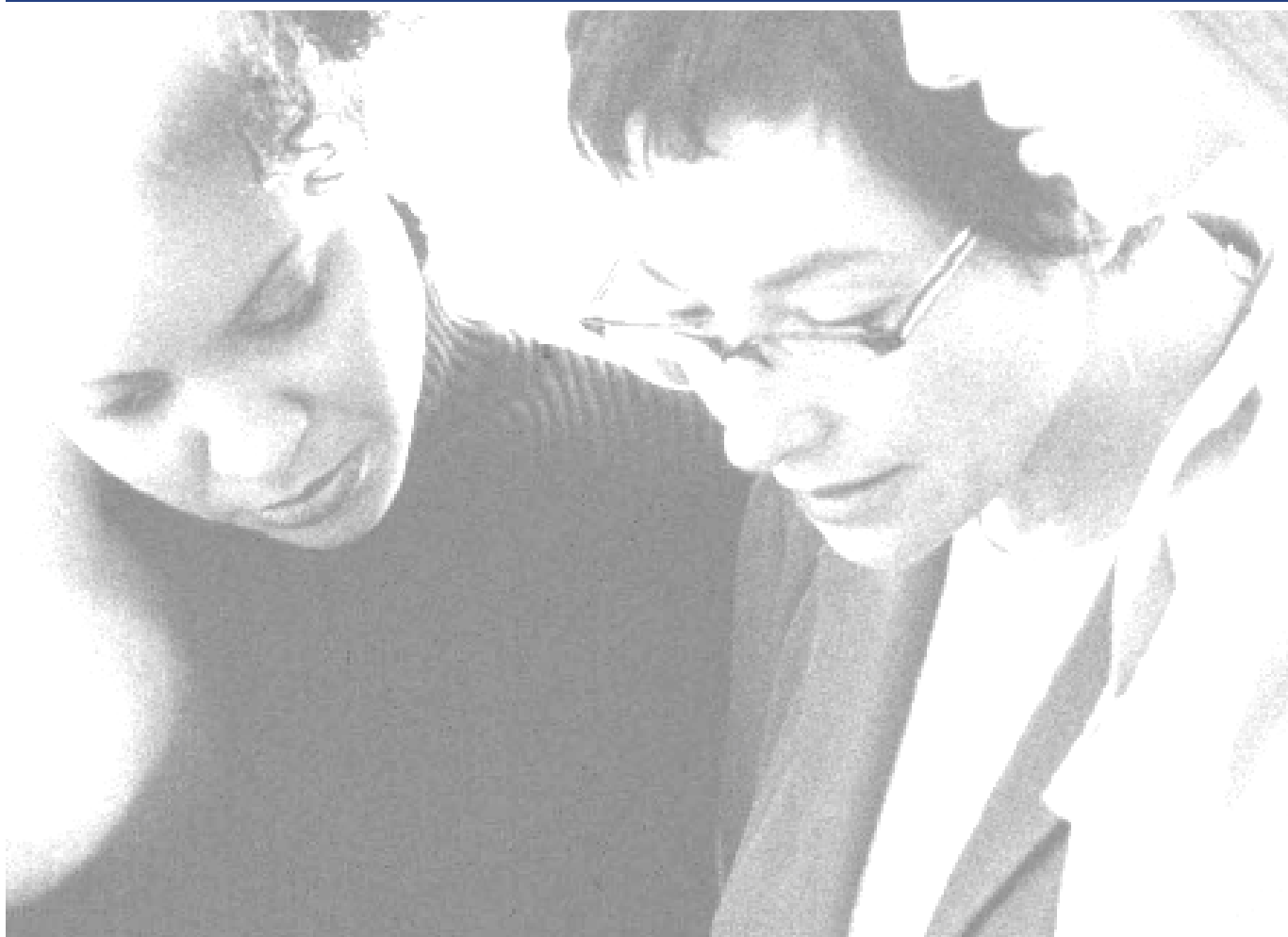


▶ guía de práctica clínica



Cistitis no complicada en la mujer



Asociación Española de Urología

Guía multidisciplinar
Asociación Española de Urología

Actualización 2013

1. Introducción	4
1.1. Justificación	4
1.2. Objetivos de la guía	5
1.3. Usuarios diana	5
1.4. Pacientes diana	5
1.4.1. Criterios de inclusión	5
1.4.2. Criterios de exclusión	6
2. Metodología	7
2.1. Equipo de desarrollo de la guía (EDG)	7
2.1.1. Coordinadores y co-autores de la guía	7
2.1.2. Co-autores	7
2.1.3. Colaboración de expertos	7
2.1.4. Project Management	7
2.1.5. Documentalista	7
2.1.6. Colaboradores	7
2.2. Declaración de conflicto de intereses	8
2.3. Revisión de la literatura	8
2.3.1. Fuentes consultadas	8
2.4. Desarrollo del contenido	9
2.5. Procedimiento de difusión y actualización de la guía	11
3. Infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer	12
3.1. Definiciones	12
3.2. Etiopatogenia	13
3.2.1. UTIs producidas por cepas de <i>E. coli</i> productoras de BLEEs	14
3.2.2. Patogenia	14
3.3. Epidemiología	16
4. Criterios diagnósticos	17
4.1. Árbol de decisión	17
4.2. Anamnesis	18
4.3. Criterios de valoración para la derivación a atención especializada	19

5. Tratamiento	20
5.1. Introducción	20
5.2. Realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas	21
5.3. Duración del tratamiento antimicrobiano en la cistitis	23
5.4. Consideraciones sobre los distintos antibióticos.....	24
5.5. Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones y coste e indicaciones y pautas posológicas aceptadas	27
5.6. Estrategia terapéutica en las cistitis recurrentes	28
5.6.1. Profilaxis antibiótica postcoital (Tabla 13).....	31
5.6.2. Profilaxis antibiótica continua	31
5.6.3. Aplicación de estrógenos tópicos	33
5.6.4. Prevención de la ITU con extracto de arándanos.....	33
5.6.5. Otras estrategias de prevención	34
6. Opinión de las pacientes	36
6.1. Jurado Ciudadano.....	36
6.1.1. Conclusiones del Jurado Ciudadano.....	36
7. Conclusión	37
7.1. Recomendaciones finales	38
8. Situaciones especiales	39
8.1. Bacteriuria asintomática	39
8.2. La mujer embarazada	40
8.3. La mujer diabética.....	40
9. Educación sanitaria	41
9.1. Pautas a seguir por la paciente.....	41
9.2. Instrucciones para la recogida de orina.....	41
10. Bibliografía	42

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 geográficas⁴. Por ello, es importante realizar un tratamiento antibiótico racional 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 España⁴, 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 homogeneice la pauta de actuación de los diferentes especialistas que tratan estas infecciones en la mujer.

Han transcurrido 5 años desde la anterior guía y creemos que es momento de actualizar la misma, en base a las posibles variaciones en el patrón de resistencias observado en nuestro medio, la aparición de nuevas pautas terapéuticas y la introducción del concepto **daño colateral ecológico** que puede tener un determinado antibiótico, no sólo sobre el propio paciente, sino sobre la ecología de la flora residente en el colon en el conjunto de la sociedad, facilitando la colonización por cepas resistentes a dicho antibiótico y a otros antibióticos como sucede con la administración de fluorquinolonas y el incremento de colonización e infecciones por *E. coli* BLEEs (betalactamasas de espectro extendido)^{6,7}.

En ésta revisión se ha creído interesante añadir un apartado sobre las estrategias de prevención de las infecciones urinarias recurrentes.

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 entendida y con afectación de un gran número 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 racional, 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 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 españoles⁸. 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
- Anomalía anatómica del tracto genito-urinario
- Manipulación urológica reciente
- Insuficiencia renal crónica
- Inmunodepresión
- Litiasis renal
- Antecedentes de infección por gérmenes multiresistentes
- Trasplante
- Neoplasias avanzadas

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 Llefia. 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 Pagès. 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. Responsable de la revisión y actualización de la Guía Terapéutica 2013.

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 Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. ABS Llefia. Badalona.
- Montserrat Pimienta Escrihuela. Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria ABS Llefia. 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. El Dr Pigrau ha participado en un simposium patrocinado por Zambon en el V Congreso Nacional del Suelo Pélvico, Valencia 2010.

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:

- *National Guideline Clearinghouse*
- *CMA Infobase*
- *Nelh Guidelines Finder*
- *GAC Guidelines*
- Guía Salud
- Fistera
- *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
GuiaSalud	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	cls.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 2013 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 segunda edición de la Guía y los cambios efectuados se han basado fundamentalmente en la publicación de las guías del IDSA del 2011⁶, en la publicación en el año 2011 del estudio ARES⁷ y en revisiones recientes⁹⁻¹².

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)¹, 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 Geriátría 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*.

¹ Su participación en el taller consistió en asesoramiento metodológico.

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). En Octubre 2008 se procedió a una reactualización que también fue incluida en guiasalud, y la actualización actual se ha efectuado en Mayo 2013.

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	Síntomatología 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	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		
Cistitis Aguda	1. Aislamiento de $\geq 10^3$ UFC/ml de bacteria en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio)	<ul style="list-style-type: none"> - Escozor miccional - Urgencia miccional - Polaquiuria - Dolor suprapúbico - Tenesmo 	Ausencia de fiebre o dolor lumbar o en el fianco sugestivos de pielonefritis
	2. Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/ml de bacteria en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica		
Síndrome Uretral Agudo	Ausencia de bacteriuria significativa	Presencia de escozor, polaquiuria y urgencia de ausencia de bacteriuria significativa	
	Características principales		
Infección Urinaria Complicada	Aquella en la que coexisten una o varias de las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de cateter 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 multiresistentes: <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>		

UFC: 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)^{4,13-16}. 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 tabla 6 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^{4,14,-16}.

Tabla 6: Especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia						
Especie o género	Andreu y cols ⁴ (2005)*	Andreu y cols ¹⁴ (2008)*	ARESC ^{7,15} (2011-2006)*		Estudio Europeo ¹⁶ (2003)* 18-50 años	Estudio europeo ¹⁶ (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	--	--
Otras enterobacterias	--	1,8	2,5	1,1	2,8	4
Gram +						
<i>Enterococcus spp.</i>	5,9	5,5	3,2	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 publicación 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* (7%) en la mujer joven sexualmente activa. *Staphylococcus saprophyticus* también es común a esta edad con una incidencia del 7% en el estudio ARESC, mientras que en mujeres > 50 años solo causó un 0,5% de las ITU bajas⁷.

3.2.1 UTIs producidas por cepas de *E. coli* productoras de BLEEs

En los últimos años se ha producido un incremento, en nuestro país, de las ITUs causadas por *E. coli* productores de BLEEs, es decir, de betalactamasas de espectro extendido, las cuales confieren resistencia a las cefalosporinas de 3ª generación. En la actualidad¹⁴, el 6,7% de las ITUs comunitarias son causadas por *E. coli* productor de BLEEs, observándose amplias variaciones por comunidades (desde el 1-2% al 20% en Andalucía); el porcentaje de estas infecciones aumenta con la edad, siendo del 1,4% en pacientes de < de 40 años y aumentando al 8,7% en enfermos con más de 60 años¹⁷.

En un estudio reciente¹⁸ los factores de riesgo que predisponen a padecer una infección comunitaria por enterobacterias productoras de BLEEs fueron: la utilización reciente de antibióticos (fundamentalmente cefalosporinas de 3ª generación y las fluorquinolonas), la residencia en un centro sociosanitario, la hospitalización reciente y la edad superior a 65 años.

Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes con ITUs causadas por enterobacterias productoras de BLEEs, no tiene aparentemente factores de riesgo para la misma; ello probablemente es debido a que en nuestro país, aproximadamente el 7% de los individuos sanos tienen su tracto digestivo colonizado por enterobacterias portadoras de BLEEs.

La producción de BLEEs por las enterobacterias tiene importantes implicaciones clínicas ya que estos aislados suelen ser resistentes a múltiples antimicrobianos (entre ellos betalactámicos y fluorquinolonas), lo cual limita las opciones terapéuticas.

3.2.2 Patogenia

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 vesical¹⁹.

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 asintomática**¹⁹. 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 intacto⁷. Entre los principales factores de virulencia de la *E. coli*, destacan¹⁹:

- 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

Varios factores incrementan el riesgo de infección en la mujer premenopausica ^{1,13,19,20,21},

- el grado de actividad sexual (el mayor factor de riesgo es haber mantenido relaciones sexuales recientes)
- el uso de espermicidas
- retardo en la micción postcoital
- 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 ¹⁹⁻²¹.

En mujeres menopáusicas la incontinencia urinaria y los factores asociados a una dificultad en el vaciado vesical (cistocele, residuo postmiccional, cirugía ginecológica previa) tienen un papel fundamental. Así, en un estudio controlado se observó que los factores anatómicos o funcionales que afectaban el vaciado de la vejiga urinaria eran los que más se asociaban a IUR¹⁸. En este trabajo, los factores asociados a IUR fueron la incontinencia urinaria (41% frente al 9%; odds ratio [OR] = 5,79), presencia de cistocele (19% frente al 0%), presencia de residuo posmiccional (28% frente al 2%), historia previa de IU antes de la menopausia (OR = 4,85%), estado no secretor para el grupo sanguíneo ABO (OR = 2,9) y cirugía ginecológica previa²².

En mujeres posmenopáusicas no se había estudiado el papel de los hábitos sexuales, ni si los factores de virulencia de los uropatógenos tenían relación con las IUR. En un estudio reciente, que incluyó a 899 pacientes sanas mayores de 55 años con ITU y a

911 controles, se observó que las pacientes con IU eran con mayor frecuencia sexualmente activas (OR = 1,42), diabéticas (OR = 2,78), tenían antecedentes de ITU (OR = 4,2) o incontinencia (OR = 1,36). El tratamiento hormonal sustitutivo por vía oral no redujo el riesgo de ITU²³. En un subanálisis del estudio ARESC español⁷ se encontró que la frecuencia de IUR en mujeres posmenopáusicas fue significativamente superior (26,5%) a la hallada en la población premenopáusica (11,7%) (p<0,0001). En mujeres posmenopáusicas con IUR no relacionadas con patología urológica, se ha sugerido que las ITU estarían relacionadas con valores bajos de estrógenos vaginales, lo que condicionaría un descenso en la concentración vaginal de glucógeno y secundariamente de *Lactobacillus* spp. Y que produciría un aumento del pH vaginal, lo cual favorecería la colonización vaginal por *Enterobacteriaceae*^{23,24}.

3.3 Epidemiología

La cistitis aguda se presenta fundamentalmente en **mujeres** sin enfermedades de base y sin anomalías funcionales o estructurales^{1,13}. 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 años²⁵. Entre el 50 y 60% de las mujeres premenopáusicas tendrá al menos un episodio de ITU en su vida²⁶⁻²⁸. 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)²⁹.

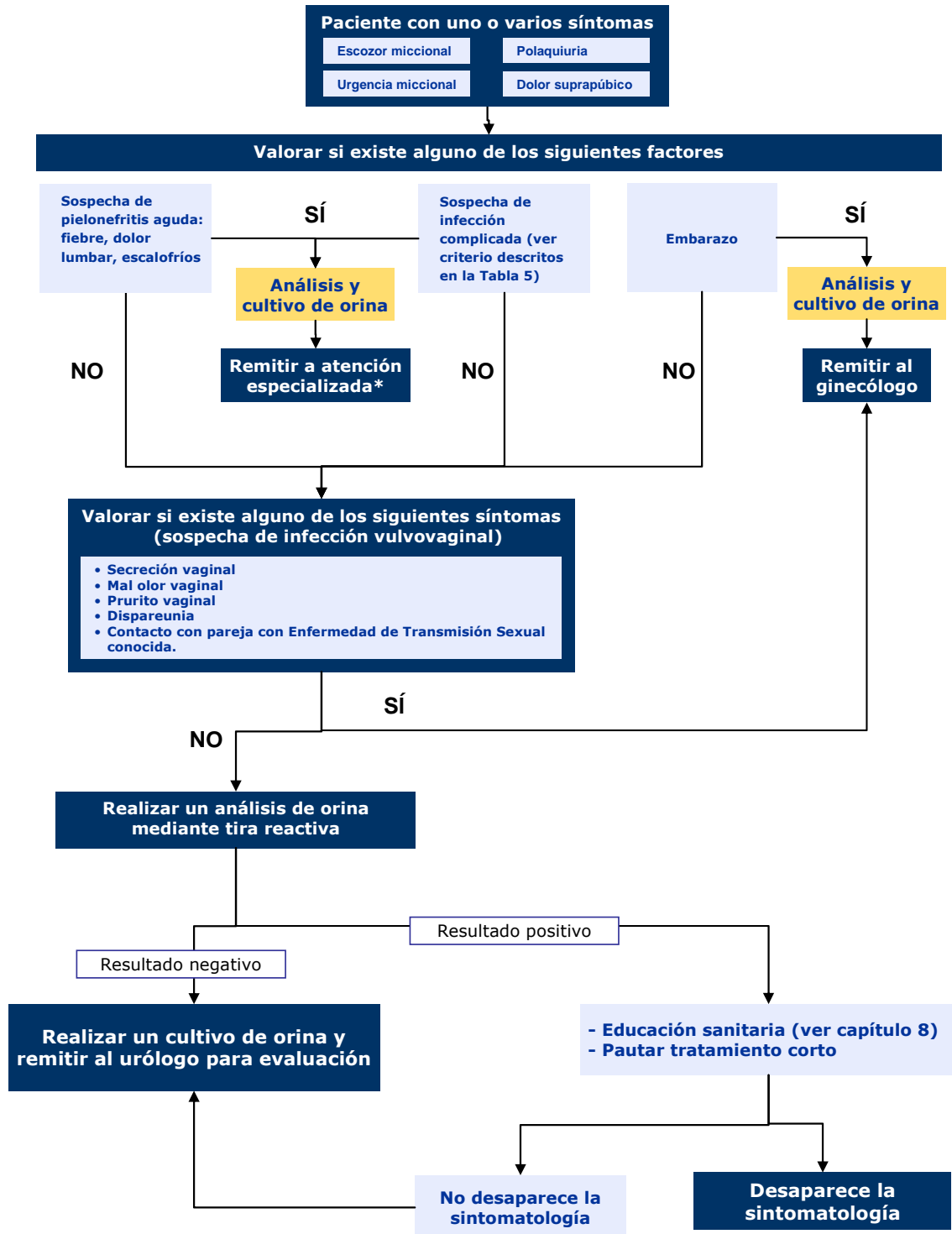
Es difícil determinar en nuestro país la incidencia de la ITU adquirida en la comunidad. Según los resultados del Jurado Ciudadano en Infecciones del Tracto Urinario realizado el año 2006, en el que participaron 6545 mujeres, la incidencia de cistitis en las mujeres participantes fue del 37%. De éstas, el 32% había padecido más de dos episodios de ITUs a lo largo de su vida³⁰.

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*¹³. 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 siguiente³¹.

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 adelante? ¿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 satisfecha? ¿le parece que le queda aún orina por salir?
Sospecha de resistencias antimicrobianas	Historia de consumo de antibióticos en los últimos 3 meses

La historia de consumo de un antibiótico en los últimos 3 meses y especialmente en el último mes se correlaciona con la resistencia a dicho antibiótico por lo que no sería recomendable su uso de forma empírica.

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.

5.1 Introducción

En la selección de una pauta antibiótica empírica se deben considerar no sólo aspectos de resistencias bacterianas, sino conceptos tales como la complejidad de la pauta posológica (una única dosis diaria facilitará el cumplimiento), el coste, los efectos secundarios directos del fármaco y los **efectos secundarios colaterales ecológicos sobre la "sociedad"**; en este sentido, las resistencias a un determinado antibiótico, en un país o región, se correlacionan con su consumo (tanto en el hombre como en los animales) y además, determinados antibióticos seleccionan resistencias cruzadas. Es conocido que las quinolonas favorecen las infecciones por SARM, las producidas por enterobacterias productoras de BLEEs y *Clostridium difficile* por lo que su uso debería reservarse para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas u otras infecciones de mayor gravedad. En la misma línea estaría la utilización de cefalosporinas de 3ª generación (ej. Cefixima) para el tratamiento de una cistitis ya que su consumo también se correlaciona con un incremento de las infecciones por enterobacterias BLEEs y *Clostridium difficile*. En la tabla 9 se muestra el daño colateral de cada uno de los antibióticos.

Las distintas guías de tratamiento de las infecciones del tracto urinario recomiendan que la terapia empírica se base en los patrones locales de susceptibilidad de los principales uropatógenos involucrados^{6,7,9,10,32,33}. 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^{14,15} (IIb). También debe tenerse en cuenta que en muchos estudios realizados a partir de los datos de laboratorios de Microbiología, las tasas de resistencias están sobreestimadas ya que en la cistitis no complicada no es necesaria la práctica rutinaria de urocultivo y por lo tanto en dichos estudios se incluyen un porcentaje superior de pacientes con infecciones recurrentes, fracasos previos y/o resistencias^{7,34}.

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) *	
		Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) **	
Fluoroquinolonas ***	Ciprofloxacino	β -lactámicos	Amoxicilina o Ampicilina **
			Amoxicilina-ácido clavulánico **
	Levofloxacino		Cefadroxil **
			Cefixima ***
	Norfloxacino		Cefuroxima axetil **
			Cefpodoxima proxetilo ***
	Ofloxacino		Ceftibuteno ***

*Daño colateral ecológico: * Escaso, ** mediano, *** elevado*

5.2 Realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas

El nivel de resistencia bacteriana a los antibióticos es uno de los parámetros a considerar para la realización de un uso racional y adecuado de antibióticos. Según la reciente guía conjunta de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y de la Sociedad Europea de Microbiología e Enfermedades Infecciosas, en la recomendación de un antibiótico como alternativa de primera elección en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias bajas, sólo deben de considerarse válidos aquellos antibióticos en los que la prevalencia de resistencias del principal uropatógeno (*E.coli*) no superan el 20%⁶.

En la Tabla 10 se presentan los datos relativos a la sensibilidad antibiótica en distintos estudios nacionales.

TABLA 10: Porcentaje de aislados de *Escherichia coli* sensibles a los diferentes antibióticos procedentes de tres estudios españoles y un estudio internacional que incluía pacientes españolas

Antibiótico	Andreu y cols ⁴ (2005)	Gobernado y cols ³⁵ (2007)	Andreu y cols ¹⁴ (2008)			ARESC España (2011) ⁷		Estudio Internacional ARESC ¹⁵ (2008)	
	%	%	%	Intervalo por comunidades (%)	> 60 años (%)	Pre-menopausia (%)	Pos-menopausia (%)	Global (%)	España (%)
Ácido pipemídico	67,0	-	-	--	-	-	-	-	-
Ampicilina	41,3	47,6	39,3	63,2 - 27,9	36,8	35,0	36,2	45,1	35,3
Amoxicilina-ácido clavulánico	90,8	94,3	91,9	97,0 - 81,7	96,1	79,9	73,2	81,8	77,6
Cefuroxíma	90,7	95,5	91,1	98,5 - 78,6	90,7	78,3	69,6	81,0	75,3
Cefixíma	95,8	-	93,1	98,9 - 79,7	91,3	-	-	-	-
Ciprofloxacino	77,2	81,4	76,1	87,5 - 62,7	66,1	90,3	83,3	91,3	88,1
Cotrimoxazol	66,1	74,1	68,0	77,0 - 62,7	62,6	67,6	65,9	70,5	66,2
Fosfomicina trometamol	97,9	99,8	98,3	99,4 - 95,6	97,9	97,4	97,8	98,1	97,2
Nitrofurantoina	94,3	66,6	96,2	100 - 87,0	96,3	93,8	93,5	95,2	94,1

Según el último estudio español prospectivo referenciado (publicado en 2011)⁷, la sensibilidad de *E. coli* fue del superior al 97% para fosfomicina trometamol. Así mismo, la mayoría de los aislados fueron sensibles a nitrofurantoina (94%). Aunque la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefuroxíma se situó en el 78% y el 75%, la mayoría de las cepas no sensibles tenían una sensibilidad intermedia y solo un 3,6% y el 1,7% fueron totalmente resistentes. Se observaron bajos niveles de sensibilidad de *E. coli* a ácido nalidixico (73%) y cotrimoxazol (66%) y sobre todo a ampicilina (35%). A nivel nacional el porcentaje de resistencias a ciprofloxacino superó el 12%. Estudios recientes nacionales no prospectivos han confirmado que se mantienen las bajas tasas de resistencias a fosfomicina trometamol y a nitrofurantoina (inferior al 5%) que las tasas de resistencia a ampicilina siguen siendo superiores al 60% y a cotrimoxazol superiores al 35%, siendo las tasas de resistencia a quinolonas variables pero con porcentajes que pueden alcanzar el 25-30% y a amoxicilina/clavulánico del 8-15%³⁶⁻³⁹.

En la revisión de los datos españoles del estudio internacional ARESC⁷, se han analizado los datos según la edad y se observa que en las mujeres posmenopáusicas se registra un aumento significativo en la tasa de resistencia de *E. coli* a antibióticos como la amoxicilina-clavulánico (27% versus 20%) y a ciprofloxacino, (17% versus 10%). Este aumento de la resistencia a ciprofloxacino, se confirma en el trabajo publicado en 2008 por Andreu et al¹⁴, del mismo modo que se confirma el mantenimiento de una elevada sensibilidad a fosfomicina (97,8%) y nitrofurantoina (93,5%) en grupo de mujeres posmenopáusicas.

En las infecciones recurrentes, la resistencia de *E. coli* a determinados antimicrobianos se incrementa. Así, la resistencia global de *E. coli* a ciprofloxacino en las ITUs simples es del 7%-10%, mientras que en las ITUs recurrentes aumentó hasta el 17%-28%^{4,40}. También se apreciaron aumentos significativos para ácido pipemídico (de 17,5% a 36,4%) y cotrimoxazol (de 26% al 43,3%)⁴⁰. Sin embargo, en las infecciones recurrentes no se observaron aumentos significativos en las resistencias a fosfomicina o nitrofurantoína.

5.3 Duración del tratamiento antimicrobiano en la cistitis

Clásicamente las pautas de tratamiento han ido disminuyendo su duración, pasando de regímenes 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. 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 días⁴¹ (IIIB).

En **mujeres premenopáusicas** con cistitis, las pautas de 3 días con fluorquinolonas o cotrimoxazol 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, la administración de 3 días de amoxicilina/clavulánico u otros β -lactámicos de corta vida media tienen una eficacia inferior, igual que sucede con la administración de nitrofurantoína que requerirá de una administración de 5 días^{6,7,42}. Por otro lado, la utilización de pautas de 24 horas de duración con cotrimoxazol, fluorquinolonas y beta-lactámicos han demostrado ser menos efectivas que el mismo antibiótico utilizado de forma más prolongada (IaA). Fosfomicina-trometamol en una única dosis diaria de 3g tiene una eficacia similar a las pautas de 3-7 días con cotrimoxazol o quinolonas o nitrofurantoína según un reciente meta-análisis⁴³.

Los aspectos psicológicos de 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**, clásicamente se recomendaba un tratamiento prolongado (7-10 días) para tratar la cistitis. Sin embargo, en un estudio⁴⁴, en mujeres >65 años afectas de cistitis, una pauta de 3 días con 250 mg de ciprofloxacino tuvo una eficacia similar a 7 días de tratamiento con el mismo antibiótico. Un metanálisis reciente, que incluía 15 estudios⁴⁴ concluyó que en mujeres postmenopáusicas las pautas ultracortas (un día) fueron menos eficaces que 3-7 días de tratamiento, pero que las pautas de 3 días con cotrimoxazol o fluorquinolonas o 5 días con un betalactámico eran igual de eficaces que las pautas largas de 7-10 días (Ia), con un coste inferior. Aunque en un solo estudio, no doble ciego, se comparó fosfomicina-trometamol a dosis de 3 g con 5 días de ácido pipemídico, los autores sugieren que, éste fármaco, por su vida media prolongada podría ser una opción razonable (nivel IV). En los casos en los que es necesario cubrir una semana de tratamiento, la administración de una segunda dosis de fosfomicina trometamol a las 72 horas permite obtener niveles activos de antibiótico en orina durante un periodo de entre 5 y 7 días⁴⁵ y en un estudio reciente ha demostrado una eficacia similar a las quinolonas⁴⁶.

En resumen, en la actualidad existe suficiente evidencia (Ia) para recomendar una pauta corta para el tratamiento de la cistitis en la mujer postmenopáusica, sino se sospecha que exista complicación: recidiva reciente, clínica de más de 7 días de evolución, sospecha de pielonefritis asintomática (febrícula o deterioro del estado general), presencia de anomalía urológica subyacente. Aunque no disponemos de estudio adecuados en pacientes diabéticas, algunos expertos, desaconsejan la pauta corta si la paciente es diabética (nivel IV).

En este sentido, un comité de la IDSA hizo una revisión sistemática de la literatura médica en lengua inglesa hasta 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. La *European Association of Urology*⁴⁷ utilizó esta base de datos y publicaciones ulteriores para la redacción de sus recomendaciones sobre tratamiento antiinfeccioso y recientemente ambas sociedades han realizado una nueva revisión sistemática y ha publicado unas nuevas guías terapéuticas de la cistitis y de la pielonefritis⁶.

TABLA 11: Pautas recomendadas por la <i>European Association of Urology</i>		
	Dosis	Duración
Cefpodoxima axetilo	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
Nitrofurantoina #	100 mg/12 horas	5 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

(#): Antibióticos considerados de primera elección en las recientes guías IDSA y Europeas^{47,6}. Pivmecillinam 400 mg/12h 5 días (no disponible en nuestro país) también se considera de elección.

5.4 Consideraciones sobre los distintos antibióticos

1. 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 relación a la erradicación y a los efectos adversos. La tasa de resistencia a cotrimoxazol o TMP varía considerablemente entre países y entre comunidades y en España, la resistencia se mantiene elevada siendo un tercio de los aislados de *E. coli* resistentes por lo que no debe emplearse empíricamente y su utilización debe de reservarse en infecciones causadas por microorganismos con sensibilidad comprobada ya que existe

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^{48,49} (Ib). Aunque su uso se asocia a la aparición de resistencias y aunque tiene un impacto sobre la flora intestinal, el daño ecológico colateral se considera leve-moderado⁷.

2. Las **fluorquinolonas** (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, y ofloxacino). Disponemos de más de 12 estudios aleatorizados de utilización de quinolonas en el tratamiento de la cistitis, con una eficacia idéntica a la de cotrimoxazol y con demostración que una pauta de 3 días es equivalente a 7 días de tratamiento (IaA)^{6,7,9}

La preocupación por la aparición de resistencias a las fluorquinolonas 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 mismas^{17,50,51} (III). En nuestro país la resistencia de *E. coli* a las quinolonas es aproximadamente del 10% en mujeres jóvenes^{7,13,14,52}, pero las tasas de resistencias aumentan alcanzando en algunos estudios porcentajes del 25% en pacientes menopáusicas, en pacientes con infección urinaria recurrentes, en pacientes con tratamiento previo con dichos fármacos y en algunos estudios realizados a partir de Servicios de Microbiología que podrían estar sesgados^{4,7,13,14,36-40,52}.

Considerando que:

a) las tasas de resistencias a las quinolonas continuaran aumentando si realizamos un uso desmesurado de las mismas para tratar patologías banales como la cistitis,

b) la detección en heces de *E. coli* resistentes a las quinolonas tras la utilización de las mismas para el tratamiento de la cistitis y

c) su papel como factor predisponentes de infecciones por enterobacterias BLEEs, por SARM y por *Clostridium difficile*, se hace necesario restringir su uso para aquellas situaciones en que no dispongamos de otras alternativas para tratar la ITU baja.^{6,7}

3. En general, los **β -lactámicos** como grupo son menos efectivos que los fármacos antes mencionados (IbB)^{6,7}..

Amoxicilina-clavulánico. En un estudio en el que participaron 370 mujeres se demostró que un tratamiento de 3 días de amoxicilina-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 susceptibles⁵³ (IbB), por lo que en la actualidad se recomienda una pauta de 5 días, que puede dificultar el cumplimiento. Esta diferencia puede deberse, no sólo a una pauta posológica insuficiente, sino también a la inferior capacidad de la amoxicilina-ácido clavulánico para erradicar *E. coli* de la vagina, permitiendo una reinfección precoz. Además, en la práctica clínica, por su amplio espectro y acción anaerobicida, con frecuencia predispone a candidiasis vaginal. Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, las tasas de resistencias están aumentando en nuestro país por lo que podemos considerar que producen un daño ecológico moderado y, consecuentemente, sólo se recomienda cuando no es posible administrar una de las pautas de primera elección.^{6,7,9}

En un estudio reciente con un número limitado de mujeres con cistitis aguda causada por enterobacterias BLEEs este antibiótico curó un 93% de las pacientes aunque no se realizó un seguimiento para evaluar las tasas de erradicación microbiológica. Si estudios ulteriores confirman estos resultados iniciales, amoxicilina-clavulánico podría ser otra opción en infecciones causadas por cepas sensibles (dos tercios de los casos).

Cefalosporinas. Las cefalosporinas orales de primera no se recomiendan como tratamiento empírico por las elevadas tasas de resistencia y las de segunda generación deben administrarse en pautas de más de 3 días⁵⁴⁻⁵⁷ (IbA) y no se recomiendan como antibacterianos de primera línea al producir un daño ecológico moderado, para evitar un ulterior incremento en las tasas de resistencia^{6,7,9}.

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 evaluables⁵⁸ (IbA). Aunque las tasas de resistencias a estos antibióticos aun son bajas en nuestro medio, del orden del 6-7%, se ha observado que entre los factores de riesgo para padecer una infección causada por enterobacterias BLEEs estarían la administración previa de cefalosporinas de 3ª generación y las infecciones urinarias recurrentes¹⁸, por lo que en la actualidad se consideran que presentan un daño colateral elevado y que su utilización debería reservarse para el tratamiento de infecciones graves^{6,7,9}.

4. La **nitrofurantoína**. A pesar de la utilización clínica de la nitrofurantoína durante muchos años, las tasas de resistencia para *E. coli* y *S. saprophyticus* es baja en Europa¹⁶ (IIB) y en nuestro medio^{4,7,14,38,39}, siendo algo menos activa frente a *Klebsiella spp* y *Proteus spp*. Hasta hace poco los estudios de equivalencia de nitrofurantoína eran en pautas de 7 días y con una posología de 4 veces al día (IbA) por lo que se consideraba como una opción muy secundaria⁵⁴. Sin embargo, en un estudio reciente una pauta de 100 mg/12h durante 5 días fue equivalente a cotrimoxazol 3 días, con tasas de erradicación superiores al 90% (IbA). Ello unido a los escasos efectos negativos sobre la flora intestinal hace que en las diferentes guías se recomiende como fármaco ahorrador de quinolonas y cefalosporinas y lo sitúan entre las líneas iniciales de tratamiento de la cistitis^{6,7,9,12,32,33}. La preocupación acerca de su seguridad, especialmente los síndromes pulmonares agudo y crónico, de predominio en ancianos^{59,60}, no se han observado cuando la nitrofurantoína se ha utilizado en el tratamiento de la cistitis aguda y a largo plazo y en dosis bajas en la profilaxis de las infecciones urinarias en niñas y mujeres^{6,7,9,12}.

5. La **fosfomicina trometamol** un fármaco con una mejor absorción que la fosfomicina cálcica, y en dosis única, proporciona niveles urinarios por encima de la CMI durante tres días, se elimina durante más de 7 días por lo que se puede utilizar en profilaxis de las ITU recurrentes en pautas de 3 gr cada 7-10 días. Se evaluó en dosis única (3 g) en un metaanálisis que constaba de 27 ensayos comparativos que incluía a pacientes no embarazadas (19 estudios), embarazadas (5 estudios) y en pediatría (3 estudios) pacientes⁴³ observándose tasas de curación clínicas del 95%, similares al comparador y de erradicación bacteriológica idénticas en mujeres no embarazadas (IaA). En embarazadas y en población pediátrica, aunque no se pudo realizar un metaanálisis las tasas de curación clínica y erradicación bacteriológica también fueron similares (IbA)⁴³.

Por lo que se refiere a la seguridad, en el metaanálisis, el porcentaje de reacciones adversas fue también similar excepto en las embarazadas en que fue inferior⁴³.

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^{15,16,43,61-64} (IIB). Se ha sugerido que el desarrollo de resistencia a éste fármaco a las enterobacterias, conferiría menor virulencia al microorganismo, especialmente en su capacidad de adhesión a las células uroepiteliales y a las sondas urinarias⁶⁵. Fosfomicina es menos activo frente a *S. saprophyticus* que representa sólo el 1,1-4.6% de las ITU bajas⁴.

La mayoría de las infecciones urinarias causadas por BLEEs (resistentes a cefalosporinas de 3ª generación) en nuestro medio son sensibles a fosfomicina trometamol⁴, y aunque la experiencia de su utilización en pacientes con ITUs causadas por cepas de *E. coli* productoras de BLEEs es escasa; en dos estudios^{66,67}, el 93% y del 94% de las mujeres con cistitis agudas tratadas con fosfomicina trometamol curaron, aunque en uno de los trabajos la tasa de erradicación microbiológica (78%) fue algo inferior al de las infecciones causadas por cepas sensibles a las cefalosporinas⁶⁷. Estos datos iniciales sugieren que fosfomicina trometamol podría ser la primera opción terapéutica en el tratamiento de éstas infecciones^{68,69}.

Las bajas tasas de resistencia en nuestro medio, que se mantienen inferiores al 4%, el mínimo daño colateral ecológico, y su comodidad posológica que facilita el cumplimiento hace que en la actualidad Fosfomicina-trometamol sea una de las opciones de primera línea en el tratamiento de la cistitis aguda en la mayoría de revisiones sobre el tratamiento de la cistitis^{7,9-12,32,33} y en las recientemente revisadas guías de la Sociedad Americana y Europea de enfermedades infecciosas con evidencia IaA⁶.

5.5 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones y coste e 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.

Tabla 12: Presentaciones, costes y pautas de los fármacos existentes en España (2013)

FÁRMACO	PRESENTACIÓN MÁS IDÓNEA (B,C)	DOSIS y DURACIÓN TRATAMIENTO	COSTE REAL (€)	COSTE TEÓRICO (€)
Amoxicilina-Ácido clavulánico	500/125 mg-24 comprimidos	500 mg/8 horas/5 días	4,67	2,85
Cefpodoxima proxetilo	100 mg – 12 comprimidos	100 mg/12 horas/3 días	5,74	2,82
Cefixima	200 mg – 6 cápsulas	400 mg/24 horas/3 días	3,45	3,45
Cefuroxima	125 mg – 12 comprimidos	250 mg/12 horas/5días	3,11	5,18
Ciprofloxacino	250 mg – 10 comprimidos	250 mg/12 horas/3 días	1,25	0,75
Fosfomicina trometamol	3000 mg – 1 sobre	3000 mg / dosis única	3,36	3,36
Levofloxacino	500 mg – 10 comprimidos	250 mg/24 horas/3 días	19,62	Presentación no adecuada
Nitrofurantoína	50 mg – 50 comprimidos	100 mg/12 horas/5 días	3,12	1,24
Norfloxacino	400 mg – 14 comprimidos	400 mg/12 horas/3 días	4,67	1,98
Ofloxacino	200 mg – 10 comprimidos	200 mg/12 horas/3 días	4,02	2,41
Sulfametoxazol-trimetoprim	400/80 mg – 20 comprimidos	400/80 mg/12 horas/3 días	2,17	0,65
Trimetoprim	160 mg – 16 cápsulas	200 mg/12 horas/5-7 días	1,80	Presentación no adecuada

Fuente de los costes: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Botplus, Portalfarma.com. Madrid 2013.

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.

5.6 Estrategia terapéutica en las cistitis recurrentes

Para determinar la actitud diagnóstico-terapéutica de las infecciones urinarias recurrentes (IUR) es fundamental la clasificación de las infecciones urinarias en **recidivas y reinfecciones**, lo cual se realiza mediante el análisis de los urocultivos practicados previamente.

Las recidivas representan aproximadamente el 20% de las IUR y se presentan generalmente en las primeras 2 semanas tras la aparente curación de la infección urinaria (IU) y son debidas a la persistencia de la cepa original (es decir, en los urocultivos detectaremos el mismo microorganismo con un patrón de sensibilidad antimicrobiana idéntico)¹².

Las recidivas suelen ser debidas a:

- a) Un tratamiento inadecuado (ej.: cistitis tratada empíricamente con un antibiótico que era resistente).
- b) Un tratamiento demasiado corto (ej.: la paciente fue tratada 3 días con un betalactámico que es insuficiente; o 3 días con una fluorquinolona y recidiva, lo cual podría deberse a la existencia de una pielonefritis subclínica que requerirá de 2 semanas de tratamiento).
- c) Al acantonamiento del microorganismo en un lugar inaccesible al antibiótico como sucede en los pacientes con litiasis renal que muchas veces requerirá de la solución de la misma para erradicar la infección.
- d) Algunas pacientes presentan recidivas sin causa aparente, es decir, después de haber realizado un tratamiento antibiótico correcto durante un tiempo adecuado y a pesar de tener un estudio urológico normal. En algunos casos podría ser debido a la existencia de una pielonefritis focal, a microabscesos renales o bien a que el microorganismo quedara acantonado en el interior de las células uroepiteliales. En esta situación se aconseja administrar tratamiento antibiótico durante 4-6 semanas (nivel IV).

Si la infección urinaria recidiva sintomáticamente con una pauta de 6 semanas o bien la paciente tiene una anomalía urológica no corregible con riesgo de lesión renal (ej.: reflujo vesicouretral) se recomendará profilaxis con dosis bajas de antibióticos durante 6-12 meses (ej.: medio comprimido de cotrimoxazol, dosis bajas de nitrofurantoína o bien una dosis de fosfomicina-trometamol 3 g durante 7-10 días). No es recomendable utilizar quinolonas en profilaxis dado el daño colateral ecológico (desarrollo de resistencias) de éstos fármacos.

La profilaxis antibiótica se administra por la noche y se iniciará una vez completado el tratamiento del último episodio de ITU y suele administrarse durante 6-12 meses.

Las **reinfecciones** representan el 80% de las IUR y son nuevas infecciones causadas por cepas diferentes (bien especies diferentes o bien por la misma especie, generalmente *E.coli*, pero con un patrón de sensibilidad diferente). Las reinfecciones suelen producirse más tardíamente (generalmente más de 2 semanas tras la infección urinaria inicial) y se observan fundamentalmente en mujeres jóvenes, en las cuales suelen estar relacionadas con la actividad sexual; en mujeres postmenopáusicas, en relación al déficit estrogénico; y en pacientes con patología uroginecológica subyacente, generalmente en relación a incontinencia urinaria y/o presencia de residuo postmiccional⁷⁰.

Los consejos clásicos de orinar con frecuencia, el realizar una micción postcoital y los hábitos higiénicos a menudo fracasan en éstas pacientes y en la actualidad hay evidencia de que en mujeres con IU recurrentes no son eficaces^{9,71}, lo cual no significa que no puedan ser útiles en pacientes con episodios aislados. La acidificación de la orina o la administración de preparados de lactobacilos por vía oral tampoco son remedios preventivos eficaces^{12,72}.

a) Re infecciones poco frecuentes (<3 al año):

Se considerará el tratamiento aislado de cada episodio. Aunque los estudios de **autotratamiento** se han realizado fundamentalmente en mujeres premenopáusicas, las cuales, si tienen un nivel intelectual adecuado, se autodiagnostican correctamente la cistitis en más del 90% de los casos, ésta es una opción terapéutica también en la mujer postmenopáusica (nivel IV). El autotratamiento dirigido previamente por el facultativo (en caso de infección urinaria se deja prescrito el antibiótico que ha de tomar si presenta síntomas claros de ITU, por ejemplo fosfomicina-trometamol 3g), debe aplicarse sólo en mujeres con IUR documentadas previamente, en pacientes motivadas con una buena relación médico-paciente, en las cuales la paciente tenga la posibilidad de consultar con un facultativo si la infección de orina no mejora en 48 horas^{9,12,72}.

b) Re infecciones frecuentes (> 3 al año):

En las pacientes con patología uroginecológica tributaria de cirugía (incontinencia urinaria, cistocele, etc), la corrección de la misma, suele solucionar las IUR o disminuye su frecuencia. En pacientes con IUR frecuentes y patología uroginecológica no tributaria de por sí de tratamiento quirúrgico, debe considerarse la profilaxis antibiótica para evitar nuevas recurrencias.

En las pacientes jóvenes, en las cuales las ITU suelen estar en relación con la actividad sexual, en pacientes menopáusicas sin patología uroginecológica de riesgo (en las cuales las infecciones se relacionan con un déficit de estrógenos a nivel vaginal), y en las mujeres con patología ginecológica no tributaria de tratamiento quirúrgico (ej.: contraindicación médica) y en los casos en los que persistan las recurrencias, se considerará una de las siguientes estrategias terapéuticas:

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

La decisión de aplicar una u otra estrategia preventiva va a depender de una serie de factores tales como la relación de las IUR con la actividad sexual, los efectos secundarios previos con la toma de antibióticos (ej. candidiasis vaginal), presencia de atrofia vaginal asociada, efectos secundarios y dificultades de aplicación de los estrógenos tópicos (tumefacción mamaria, prurito vaginal, metrorragia) además de tener en cuenta las preferencias de la mujer.

En la práctica clínica habitual⁷³, ante un caso de incontinencia urinaria y cistitis recurrente, el 78,2% de los médicos encuestados utiliza estrategias para prevenir o reducir el número de infecciones del tracto urinario. Los métodos más utilizados varían según la edad de la mujer. En las mujeres en edad fértil un 64,5% de los médicos utilizan los arándanos seguido de la profilaxis antibiótica postcoital en un 35,5% de los encuestados. En cambio, cuando las medidas preventivas van dirigidas a la prevención de la cistitis recurrente en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria el método más utilizado es la administración de estrógenos tópicos vaginales (un 77,2% de los médicos lo utiliza) seguido de la administración de arándanos (49,1%).

5.6.1 Profilaxis antibiótica postcoital (Tabla 13)

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la profilaxis antibiótica postcoital⁷⁴⁻⁷⁶ reduce significativamente las infecciones urinarias recurrentes en mujeres jóvenes sexualmente activas, en un porcentaje similar a la profilaxis continua (1aA). No se dispone de estudios de su eficacia en mujeres postmenopáusicas pero en opinión de expertos si las IUR están en relación a la actividad sexual, ésta es una opción válida (nivel IV).

De las distintas opciones disponibles, no se recomienda la utilización de quinolonas para evitar el desarrollo de resistencias a las mismas. Si la actividad sexual es intensa, 3g de fosfomicina trometamol cada 7-10 días es una opción muy cómoda. La profilaxis se administra durante 6-12 meses.

Si se realiza profilaxis con un determinado antibiótico y la paciente presenta una ITU recurrente, como tratamiento del episodio agudo deberá administrarse un antibiótico de un grupo distinto.

5.6.2 Profilaxis antibiótica continua

La profilaxis antibiótica continua reduce las tasas de ITU recurrentes un 80%. En un metanálisis realizado en el 2004⁷⁶ de 11 estudios (varios de ellos incluían tanto pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas) se evaluaron métodos profilácticos mediante la administración de antibióticos comparados con placebo, administrados durante 6-12 meses. Como conclusión del estudio se observa que la profilaxis antibiótica continua (con ½ comprimido de cotrimoxazol, 200 mg de norfloxacin, 250 mg de ciprofloxacino, 100 mg de trimetoprim, o 50-100 mg de nitrofurantoína ó dosis bajas de cefalexina) reduce significativamente las tasas de IUR (IaA), aunque las tasas de abandonos por dificultad de cumplimiento o efectos adversos son elevadas (5-20%). En estudios comparativos no se ha podido demostrar la superioridad de una pauta antibiótica frente a otra⁷⁶.

Se ha sugerido que la profilaxis reduce las recurrencias por 3 mecanismos: disminuyendo la concentración de enterobacterias a nivel fecal, esterilizando la orina de forma intermitente o a través de inhibir la adhesión bacteriana como sucede tras la administración de nitrofurantoína o fosfomicina trometamol.

Se recomienda administrar la profilaxis por la noche. En la actualidad, se prefiere reservar la utilización de quinolonas como antibióticos profilácticos, por el riesgo a incrementar la resistencia a las mismas, así como por aumentar el riesgo de padecer infecciones por microorganismos multiresistentes (BLEEs y SARM).

Además de las pautas clásicas utilizadas en profilaxis (tabla 13) debemos considerar por su comodidad, eficacia y facilidad de cumplimiento, la administración de fosfomicina trometamol 3g cada 7-10 días, pauta que ha demostrado reducir significativamente la incidencia de IUR (1bB)^{9,12,77}. La principal ventaja de esta pauta sería su comodidad de administración lo cual facilita el cumplimiento⁶⁴.

En base a los estudios, la duración de la profilaxis antibiótica será de entre 6 y 12 meses. Si las IUR recurren una vez cesada la misma (20-30% de los casos), se considerarán otras opciones preventivas o se reinstaurará la misma durante un período más prolongado (1-5 años). La monitorización de la flora rectal o vaginal para detectar la presencia de microorganismos resistentes no predice el desarrollo de recurrencias.

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

Tabla 13. Principales estrategias de profilaxis en las Infecciones Urinarias Recurrentes

ESTRATEGIAS DE PROFILAXIS	PROFILAXIS CONTINUA	PROFILAXIS POSTCOITAL
FOSFOMICINA TROMETAMOL	3g/7-10 días	3g/7-10 días
COTRIMOXAZOL	40/200 mg/día	40/200 mg/día 80/400 mg/día
TRIMETOPRIMA	100 mg/día	100 mg/día
NITROFURANTOÍNA	50-100 mg/día	50-100 mg/día
CIPROFLOXACINO*	125 mg/día	125 mg/día
NORFLOXACINO*	200 mg/día	200 mg/día
OFLOXACINO*	--	100 mg/día
CEFALEXINA	125-250 mg/día	125-250 mg/día
CEFACLOR	250 mg/día	--
ARÁNDANOS		
ESTRÓGENOS VAGINALES		

**Reservar como última estrategia de profilaxis*

5.6.3 Aplicación de estrógenos tópicos

En una revisión reciente publicada en la Cochrane⁷⁸ que incluía a 9 estudios, se concluía que:

- a) Al compararse con placebo, la administración de estrógenos por vía oral no reduce las IUR (1bA);
- b) Al compararse con placebo, la administración de estrógenos por vía vaginal, aumenta la concentración vaginal de lactobacilos, disminuye el pH vaginal y reduce las IUR (nivel 1aA).
- c) Desconocemos si la profilaxis antibiótica es superior a los estrógenos tópicos ya que en un estudio la profilaxis antibiótica fue superior y, en otro, los estrógenos vaginales fueron más eficaces.
- d) Aunque se ha sugerido que las cremas vaginales tendrían una eficacia superior a los óvulos o a la colocación de un anillo vaginal, no disponemos de estudios comparativos bien aleatorizados.

La administración de estrógenos es una de las opciones de primera elección cuando existe atrofia vaginal asociada y siempre ha de considerarse en toda paciente postmenopáusica (nivel IV).

5.6.4 Prevención de la ITU con extracto de arándanos

El efecto preventivo de los arándanos no es debido a su actividad antimicrobiana, ni a su capacidad de acidificación de la orina, que es insuficiente, sino a la capacidad que tiene las proantocianidinas (PAC) y en concreto las de tipo A de inhibir, de forma dosis-dependiente la adhesión bacteriana.

Un metanálisis⁷⁹, que incluyó 4 de los 10 estudios comparativos con arándanos (administrado de distintas maneras: jugo, extracto o comprimidos) frente a placebo, tres de ellos en pacientes ancianos, concluyó que los arándanos reducían significativamente el número de ITUs sintomáticas, con una reducción del 40% (IaB).

En la misma revisión, analizando 5 estudios que incluían a pacientes con vejiga neurógena y sondaje intermitente, y comparaban los arándanos frente a placebo, se concluyó que los arándanos no reducían las recurrencias en los pacientes con vejiga neurógena (1bB).

Aunque dos estudios ulteriores al meta-análisis⁸⁰ concluyeron que el jugo de arándanos no era superior al placebo, el porcentaje de pacientes con criterios de IUR recurrentes (>3 x año) incluidas fue bajo, por lo que la conclusión sería que los arándanos son poco eficaces en pacientes con pocas recurrencias.

En un estudio aleatorizado reciente que comparaba trimetoprim frente a arándanos, se concluyó que, a pesar de que la eficacia preventiva de trimetoprim era ligeramente superior a los arándanos en la prevención de las recurrencias, aunque sin diferencias significativas, la administración de trimetoprim tenía unos efectos secundarios también superiores⁸¹.

Los efectos secundarios de la administración de arándanos son escasos y mayoritariamente digestivos. A pesar de que los arándanos disminuyen el pH urinario, no parecen tener un papel litogénico, ya que los estudios realizados sobre la excreción urinaria de ácido úrico y sales cálcicas han sido muy variables⁸². Los arándanos contienen flavonoides, y éstos podrían interactuar con distintas enzimas del citocromo p450, pero los estudios realizados no han descrito interacciones clínicas relevantes con fármacos que se metabolizan por ésta vía⁸². No se recomienda la administración de arándanos en pacientes con conductos ileales ya que producen una irritación considerable de los mismos⁸².

Respecto a la duración y la dosificación de la administración de los arándanos como método preventivo, en base a los distintos estudios realizados, los arándanos se deberían administrar durante un período de 6-12 meses. En la actualidad se desconoce cuál es la dosis idónea ya que en los estudios realizados ésta ha sido muy variable, a pesar de ello, la Agencia Francesa para la Seguridad Alimentaria (AFSSA) recomienda la administración de 36 mg de proantocianidinas al día⁸³.

En resumen, los arándanos constituyen una opción preventiva eficaz en las enfermas con IUR, excepto en aquellas pacientes con vejiga neurógena. Aunque su eficacia es inferior a la profilaxis antibiótica, creemos que constituyen una estrategia preventiva de primera línea, ya que la administración profiláctica de antibióticos, además de los efectos secundarios que tienen para el paciente (alergias, candidiasis vaginal, etc) tiene un impacto sobre el desarrollo de resistencias a los mismos ya que en un determinado país existe una correlación directa entre consumo y porcentaje de resistencias.

5.6.5 Otras estrategias de prevención

Lactobacilos: La administración de lactobacilos por vía oral no es eficaz para la prevención de las IUR. La utilización de lactobacilos en aplicación vaginal es una estrategia profiláctica atrayente, pero los trabajos iniciales parecen indicar que el efecto preventivo es transitorio, por lo que se requieren de más estudios que demuestren su eficacia y inocuidad.

Instilación intravesical de cepas avirulentas y ácido hialurónico. La instilación de cepas avirulentas de *E.coli*, que actuarían a modo de interferencia bacteriana, se ha ensayado en lesionados medulares, pero no se ha generalizado, dada su complejidad y efecto transitorio.

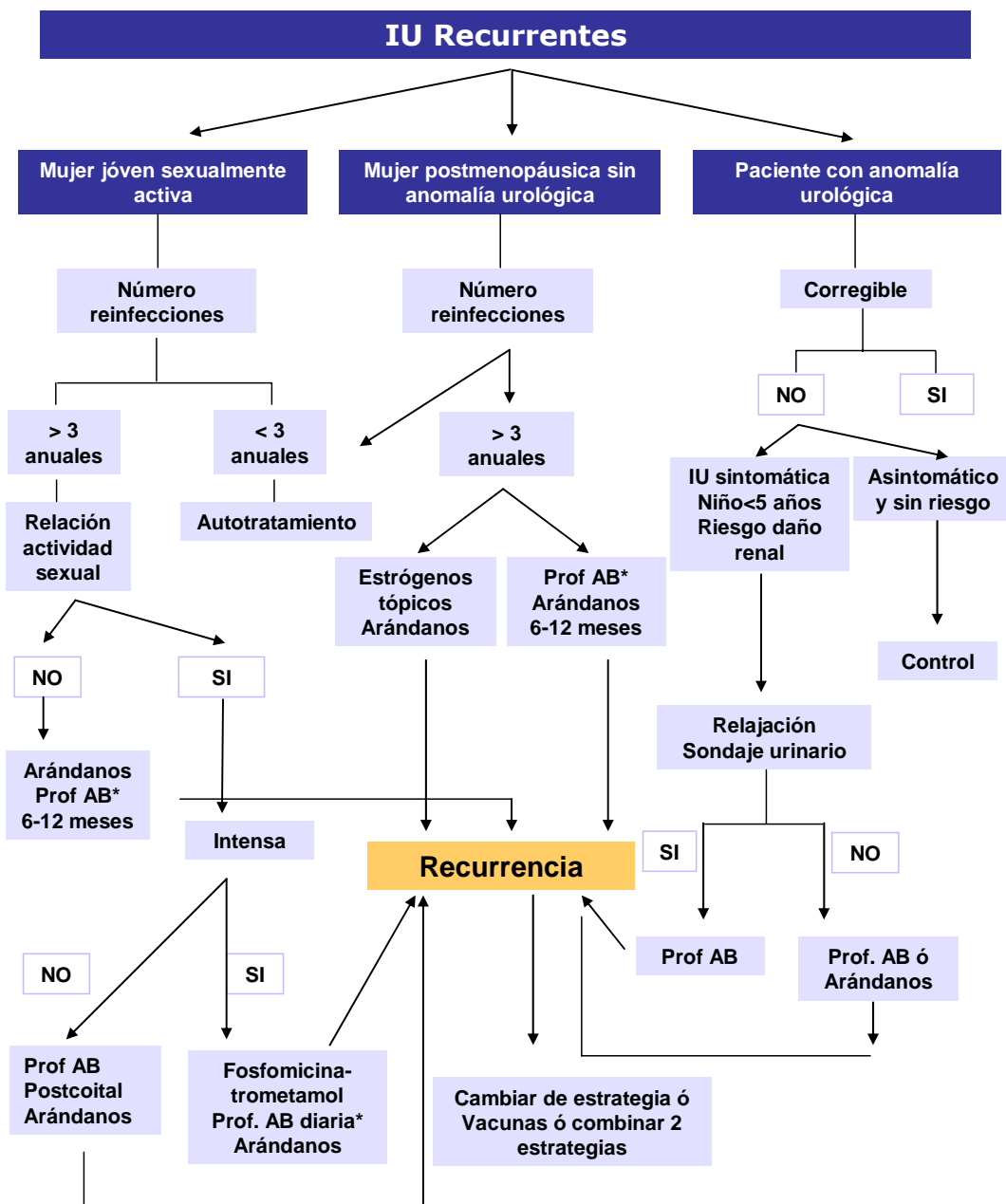
La instilación de a. hialurónico⁸⁴, disponible en nuestro medio para el tratamiento de la cistitis intersticial, y uno de los componentes de la capa de glucosaminoglicanos que evita la adherencia bacteriana, inyectado inicialmente de forma semanal y posteriormente mensual, ha mostrado eficacia en dos estudios. Por su complejidad y coste debe reservarse como última opción hasta que no se disponga de estudios aleatorizados.

La utilización de sustancias análogas de los receptores uroepiteliales como la D-manosa o de bacteriófagos son estrategias interesantes que requerirán de estudios clínicos.

Vacunas. La administración intravaginal de combinaciones de cepas uropatógeas tiene una eficacia parcial y transitoria y las vacunas basadas en la utilización de proteínas con capacidad adhesiva de las fimbrias tipo 1 (FimH) está en fase de estudio. Las administración de vacunas por vía oral o intranasal realizadas a partir de extractos bacterianos de cepas uropatógenas, actuarían estimulando los linfocitos T y B los cuales emigrarían a las mucosas, y entre ellas a la urinaria, donde producirían y secretarían IgG e IgA específicas que bloquearían la adhesión de las enterobacterias,

son una estrategia atrayente. Sin embargo, la experiencia clínica con los preparados comercializados en nuestro país es muy reducida y solo disponemos de un meta-análisis con la vacuna Uro-Vaxon (OM-89), no comercializada en nuestro medio, en el cual se constató una reducción del 50% en las IUR, por lo que, dado su coste, de momento no se pueden recomendar de forma generalizada.

En la actualidad se desconoce si la eficacia de la combinación de cualquiera de las principales estrategias comentadas anteriormente (antibióticos, arándanos o estrógenos vaginales) es superior a su utilización de forma individualizada. En la figura se muestra un algoritmo de decisión.



* Prof AB = Profilaxis antibiótica a dosis bajas: COTRIMOXAZOL 1/2 Comp/día (40/200) mg, ó FOSFOMICINA TROMETAMOL 3 g cada 10 días ó NITROFURANTOÍNA 50 mg/día ó CEFALEXINA 250 mg/día, ó QUINOLONAS (ciprofloxacino 100 mg/día, ofloxacino 200 mg/día, norfloxacino 400 mg/día).

6 Opinión de las pacientes

6.1 Jurado Ciudadano

La Organización Mundial de la Salud y la Colaboración Agree^{85,86} aconsejan incorporar el punto de vista y las preferencias de los pacientes en la elaboración de las Guías 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"³⁰.

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, 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, siendo estos cambios a menudo permanentes en las cistitis de repetición.

2. Principales necesidades de las pacientes: exigen acceso inmediato-urgente al médico y al tratamiento, comprensión 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 más información escrita en la consulta acerca de la enfermedad y las medidas preventivas y terapéuticas.

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.

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. La 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 y acceder fácilmente a la medicación considerándose la cistitis recurrente una enfermedad crónica.

7 Conclusión

Para instaurar un tratamiento empírico correcto es importante conocer la etiología 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 (vaginitis) y mayor frecuencia de recidivas.

Dado que las resistencias a los betalactámicos están aumentando, se aconseja reservarlos para otro tipo de infecciones más graves.

El **ciprofloxacino y otras quinolonas** presentan también una tasas de resistencias en aumento, y aumentan el riesgo de infecciones por MARSA y enterobacterias BLEEs, por lo que conviene preservar su utilización para enfermedades infecciosas de mayor gravedad.

La **nitrofurantoína** podría contemplarse como un tratamiento empírico para la infección urinaria baja no complicada, por la alta sensibilidad de *E. coli* (prácticamente superior al 92%) y sus pocas variaciones geográficas; sin embargo, y a pesar de disponer de una pauta más cómoda (100 mg/12h durante 5 días), se dispone de otras alternativas que facilitan el cumplimiento.

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 escasos efectos secundarios y administración en dosis única de 3 gr, 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.

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 en una única monodosis de 3 g.

Tratamiento de 2ª elección:

Nitrofurantoína, 100 mg/12horas durante 5 días.

Tratamiento de 3ª elección:

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

Cefuroxima 250 mg/12h durante 5 días

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

Tratamiento de 4ª elección:

Norfloxacin, 400 mg/12 horas durante 3 días.

Ciprofloxacino, 250 mg/12 horas durante 3 días.

Cefixima, 400 mg/24 horas durante 3 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.
- Efectos secundarios (vaginitis)
- Daño colateral ecológico (selección de resistencias)

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

Tabla 14. Recomendaciones de tratamiento en pacientes con bacteriuria asintomática	
En la 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 (IbA)
En mujer premenopáusica no gestante	No se recomienda el tratamiento (IbA)
En mujeres ancianas que viven 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 ras 48 horas de la retirada del mismo	Puede considerarse el tratamiento (IbA)

* 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 16⁸⁷ 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^{88,89}
- 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^{88,89}

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^{88,89}. 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 (categoría B), en monodosis; los betalactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas) en pautas de 5 días (categoría B); y nitrofurantoina (categoría B) en pautas de 5-7 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)

8.3 La mujer diabética

La **bacteriuria asintomática** presenta una elevada prevalencia en la mujer diabética (entre un 9 y un 27%)⁸⁷ frente al 6% de prevalencia detectado en mujeres no diabéticas⁴⁷. 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)^{47,87,89}

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)⁴⁷. Por sus características metabólicas la paciente diabética mal controlada afecta de cistitis presenta una mayor probabilidad de desarrollar una complicación renal, como necrosis papilar⁹⁰.

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.

9.1 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

1. Gomariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22 (6):133-41.
2. Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22: 1-6.
3. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ* 2001; 323:1197-8.
4. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicentrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (1):4-9.
5. Sánchez 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 (10):783-787.
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103–e120.
7. Palou A, Pigrau C, Molina I, Ledesma J, Angulo A. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin* 2011;136 (1):1-7.
8. López Blasco A, Cachón L, Comas D, Andreu J, Aguinaga J, Navarrete L. Informe juventud en España 2004. Edición electrónica (2005). Página Web (Octubre 2006) <http://www.injuve.mtas.es/injuve/contenidos.item.action?id=1729623244&menuId>
9. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *New Eng J Med* 2012;366:1028-37.
10. Wagenlehner FM, et al. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; Dec; 38 Suppl: 3-10.
11. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. International. The revival of fosfomycin. *J Infect Dis* 2011; 15:e732-9.
12. C. Pigrau. Infección del tracto urinario. Ed Ergon 2013. ISBN:976-84-15351-63-4.
13. Alós 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 (Supl. 4):3-8.
14. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(13): 481-6.
15. Naber Kg, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European urology*, 2008 Nov; 54 (5): 1164-1175.
16. Kahlmeter G, Polsen H. Antimicrobial susceptibility of *E. coli* from community acquired urinary tract infections in Europe. The ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial agent* 2012; 39:45-51.
17. Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. *J Urol* 1985; 133:628-630.
18. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-

- spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis 2009 Sep;49 (5): 682-90.
19. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 (Supl. 4):15-21.
 20. Andreu A. Patogenia del tracto urinario. En: C. Pigrau. Infección del tracto urinario. Ed Ergon 2013:85-104. ISBN:976-84-15351-63-4.
 21. Anderson GG, Palermo JJ, Schiling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science. 2003; 301 (no 5629):105-7.
 22. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Clin Infect Dis., 2000 Jan; 30 (1): 152-156.
 23. Stamm WE. Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. Clin Infect Dis., 1999 Apr; 28 (4): 723-725.
 24. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:537-43.
 25. Urinary 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 Tracy Infections. 2000.
 26. Foxman 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.
 27. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. J Urol 2002; 168:1720-1722.
 28. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economics costs. Dis Mon 2003; 49:53-70.
 29. Hooton 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.
 30. Jurado Ciudadano en Infecciones del Tracto Urinario (ITUs) de la Mujer. www.juradociudadano.com
 31. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkaen U, Kuosmanen P, Lipponen 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.
 32. Naber KG, Wullt B, Wagenlehner F. Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. International Journal of Antimicrobial Agents 2011 Dec; 38 Suppl.: 21-35.
 33. Wagenlehner F, hoyme U, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann. Clinical Practice. Uncomplicated urinary tract infections. Dtsch Arztebl Int 2011; 108 (24):415-23.
 34. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clin Proc 2004; 79 (8):1048-1054.
 35. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, Garcia-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J; Spanish Surveillance Group for E. coli Urinary Pathogens. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: age-related differences. Rev Esp Quimioter. 2007 Jun;20(2):206-10.
 36. Tena et al. Evolución del patron de sensibilidad de *E.coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio Multicéntrico en Castilla la Mancha. Rev Esp de Quimioter 2010;23 (1): 36-42.
 37. Sahuquillo-Arce J, et al. Antimicrobial resistance in more than 100.000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. Antimicrobial agents and Chemotherapy 2011;55:1222-8.
 38. C. LLor, et al. The use of amoxicillin and clavulanic acid and quinolones as first choice antibiotics in uncomplicated urinary tract infections in Spain should be reviewed. Atención Primaria 2012 Jul; 44 (7): 443-444.

39. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012 May;64(5):478-83
40. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2009 Nov; 34 (5): 407-413.
41. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol* 1999 Jan;9 (1):57-64.
42. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infections: success and failure. *Int J Antimicrob Agents*, 2008 Feb; 31S: S40-45.
43. Falagas ME et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemotherap* 2010;65:1862-77
44. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infections in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004; 170 (4):469-73.
45. Sádaba-Díaz B, Azanza-Perea JR, García-Quetglas E, Honorato-Pérez J. Fosfomicina trometamol. Dosis múltiples como pauta larga en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006; 24 (9): 546-550.
46. Palou J et al. Estudio comparativo aleatorizado para la evaluación de un nuevo esquema terapéutico de fosfomicina trometamol en mujeres postmenopáusicas con infección no complicada del tracto urinario inferior. *Actas urol Esp* 2013; 37 (3): 147-155.
47. K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-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/user_upload/Guidelines/15%20Male%20UTI.pdf (Febrero 2007).
48. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47.
49. 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.
50. 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.
51. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl 2):65-72.
52. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey, C, Dal-Ré, R, García de Lomas, J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap*, Enero 2007, Vol. 20 (nº 1): 68-76.
53. 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.
54. 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). Clinical Infectious Diseases* 1999; 24: 745-58.
55. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993 Jan-Feb; 21 (1): 34-39.
56. 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.

57. 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.
58. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for shortterm therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:897-900.
59. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001; 61 (3):353-364.
60. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85:149-185.
61. Kahlmeter G, Menday 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.
62. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 20):79-83.
63. Knottnerus BJ, Nys S, Ter Riet G, Donker G, Geerlings SE, Stobberingh E. Fosfomycin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? *J Antimicrob Chemother.* 2008 Aug;62(2):356-9.
64. 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.
65. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin microbial Infect Dis* 2010;29:127-42.
66. Rodríguez-Baño J. et al. Community infections caused by extended-spectrum β -Lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168 (17): 1897-1902.
67. Pulluckcu H, et al. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* related lower urinary tract infection *Int J antimicrob Agents* 2007;29:62-65.
68. Falagas ME, Kastoris A, et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum B-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50.
69. Rodríguez Baño J. Infección urinaria causada por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. En C. Pigrau. Infección del tracto urinario. Ed Ergon 2013. ISBN:976-84-15351-63-4.
70. Hu KK et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004 May 10; 164 (9): 989-993.
71. Scholes D, Otón TM, Roberts PL et al. Risk factors for recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis* 2000; 182:1177-82.
72. Pigrau C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (suppl):28-39.
73. Guía de práctica clínica "Diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital) de la Sección de Suelo Pélvico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2010.
74. Stapleton A., Latham RH. Johnson C., Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *JAMA*, 1990 Aug 8; 264 (6): 703-706.
75. Melekos MD., Asbach HW., Gerharz E., Zarakovitis IE., Weingaertner K., Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*, 1997; 157 (3): 935-939.
76. Albert X, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001209.

77. Ruddenko N et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by-long-term administration of fosfomicin-trometamol. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2005; 55 (7): 420-7.
78. Perrota C, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008; issue 2: CD005131.
79. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD0011321.
80. Stapleton et al. Recurrent urinary tract infections in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012;87 (2):143-50.
81. McMurdo M, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in older women. *JAC* 2009; 63 (2):389-95.
82. Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009; 69 (7):775-807.
83. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Aliments. www.afssa.fr.
84. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hialuronic acid. *Int J Gynaec Obstet* 2007;96:192-5.
85. Colaboración Agree. <http://www.agreecollaboration.org/>
86. Guidelines for Who Guidelines. EIP/GPE/EQC/2003.1.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf
87. Nicolle 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.
88. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Infección urinaria y embarazo . *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29:33-39.
89. Naber 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 EAU, 2006.
90. Ooi S-T, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 2004; 38:490-3.