rodríguez Pascual C, Salgado López D, Magariños Losada MM. Cistitis y Pielonefritis. En: González Guerrero JL, Pigrau Serrallach C, coordinadores. Guía de buena práctica clínica en Geriátria. Infecciones Urinarias. 1ª Edición. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología y Scientific Communication Management, 2005:39.

⁵⁶Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Disease society of American guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-54.

⁵⁷Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Infección urinaria y embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29:33-39.

⁵⁸Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jiménez Cruz F, Salvaggi FP. Guidelines on urinary and male genital tract infections EUA, 2006

⁵⁹Ooi S-T, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 2004; 38:490-3.



 **Zambon**

 www.zambon.es