

---

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA**

---

# Cistitis no complicada en la mujer

---

Guía Multidisciplinar

Actualización 2017

---

# 0. ÍNDICE

<b>1.</b>	
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
Justificación .....	4
Objetivos de la guía .....	5
Profesionales diana .....	5
Pacientes diana.....	5
Criterios de inclusión.....	5
Criterios de exclusión.....	6
<b>2.</b>	
<b>Metodología .....</b>	<b>7</b>
Equipo de desarrollo de la guía.....	7
Coordinador y coautores de la guía .....	7
Coautores.....	7
Project Management.....	7
Documentalista.....	7
Colaboradores.....	7
Declaración de conflicto de intereses.....	7
Revisión de la literatura.....	7
Fuentes consultadas.....	7
Desarrollo del contenido .....	9
Niveles de evidencia y grado de las recomendaciones.....	9
Procedimiento de difusión y actualización de la guía.....	10
<b>3.</b>	
<b>Infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer .....</b>	<b>11</b>
Definiciones .....	11
Etiopatogenia .....	12
ITU producidas por cepas de <i>E. coli</i> productoras de BLEE .....	13
Patogenia .....	14
Epidemiología.....	15
<b>4.</b>	
<b>Criterios diagnósticos.....</b>	<b>16</b>
Árbol de decisión.....	16
Anamnesis .....	17
Criterios de valoración para la derivación a atención especializada ....	18

<b>5.</b>	
<b>Tratamiento .....</b>	<b>19</b>
Introducción .....	19
Realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas .....	20
Duración del tratamiento antimicrobiano en la cistitis .....	22
Consideraciones sobre los distintos antibióticos .....	23
Cuál es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones y coste e indicaciones y pautas posológicas aceptadas.....	25
Estrategia terapéutica en las cistitis recurrentes .....	27
Profilaxis antibiótica postcoital .....	28
Profilaxis antibiótica continua .....	28
Aplicación de estrógenos tópicos .....	30
Prevención de la ITU con extracto de arándanos .....	30
D-manosa.....	31
Otras estrategias de prevención.....	31
<b>6.</b>	
<b>Opinión de las pacientes .....</b>	<b>33</b>
Jurado Ciudadano.....	33
Conclusiones del Jurado Ciudadano.....	33
<b>7.</b>	
<b>Conclusión .....</b>	<b>34</b>
Recomendaciones finales .....	35
<b>8.</b>	
<b>Situaciones especiales .....</b>	<b>36</b>
Bacteriuria asintomática .....	36
La mujer embarazada.....	37
La mujer diabética .....	37
<b>9.</b>	
<b>Educación sanitaria.....</b>	<b>38</b>
Instrucciones para la recogida de orina.....	38
<b>10.</b>	
<b>Bibliografía .....</b>	<b>39</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## Justificación

Las infecciones del tracto urinario (ITU), 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<sup>1</sup>.

Sus características, habitualmente leves y asociadas a la no presencia de complicaciones, han ocasionado que la toma de decisiones terapéuticas sea generalmente empírica<sup>2,3</sup>. 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<sup>4,5</sup>.

Las tasas de resistencias a los antibióticos varían a lo largo del tiempo y pueden ser diferentes entre las distintas Comunidades Autónomas españolas e incluso dentro de estas mismas zonas geográficas<sup>4</sup>. Además, estudios recientes han demostrado que **factores dependientes del paciente**, como el consumo reciente de antibióticos en los últimos tres meses, la presencia de ITU recurrentes o si la ITU está o no relacionada con los cuidados sanitarios, pueden modificar las tasas de resistencia a un antibiótico concreto<sup>2-4,6,7</sup>. Un tratamiento antibiótico racional de la ITU debe de considerar no sólo estos factores, sino también el concepto de **daño colateral ecológico** que puede tener un determinado antibiótico, no sólo sobre el propio paciente, sino sobre la ecología de la microbiota residente en el colon en el conjunto de la sociedad al facilitar la colonización por cepas resistentes a dicho antibiótico y a otros antibióticos, como sucede con la administración de fluoroquinolonas y el incremento de colonización e infecciones por *E. coli* productores de BLEE ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido)<sup>8,9</sup>. De esta manera se podrá establecer el tratamiento empírico más adecuado para el conjunto del país<sup>4</sup> y realizar un uso racional de los antibióticos que tenga el mínimo impacto sobre el desarrollo futuro de resistencias.

De todo ello surge la necesidad de crear un documento que facilite el abordaje de las ITU 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 cinco años desde la anterior guía y creemos que es momento de actualizarla 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 de **riesgo de resistencia basado en factores dependientes del propio paciente** (consumo reciente de antibióticos, infección relacionada con los cuidados sanitarios, etc.).

## Objetivos de la guía

Los objetivos de la presente guía de práctica clínica se resumen en la Tabla 1.

## Profesionales 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.

## Pacientes diana

### 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 incluye a las mujeres desde los 14-16 años (inicio de las relaciones sexuales) y sin límite de edad máxima.

TABLA 1

### Objetivos de la guía de práctica clínica de infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la mujer

- 1** Unificar criterios a nivel nacional en las recomendaciones terapéuticas de las infecciones urinarias no complicadas de las vías bajas en la mujer.
- 2** Disponer de una guía de tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas de las vías bajas en la mujer avalada por distintas sociedades médicas y que pueda ser asumida por las diferentes Comunidades Autónomas.
- 3** Contribuir a reducir la variabilidad de la práctica clínica en una patología tan extendida y con afectación 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 a atención especializada.

## Criterios de exclusión

Se excluyen como población diana de esta guía de práctica clínica 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 genitourinario
- Manipulación urológica reciente
- Insuficiencia renal crónica
- Inmunodepresión
- Litiasis renal
- Antecedentes de infección por gérmenes multirresistentes
- Trasplante
- Neoplasias avanzadas

## 2. METODOLOGÍA

### Equipo de desarrollo de la guía

#### Coordinador y coautores de la guía

- **Dr. Carlos Pigrau Serrallach**  
Jefe clínico de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona. Profesor titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Responsable de la revisión y actualización de la Guía Terapéutica 2017.
- **Dr. Juan Palou Redorta**  
Jefe clínico del Servicio de Urología. Fundació Puigvert, Barcelona. Miembro de la Junta de la European Society for Infections in Urology. Profesor asociado de Urología. Universitat Autònoma de Barcelona.
- **Dr. Félix Millán Rodríguez**  
Jefe clínico del Servicio de Urología. Fundació Puigvert, Barcelona. Master en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud. Universitat Autònoma de Barcelona.

#### Coautores

- **Dr. Francisco José Brenes Bermúdez**  
Médico de familia ABS Llefià, Badalona. Coordinador del Grupo de Trabajo del Enfermo Urológico de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria – *Semergen*. Tutor en la especialidad de Medicina de Familia. Unitat Docent Barcelonès 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.

#### Project Management

- **Lluís Triquell**  
Socio director Bioindustrias y Farmacia. Antares Consulting.
- **América R. Arias Antón**  
Consultora Bioindustrias y Farmacia. Antares Consulting.

#### Documentalista

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

### Colaboradores

- **Noemí Pérez León**  
Médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria. ABS Llefià, Badalona.
- **Montserrat Pimienta Escrihuela**  
Médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria. ABS Llefià, Badalona.

### 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 coautores de esta guía de práctica clínica han declarado la ausencia de conflictos de intereses.

Los doctores Juan Palou y Félix Millán participaron en una mesa redonda sobre infecciones urinarias en el Congreso Nacional de Urología de 2006 patrocinada por Zambon. El Dr. Pigrau participó en un simposio patrocinado por Zambon en el V Congreso Nacional del Suelo Pélvico, celebrado en Valencia en 2010.

### Revisión de la literatura

#### 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 se restringieron 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 30.880 citas, y por “practice guidelines” se recuperaron 32.149 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
- Fisterra
- New Zealand Guidelines
- Scottish Clinical Guidelines

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica publicadas por sociedades científicas e instituciones,

además de acceder a bases de datos de uso restringido (MD Consult) y fuentes de datos secundarias (TRIP). Se utilizó también la base de datos de revisiones sistemáticas de la Cochrane. En la Tabla 2 se muestran las fuentes consultadas más destacadas.

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 guía de práctica clínica.

Asimismo, 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 guía de práctica clínica.

TABLA 2

Fuentes consultadas más destacadas

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



Para el desarrollo de la guía de 2017 se ha tomado como documento base de trabajo la “Guía de práctica clínica de la cistitis no complicada en la mujer”, en su actualización de 2013, avalada por la Asociación Española de Urología y la guía de ITU del suelo pélvico de 2015, guías y revisiones recientes<sup>6-8,10-15</sup>.

Se han revisado las publicaciones más relevantes en este campo desde la publicación de la anterior guía y los principales cambios efectuados se han basado en la reciente guía de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario publicada por la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas<sup>7</sup>.

## Desarrollo del contenido

Para el desarrollo de la guía, se ha tomado como documento base de trabajo la “Guía de práctica

clínica de la cistitis no complicada en la mujer”, en su actualización de 2013, avalada por la Asociación Española de Urología, y la guía de ITU del suelo pélvico previa de 2015.

En la presente guía, el equipo de coordinadores y expertos ha revisado la evidencia científica existente y la ha incorporado a la misma.

## Niveles de evidencia y grado de las recomendaciones

Para la elaboración de las recomendaciones de esta guía se ha empleado la clasificación de la AHQR, utilizada por la Asociación Europea de Urología para el desarrollo de su guía “The management of urinary and male genital tract infections”.

Esta clasificación se resume en las Tablas 3 y 4.

TABLA 3

### Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

<b>Ia</b>	La evidencia científica procede a partir de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
<b>Ib</b>	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
<b>IIa</b>	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
<b>IIb</b>	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental, bien diseñado
<b>III</b>	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
<b>IV</b>	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

TABLA 4

### Grados de recomendación

<b>A</b>	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>B</b>	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>C</b>	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso
<b>X</b>	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

## Procedimiento de difusión y actualización de la guía

En la primera edición de la guía, con el fin de alcanzar el máximo grado de cumplimiento de los objetivos, así como de contribuir a lograr 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 difusión de esta guía actual se realizará a través de su distribución a todos los miembros de la Sociedad Española de Urología y en versión electrónica a facultativos de atención primaria, médicos de urgencias, ginecólogos e internistas.

La primera edición de esta guía de práctica clínica 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](http://www.guiasalud.es)). En octubre de 2008 y mayo de 2013 se procedió a una reactualización, que también fue incluida en Guía Salud. La presente actualización se ha llevado a cabo en abril de 2017.

### 3.

## INFECCIONES NO COMPLICADAS DEL TRACTO URINARIO BAJO EN LA MUJER

### Definiciones

A la hora de desarrollar esta guía, se han utilizado diversos conceptos teniendo en cuenta las definiciones de la Tabla 5.

TABLA 5  
Conceptos y definiciones

	Hallazgo microbiológico	Sintomatología asociada	
<b>Bacteriuria asintomática</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aislamiento de <math>\geq 10^5</math> UFC/ml de la misma cepa bacteriana en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción (chorro medio) en ausencia de síntomas</li> <li>2. Aislamiento de <math>\geq 10^2</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica estéril en ausencia de síntomas</li> </ol>	Ausencia de síntomas	
<b>Cistitis aguda</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aislamiento de <math>\geq 10^5</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio)</li> <li>2. Aislamiento de <math>\geq 10^2</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escozor miccional</li> <li>• Urgencia miccional</li> <li>• Polaquiuria</li> <li>• Dolor suprapúbico</li> <li>• Tenesmo</li> </ul>	Ausencia de fiebre o dolor lumbar o en el flanco sugestivos de pielonefritis
<b>Síndrome uretral agudo</b>	Ausencia de bacteriuria significativa	Presencia de escozor, polaquiuria y urgencia de ausencia de bacteriuria significativa	
Características principales			
	Aquella en la que coexisten una o varias de las siguientes circunstancias		
<b>Infección urinaria complicada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de catéter urinario o cateterismo intermitente</li> <li>• Obstrucción urinaria</li> <li>• Vejiga neurógena</li> <li>• Reflujo vésicoureteral</li> <li>• Anomalía anatómica del tracto genitourinario</li> <li>• Infección urinaria postoperatoria o después de manipulación urológica</li> <li>• Insuficiencia renal crónica</li> <li>• Inmunosupresión</li> <li>• Litiasis</li> <li>• Gérmenes multiresistentes: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i> multiresistente</li> </ul>		
<b>Cistitis recurrente</b>	Tres episodios de cistitis aguda en los últimos doce meses o dos episodios en los últimos seis meses		
<b>Cistitis recidivante</b>	Infección por la misma cepa de la misma bacteria antes de dos semanas tras acabar el tratamiento antibiótico. Sugiere fallo del tratamiento o alteración urológica subyacente		

UFC: Unidades formadores de colonias.

## Etiopatogenia

Las ITU bajas no complicadas comunitarias están causadas por un escaso número de especies bacterianas y más del 95% de ellas están producidas por una única especie (infección monomicrobiana)<sup>4,16-19</sup>. La mayoría de episodios se deben a microorganismos aerobios gramnegativos provenientes del colon, al ser las enterobacterias de la microbiota 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. Los datos proceden de dos estudios españoles llevados a cabo en diferentes Comunidades Autónomas, de un estudio europeo y de un estudio internacional realizado en mujeres españolas con ITU no complicada<sup>4,17-19</sup>.

En las mujeres jóvenes sin factores de riesgo las cistitis agudas están producidas casi exclusivamente por *Escherichia coli* (70-80% de los casos), seguidas por *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. En las mujeres jóvenes sexualmente activas, *Staphylococcus saprophyticus* también es común a esta edad,

**TABLA 6**  
Especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia

Especie o género	Andreu et al. <sup>4</sup> (2005)*	Andreu et al. <sup>17</sup> (2008)*	ARESC <sup>18</sup> (2006-2011)*		Estudio europeo <sup>19</sup> (2003)*	
	%	%	España	Global	18-50 años %	51-65 años %
<b>Gramnegativas</b>						
<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
<b>Grampositivas</b>						
<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

con una incidencia del 7% en el estudio ARESC, mientras que en mujeres de más 50 años sólo causa un 0,5% de las ITU bajas<sup>9</sup>.

### ITU producidas por cepas de *E. coli* productoras de BLEE

En los últimos años se ha producido en nuestro país un incremento de las ITU causadas por *E. coli* productoras de BLEE, es decir, de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, las cuales confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. En la actualidad<sup>17</sup>, el 6,7% de las ITU comunitarias son causadas por *E. coli* productoras de BLEE, observándose grandes 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 menos de 40 años y del 8,7% en enfermas de más de 60 años<sup>20</sup>.

Los factores de riesgo que predisponen a padecer una infección comunitaria por enterobacterias productoras de BLEE son la utilización reciente de antibióticos (fundamentalmente cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas), la residencia en un centro sociosanitario, la hospitalización reciente y la edad superior a 65 años<sup>21</sup>.

Sin embargo, aproximadamente un tercio de las pacientes con ITU causadas por enterobacterias productoras de BLEE no tienen aparentemente factores de riesgo; ello se había atribuido a que en nuestro país aproximadamente el 7% de los individuos sanos tienen su tracto digestivo colonizado por enterobacterias portadoras de BLEE. Recientemente se ha reconocido que **el antecedente de un viaje reciente a una zona de elevada prevalencia de BLEE** (por ejemplo, Sudamérica, Sudeste de Asia, etc.) **es un factor predisponente para padecer una ITU por BLEE<sup>22-23</sup>**; por lo tanto, en toda historia clínica sería interesante recoger el antecedente de viajes de pacientes con cistitis.

La producción de BLEE por las enterobacterias tiene importantes implicaciones clínicas, ya que estos aislados suelen ser resistentes a múltiples antimicrobianos (entre ellos  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas), lo cual limita las opciones terapéuticas.

En la Tabla 7 se observa que las cepas productoras de BLEE sólo mantienen una elevada actividad ante fosfomicina y ante carbapenems, amikacina y tigeciclina de administración parenteral.

TABLA 7

Sensibilidad de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en España

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Amoxicilina-clavulánico	40-70%	10-25%
Piperacilina/tazobactam	80-95%	20-60%
Cefotaxima	<5%	<10%
Ceftazidima	5-20%	0-15%
Imipenem	95-100%	95-100%
Ertapenem	95-100%	90-100%
Ciprofloxacino	5-15%	20-40%
Gentamicina	40-80%	40-80%
Amikacina	80-99%	70-90%
Trimetoprim-sulfametoxazol	10-30%	20-40%
Fosfomicina	90-100%	85-95%
Tigeciclina	95-100%	85-100%

Tabla extraída de Rodríguez-Baño<sup>23</sup>

## Patogenia

En relación con 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 hasta la pelvis y el 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 vesical<sup>24</sup>.

Si dichas bacterias no son eliminadas, se inicia una **colonización** (adhesión del microorganismo al urotelio, reproducción del microorganismo y eliminación por la 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**<sup>24</sup>. 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 intacto<sup>7</sup>. Entre los principales factores de virulencia de la *E. coli*, destacan<sup>24</sup>:

- 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 ADN muy particulares denominados así).

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

En las mujeres jóvenes 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 premenopáusica<sup>1,16, 24-25</sup>:

- 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 (IUR)<sup>24-26</sup>. En esta situación, a sospechar cuando hay una recidiva (mismo microorganismo) de la ITU sin anomalía urológica subyacente, un tratamiento más prolongado de la cistitis con un antibiótico con penetración intracelular como las fluoroquinolonas, cotrimoxazol o fosfomicina trometamol podría resolver la recurrencia. En mujeres menopáusicas la incontinencia urinaria y los factores asociados a una dificultad en el vaciado vesical (cistocele, residuo postmiccional, cirugía ginecológica previa) desempeñan 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 IUR<sup>21</sup>. 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 infección urinaria antes de la menopau-

sia (OR = 4,85%), estado no secretor para el grupo sanguíneo ABO (OR = 2,9) y cirugía ginecológica previa<sup>27</sup>.

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 infección urinaria eran con mayor frecuencia sexualmente activas (OR = 1,42) o diabéticas (OR = 2,78), y tenían antecedentes de ITU (OR = 4,2) o incontinencia (OR = 1,36). El tratamiento hormonal sustitutivo por vía oral no redujo el riesgo de ITU<sup>28</sup>. En un subanálisis del estudio ARESC español<sup>9</sup> se encontró que la frecuencia de IUR en mujeres posmenopáusicas fue significativamente superior (26,5%) a la hallada entre 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 niveles bajos de estrógenos vaginales, lo que condicionaría un descenso en la concentración vaginal de glucógeno y, secundariamente, de *Lactobacillus* spp. Ello produciría un aumento del pH vaginal, lo cual favorecería la colonización vaginal por enterobacteriáceas<sup>28-29</sup>.

## Epidemiología

Las infecciones del tracto urinario representan el segundo proceso infeccioso de mayor incidencia<sup>1,30-31</sup>, siendo una de las infecciones bacterianas más frecuentes en atención primaria. Las cistitis representan el 90% de las ITU en la mujer<sup>32-33</sup>. La infección urinaria es también muy prevalente en las mujeres mayores, y es la infección bacteriana más frecuente después de la neumonía y de las infecciones de partes blandas<sup>34</sup>.

La cistitis aguda se presenta fundamentalmente en **mujeres** sin enfermedades de base y sin anomalías funcionales o estructurales<sup>1,16,35</sup>. Entre el 50 y el 60% de las mujeres premenopáusicas tendrán al menos

un episodio de ITU en su vida<sup>30,36,37</sup>, y el 90% de las veces será una cistitis.

En mujeres jóvenes, **el pico de incidencia** de infecciones no complicadas del tracto urinario bajo se observa **entre los 16 y los 30 años**, coincidiendo con el inicio de la actividad sexual<sup>38</sup>. En la actualidad se observa un incremento en la frecuencia de las infecciones entre los 40 y los 50 años, coincidiendo con un cambio de pareja y relacionado con un nuevo incremento en la actividad sexual.

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 6.545 mujeres, la incidencia de cistitis en las mujeres participantes fue del 37%. De éstas, el 32% había padecido más de dos episodios de ITU a lo largo de su vida<sup>39</sup>.

Todavía resulta más difícil estimar el número de infecciones urinarias en mujeres posmenopáusicas. 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. A pesar de la elevada prevalencia de bacteriuria en las mujeres posmenopáusicas, los factores que predisponen a la infección urinaria sintomática han sido poco explorados si lo comparamos con los identificados en las mujeres premenopáusicas, pero factores como el cistocele, el prolapso uterino, la presencia de residuo postmiccional y la incontinencia urinaria se asocian fuertemente con la presencia de IUR. Según una encuesta realizada a ginecólogos españoles, alrededor del 25% de las mujeres menopáusicas con una ITU presenta recurrencias<sup>40</sup>.

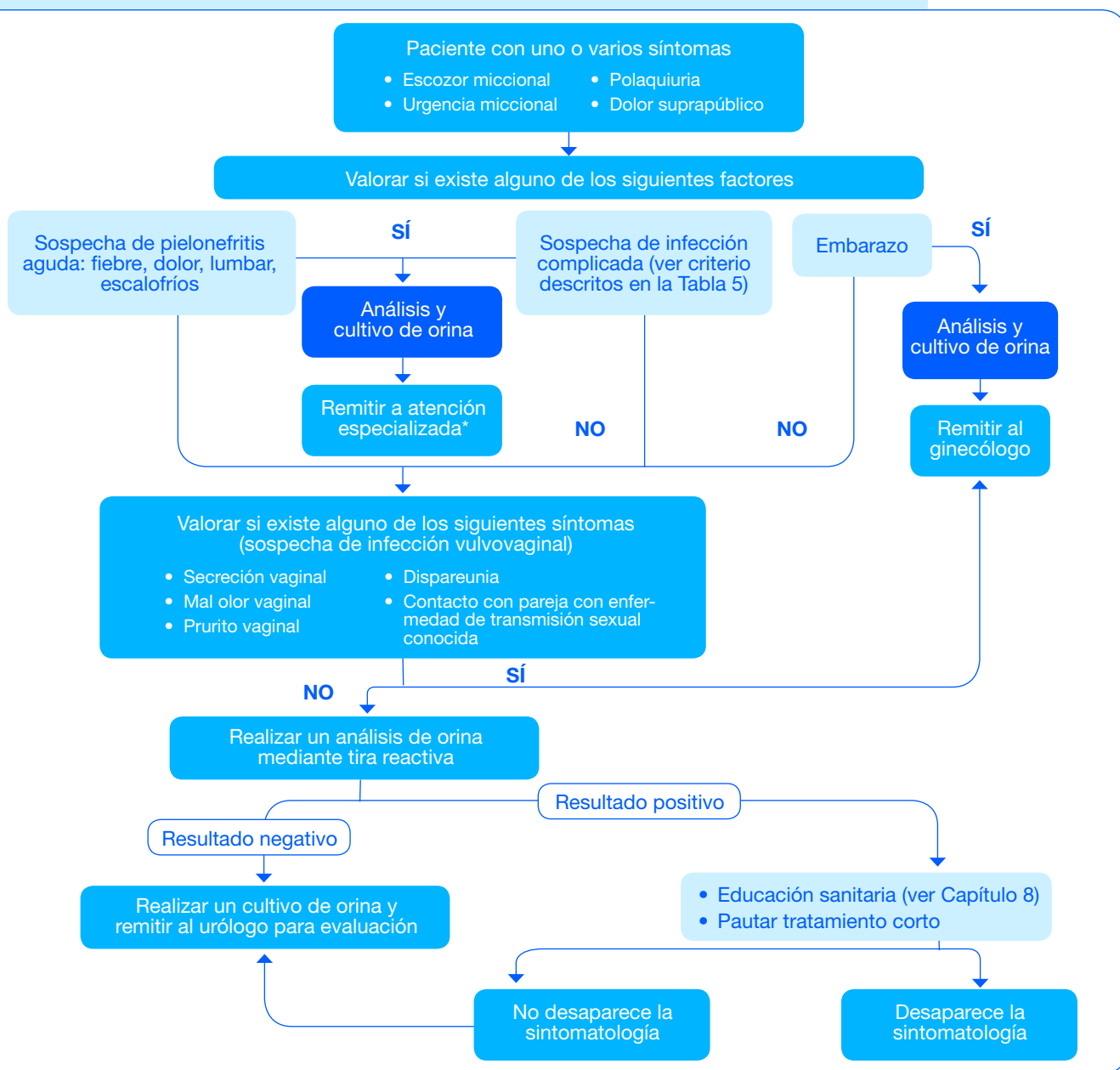
El riesgo de recurrencia en los seis meses siguientes es mayor en las infecciones por *Escherichia coli*<sup>16</sup>. Un estudio realizado en mujeres de entre 17 y 82 años de edad con cistitis por *E. coli* mostró que el 44% tuvo al menos una recurrencia durante el año siguiente<sup>31</sup>.

# 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

## Árbol de decisión

En la Figura 1 se muestra el árbol de decisión que se recomienda seguir.

FIGURA 1  
Árbol de decisión





## Anamnesis

Muchos de los puntos mencionados en la Tabla 8 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.

En la actualidad una buena anamnesis debe recoger información sobre la administración de antibióticos en los tres meses previos, ya que el uso reciente de un determinado grupo de antibióticos se correlaciona con una mayor tasa de resistencia al mismo, por

lo que ante una nueva ITU sería mejor cambiar de familia de antibiótico.

**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, ya que la presencia de hematuria obliga a realizar un adecuado diagnóstico diferencial y si existen coágulos, a descartar patología urológica asociada.

TABLA 8  
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 delante hacia atrás? ¿De atrás hacia delante?

¿Orina usted tras las relaciones sexuales?

### Foco vaginal

¿Las infecciones suelen aparecer tras las relaciones sexuales?

En las relaciones sexuales, ¿siente dolor durante la penetración? ¿Nota usted sequedad vaginal?

### Sospecha de reflujo o alteraciones anatómicas

¿Tuvo usted infecciones urinarias en la infancia?

¿Durante o al final de la micción nota usted dolor en el flanco o la zona lumbar?

### Sospecha de problemas de vaciado o de vejiga neurógena

¿Ha de hacer fuerza o apretarse el abdomen para comenzar a orinar?

¿Tiene dificultad para comenzar a orinar?

¿Nota usted un chorro fino? ¿Una disminución de la potencia del mismo?

Tras acabar de orinar, ¿tiene la sensación de no quedarse satisfecha? ¿Le parece que le queda aún orina por salir?

### Sospecha de resistencias antimicrobianas

Historia de consumo de antibióticos en los últimos tres meses

Viaje a un país con elevada incidencia de microorganismos resistentes (BLEE)

## Criterios de valoración para la derivación a atención especializada

Los criterios de valoración para la derivación a atención especializada se mencionan en la Tabla 9.

TABLA 9

### Criterios de valoración para la derivación especializada

- 1** Se remitirán los casos de cistitis recurrente, cistitis recidivante, infección urinaria complicada y síndrome uretral agudo (ver Tabla 5)
- 2** En el caso de una gestante sin bacteriuria asintomática previa, se remitirá al ginecólogo si hay cistitis aguda no resuelta
- 3** Se remitirán aquellos casos catalogados de cistitis aguda en los que la tira reactiva sea positiva y tras aplicar el tratamiento persista 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 dirigido según antibiograma, pero si el cultivo es negativo y persiste la sintomatología, se remitirá la paciente a atención especializada

# 5. TRATAMIENTO

## Introducción

En la selección de una pauta antibiótica empírica se deben considerar no sólo aspectos de **resistencias bacterianas tanto del país como del propio paciente**, 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 los seres humanos como en los animales) y además, determinados antibióticos seleccionan resistencias cruzadas. Es conocido que las quinolonas favorecen las infecciones por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), las producidas por enterobacterias productoras de BLEE y las causadas por *Clostridium difficile*, por lo que su uso debería reservarse para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas o de otras infecciones de mayor gravedad. En la misma línea estaría la utilización de cefalosporinas de tercera generación (como cefixima) para el tratamiento de una cistitis, ya que su consumo también se correlaciona con un

incremento de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y por *Clostridium difficile*. En la Tabla 10 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<sup>8-11,41,42</sup>. 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<sup>17,18</sup> (Ib). 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 incluye un porcentaje superior de pacientes con infecciones recurrentes, fracasos previos y/o resistencias<sup>9,32</sup>.

TABLA 10  
Antiinfecciosos considerados

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

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

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

## 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 hacer un uso racional y adecuado de los antibióticos. Según la guía conjunta de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y de la Sociedad Europea de Microbiología e Enfermedades Infecciosas (ESCMID), a la hora de recomendar 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 supera el 20%<sup>8</sup>.

En la Tabla 11 se presentan los datos relativos a la sensibilidad antibiótica en distintos estudios nacionales sobre cistitis.

En un estudio prospectivo publicado en 2011<sup>9</sup>, la sensibilidad de *E. coli* fue superior al 97% para fosfomicina trometamol y del 94% para nitrofurantoina. Aunque la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefuroxima se situó en el 78% y el 75%, respectivamente, la mayoría de las cepas no sensibles tenían una sensibilidad intermedia y sólo el 3,6% y el 1,7% fueron totalmente resistentes. Se observaron niveles bajos de sensibilidad de *E. coli* a ácido nalidíxico (73%) y cotrimoxazol (66%), y sobre todo a ampicilina (35%). El porcentaje de resistencias a ciprofloxacino superó el 12%. Otros estudios nacionales no prospectivos han confirmado que se mantienen las tasas bajas de resistencia a fosfomicina trometamol y a nitrofurantoina (inferiores al 5%) y que las tasas de resistencia a ampicilina siguen siendo superiores

TABLA 11

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 et al. <sup>4</sup> (2005)	Gobernado et al. <sup>43</sup> (2007)	Andreu et al. <sup>17</sup> (2008)			ARESC España (2011) <sup>9</sup>		Estudio internacional ARESC <sup>18</sup> (2008)	
	%	%	%	Intervalo por comunidades (%)	> 60 años (%)	Premenopausia (%)	Posmenopausia (%)	Global (%)	España (%)
Ácido pipemídico	67,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	41,3	47,6	39,3	63,2-27,9	36,8	35,0	36,2	45,1	35,3
Amoxicilina-ácido clavulánico	90,8	94,3	91,9	97,0-81,7	96,1	79,9	73,2	81,8	77,6
Cefuroxima	90,7	95,5	91,1	98,5-78,6	90,7	78,3	69,6	81,0	75,3
Cefixima	95,8	-	93,1	98,9-79,7	91,3	-	-	-	-
Ciprofloxacino	77,2	81,4	76,1	87,5-62,7	66,1	90,3	83,3	91,3	88,1
Cotrimoxazol	66,1	74,1	68,0	77,0-62,7	62,6	67,6	65,9	70,5	66,2
Fosfomicina trometamol	97,9	99,8	98,3	99,4-95,6	97,9	97,4	97,8	98,1	97,2
Nitrofurantoina	94,3	66,6	96,2	100-87,0	96,3	93,8	93,5	95,2	94,1

al 60% y a cotrimoxazol, superiores al 35%; las tasas de resistencia a quinolonas son variables pero con porcentajes que pueden alcanzar el 25-30%, mientras que las de resistencia a amoxicilina-clavulánico se sitúan en torno al 8-15%<sup>44-47</sup>.

En el estudio ARESC español<sup>9</sup> se observó que en las mujeres posmenopáusicas se registra un aumento significativo en la tasa de resistencia de *E. coli* a antibióticos como amoxicilina-clavulánico (27% frente a 20%) y ciprofloxacino (17% frente a 10%). Este aumento de la resistencia a ciprofloxacino se constató también en el estudio de Andreu et al<sup>17</sup>, que además mostró una elevada sensibilidad a fosfomicina (97,8%)

y nitrofurantoína (93,5%) en el 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 ITU simples fue del 7-10%, mientras que en las ITU recurrentes aumentó hasta el 17-28%<sup>4,48</sup>. También se apreciaron aumentos significativos para ácido pipemídico (del 17,5% al 36,4%) y cotrimoxazol (del 26% al 43,3%)<sup>48</sup>. Sin embargo, en las infecciones recurrentes no se observaron aumentos significativos en las resistencias a fosfomicina o nitrofurantoína.

TABLA 12

Porcentajes de resistencias considerando todos los microorganismos aislados en 572 pielonefritis agudas (PNA), en relación con la ausencia o presencia de factores de riesgo de resistencia<sup>49</sup>

ANTIBIÓTICO	PNA comunitaria sin factores de riesgo N = 300	NA comunitaria con ITU recurrente* y/o antibióticos previos** N = 168	PNA aguda relacionada con los cuidados sanitarios N = 104%
Ampicilina	69,7	78,3	84,6
Amoxicilina-clavulánico	17,1	27,8	44,3
Piperacilina-tazobactam	16,3	25,0	40,7
Cefuroxima	4,2	18,6	36,1
Cefotaxima/ceftriaxona	1,1	12,6	22,2
Ertapenem	0	0	4,3
Imipenem	0	0	8,0
Amikacina	2,6	2,3	2,0
Ciprofloxacina	17,5	30,8	61,4
Cotrimoxazol	26,8	40,0	50,7
Fosfomicina	0,6	6,7	11,9
Enterobacterias BLEE N(%)	2 (0,7)	14 (8,3)	15 (15,4)
Enterobacterias AmpC	0	0	1 (2,1)

Los datos se expresan en porcentajes.

AmpC:  $\beta$ -lactamasas tipo AMP; BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido; ITU: infección del tracto urinario

\* ITU recurrente: definida como  $\geq 3$  episodios de ITU sintomática (cistitis o pielonefritis) en los últimos 12 meses.

\*\* Utilización de antibióticos previos por cualquier motivo en los últimos 3 meses.

La etiología y la sensibilidad antimicrobiana de las pacientes con pielonefritis aguda es muy parecida a la de las pacientes con cistitis. Dado que no disponemos de estudios recientes que sean adecuados para valorar los porcentajes de sensibilidad antimicrobiana, creemos de interés aportar en la Tabla 12 los porcentajes de sensibilidad antimicrobiana en un estudio reciente (2016) realizado en nuestro medio, en función de si la infección estaba relacionada con los cuidados sanitarios (procedencia de centro sociosanitario y/o sondaje urinario y/o manipulación urinaria reciente) o era comunitaria, y en estas pacientes si la ITU era recurrente o la paciente había tomado antibióticos en los últimos tres meses. Como puede observarse en la tabla, las tasas de resistencia a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cotrimoxazol eran muy elevadas en todos los grupos de las pacientes, y la resistencia a cefuroxima y quinolonas aumentaba considerablemente en las pacientes con una ITU asociada a los cuidados sanitarios, pero también en las pacientes con ITU recurrentes o con consumo reciente de antibióticos, y superaba el 20%, límite para no utilizar un antibiótico en el tratamiento empírico de la cistitis. Esta elevada tasa de resistencia a las quinolonas en pacientes con exposición reciente a antibióticos (últimos tres meses) también ha sido observada en otros estudios recientes<sup>50</sup>. Fosfomicina mostró unas bajas tasas de resistencia en la mayoría de las situaciones, y por debajo del 20% en las ITU relacionadas con los cuidados sanitarios.

**En la actualidad, en nuestro medio y debido a las elevadas tasas de resistencias (>20%), no se recomienda utilizar como tratamiento empírico de la cistitis ni amoxicilina, ni amoxicilina-clavulánico, ni cotrimoxazol. Tampoco serían recomendables las quinolonas si la paciente presenta factores de riesgo de resistencia (ITU recurrente, antibióticos recientes o ITU asociada a cuidados sanitarios).**

**Fosfomicina se mantuvo activa tanto en las pacientes con factores de riesgo de resistencia como en las que no tenían factores de riesgo de resistencia.**

## 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 posteriormente 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 días<sup>51</sup> (IIIB).

En **mujeres premenopáusicas** con cistitis, las pautas de 3 días con fluoroquinolonas o cotrimoxazol han demostrado ser igual de efectivas que las pautas clásicas de 7 días, siendo preferibles debido a su mejor cumplimiento, sus costes más reducidos y una frecuencia más baja de reacciones adversas. Sin embargo, la administración de 3 días de amoxicilina-clavulánico o de otros  $\beta$ -lactámicos de vida media corta tiene una eficacia inferior, igual que sucede con nitrofurantoína, que requiere una administración de 5 días<sup>9,52</sup>. Por otro lado, la utilización de pautas de 24 horas de duración con cotrimoxazol, fluoroquinolonas y  $\beta$ -lactámicos ha demostrado ser menos efectiva que el mismo antibiótico utilizado de forma más prolongada (IaA). Fosfomicina trometamol en una única dosis diaria de 3 g tiene una eficacia similar a las pautas de 3-7 días con cotrimoxazol o quinolonas o nitrofurantoína, según un reciente metaanálisis<sup>53</sup>.

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 los efectos prolongados del fármaco.

En las **mujeres posmenopáusicas**, clásicamente se recomendaba un tratamiento prolongado (7-10 días) para tratar la cistitis. Sin embargo, en un estudio<sup>54</sup> hecho en mujeres de más de 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 metaanálisis reciente que

incluía 15 estudios<sup>54</sup> concluyó que en mujeres posmenopáusicas las pautas ultracortas (un día) fueron menos eficaces que 3-7 días de tratamiento, pero que las pautas de 3 días con cotrimoxazol o fluoroquinolonas o 5 días con un  $\beta$ -lactámico eran igual de eficaces que las pautas largas de 7-10 días (la), con un coste inferior. Sin embargo, en un estudio no doble ciego se comparó fosfomicina trometamol a dosis de 3 g con 5 días de ácido pipemídico y los autores sugieren que este 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 días<sup>55</sup> y en un estudio reciente ha demostrado una eficacia similar a las quinolonas<sup>56</sup>.

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

## Consideraciones sobre los distintos antibióticos

1. La asociación **trimetoprim-sulfametoxazol** (TMP/SMX), también denominada cotrimoxazol, fue

TABLA 13

Pautas recomendadas por la European Association of Urology

	Dosis	Duración
<b>Cefpodoxima axetilo</b>	100 mg/12 horas	3 días
<b>Ciprofloxacino*</b>	250 mg/12 horas	3 días
<b>Fosfomicina trometamol<sup>#</sup></b>	3.000 mg/dosis única	1 día
<b>Levofloxacino*</b>	250 mg/dosis única diaria	3 días
<b>Nitrofurantoina<sup>#</sup></b>	100 mg/12 horas	5 días
<b>Norfloxacino*</b>	400 mg/12 horas	3 días
<b>Ofloxacino*</b>	200 mg/12 horas	3 días
<b>Trimetoprim*</b>	200 mg/12 horas	5-7 días
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol*<sup>#</sup></b>	160-800 mg/12 horas	3 días

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

(<sup>#</sup>) Antibióticos considerados de primera elección en las recientes guías IDSA y europeas<sup>8,33</sup>. Pivmecillinam 400 mg/12 horas durante 5 días (no disponible en nuestro país) también se considera de elección.

el fármaco más estudiado. El tratamiento considerado estándar es el tratamiento de 3 días con TMP/SMX (IaA). TMP sólo fue equivalente a TMP/SMX en relación con la erradicación y con 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 reservarse a infecciones causadas por microorganismos con sensibilidad comprobada, ya que existe una estrecha correlación entre la susceptibilidad y la erradicación de *E. coli* por un lado, y la resistencia y persistencia de los uropatógenos por otro<sup>57,58</sup> (Ib). Aunque su uso se asocia a la aparición de resistencias y tiene un impacto sobre la flora intestinal, el daño ecológico colateral se considera leve-moderado<sup>9</sup>.

2. Las **fluoroquinolonas** incluyen 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 de que una pauta de 3 días es equivalente a 7 días de tratamiento (IaA)<sup>8-10</sup>.

La preocupación existente en la anterior guía por el incremento de las resistencias a las quinolonas (que era del 10% en mujeres jóvenes<sup>9,16,17,59</sup> y que alcanzaba porcentajes del 25% en pacientes con ITU recurrentes, menopáusicas o con exposición previa a antibióticos, o en estudios de microbiología que podrían estar sesgados<sup>4,9,16,17,44-48,59</sup>) se ha confirmado en estudios recientes (ver Tabla 11), con tasas de resistencia superiores al 50% en las ITU relacionadas con los cuidados sanitarios, por lo que sólo podrían emplearse en pacientes sin factores de riesgo de resistencia (sin ITU recurrentes, sin tratamiento con antibióticos en los últimos tres meses, etc.)<sup>49,50</sup>.

Considerando *a)* las elevadas tasas de resistencia a las quinolonas, *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 predisponente de infecciones por enterobacterias BLEE, por SARM y por *Clostridium difficile*, **se hace necesario restringir su uso para las pacientes sin factores de riesgo de resistencia** y en aquellas situaciones en las que no dispongamos de otras alternativas para tratar la ITU baja<sup>8,9</sup>.

3. En general, los  **$\beta$ -lactámicos** como grupo son menos efectivos que los fármacos antes mencionados (IbB)<sup>8,9</sup>.

**Amoxicilina-clavulánico.** Una pauta de 3 días de amoxicilina-clavulánico no es tan efectiva como un tratamiento de 3 días con ciprofloxacino<sup>60</sup> (IbB), por lo que en la actualidad **se recomienda una pauta de 5 días**, hecho que puede dificultar el cumplimiento. Esta diferencia puede deberse a la inferior capacidad de la amoxicilina-clavulánico para erradicar *E. coli* de la vagina o de las células uroepiteliales, causando una reinfección precoz. Además, produce un daño ecológico moderado-importante y en la práctica clínica, debido a su amplio espectro y acción anaerobicida, con frecuencia predispone a candidiasis vaginal. Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, en nuestro país las tasas de resistencias son muy elevadas, por lo que **no se recomienda como tratamiento empírico**<sup>7</sup>; si se dispone de antibiograma, sólo se recomienda cuando no es posible administrar una de las pautas de primera elección<sup>7-10</sup>.

**Cefalosporinas.** No se recomiendan las cefalosporinas orales de primera generación como tratamiento empírico por las elevadas tasas de resistencia, mientras que las de segunda generación deben administrarse en pautas de más de 3 días<sup>61-64</sup> (IbA) y, dado que producen un daño ecológico moderado, no se recomiendan como antibacterianos de primera línea para evitar un ulterior incremento en las tasas de resistencia<sup>8-10</sup>. En base a los datos actuales, no serían recomendables en el tratamiento empírico de aquellas ITU relacionadas con los cuidados sanitarios<sup>49</sup>.

Entre las cefalosporinas orales de tercera generación, un tratamiento de 3 días con cefpodoxima proxetilo resultó tan seguro y efectivo como el de TMP/SMX en 133 pacientes evaluables<sup>65</sup> (IbA). Aunque las tasas de resistencias a estos antibióticos aún son bajas en nuestro medio (<10%), se ha observado que entre los factores de riesgo de padecer una infección causada por enterobacterias BLEE se encontrarían la administración previa de cefalosporinas de tercera generación y las infecciones urinarias recurrentes<sup>21</sup>, por lo que en la actualidad se considera que presentan un daño colateral elevado y que su utilización debería reservarse para el tratamiento de infecciones graves<sup>8-10</sup>. Tampoco recomendamos su utilización empírica en aquellas ITU relacionadas con los cuidados sanitarios, por superar las resistencias el 20%.



Como en la actualidad las cepas sensibles a cefuroxima lo son en menor grado respecto a cuando se introdujo el fármaco, se recomienda administrar cefuroxima a dosis de 250-500 mg/8 horas.

**4. Nitrofurantoína.** Las tasas de resistencia para *E. coli* y *S. saprophyticus* son bajas en Europa<sup>19</sup> (Ib) y en nuestro medio<sup>4,9,17,46,47</sup>, y algo superiores para *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 cuatro veces al día (IbA), por lo que se consideraba como una opción muy secundaria<sup>61</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente una pauta de 100 mg/12 horas durante 5 días fue equivalente a cotrimoxazol 3 días, con tasas de erradicación superiores al 90% (IbA). Además, tiene escasos efectos negativos sobre la microbiota intestinal, por lo que las diferentes guías la recomiendan como fármaco ahorrador de quinolonas y cefalosporinas, y la sitúan entre las líneas iniciales de tratamiento de la cistitis<sup>7-10,13,41,42</sup>.

**5. Fosfomicina trometamol.** Es un fármaco con una mejor absorción que la fosfomicina cálcica, y en dosis única proporciona niveles urinarios por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) durante 3 días. Se elimina durante más de 7 días, por lo que se puede utilizar en profilaxis de las ITU recurrentes en pautas de 3 g 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 pediátricos (3 estudios)<sup>53</sup>, observándose tasas de curación clínicas del 95%, similares al comparador, y de erradicación bacteriológica idénticas en mujeres no embarazadas (IbA). Aunque no se pudo realizar un metaanálisis, en embarazadas y en población pediátrica las tasas de curación clínica y erradicación bacteriológica también fueron similares (IbA)<sup>53</sup>. En cuanto a la seguridad, el porcentaje de reacciones adversas fue también similar excepto en las embarazadas, en que fue inferior<sup>53</sup>.

Fosfomicina trometamol se ha utilizado ampliamente en varios países europeos en dosis única para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas desde 1988, y las tasas de resistencias a *E. coli* se han mantenido muy bajas, sin la aparición de resistencias cruzadas<sup>18,19,53,68-71</sup> (Ib). En el estudio reciente<sup>49</sup> comentado anteriormente, las tasas de resistencias son inferiores al 15%, incluso en pacientes con factores de riesgo para tener resistencias (ver Tabla 11).

Se ha sugerido que el desarrollo de resistencia a este fármaco por parte de las enterobacterias conferiría menor virulencia al microorganismo, especialmente en su capacidad de adhesión a las células uroepiteliales y a las sondas urinarias<sup>72</sup>. Fosfomicina es menos activa frente a *S. saprophyticus*, que representa sólo el 1,1-4,6% de las ITU bajas<sup>4</sup>.

La mayoría de las infecciones urinarias causadas por BLEE (resistentes a cefalosporinas de tercera generación) en nuestro medio son sensibles a fosfomicina trometamol<sup>4</sup>. Existe una experiencia creciente con fosfomicina en el tratamiento de cistitis causadas por BLEE<sup>72-75</sup>, con tasas de curación clínica del 93-94% y de erradicación microbiológica del 78%. Estos datos iniciales sugieren que fosfomicina trometamol podría ser la primera opción terapéutica en el tratamiento de estas infecciones<sup>76,77</sup>.

Las bajas tasas de resistencia en nuestro medio, que se mantienen en estudios recientes, el mínimo daño colateral ecológico y su comodidad posológica, que facilita el cumplimiento, hacen 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<sup>7,9,10-13,41,42</sup> y en las recientemente revisadas guías de las sociedades americana, europea y española<sup>7</sup> de enfermedades infecciosas, con evidencia Ia<sup>8</sup>.

## Cuál 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.

En la Tabla 14 se muestran las presentaciones, los costes y las pautas de los fármacos existentes hasta la fecha en España.

TABLA 14

Presentaciones, costes y pautas de los fármacos existentes en España (2017)

FÁRMACO	Presentación más idónea (B,C)	Dosis y duración tratamiento	Coste real (€)	Coste teórico (€)
<b>Amoxicilina-ácido clavulánico</b>	500/125 mg – 24 comprimidos	500 mg/8 horas/5 días	5,84	2,85
<b>Cefpodoxima proxetilo</b>	100 mg – 12 comprimidos	100 mg/12 horas/3 días	13,39	Presentación no adecuada
<b>Cefixima</b>	200 mg – 14 cápsulas	400 mg/24 horas/3 días	8,04	3,44
<b>Cefuroxima</b>	250 mg – 15 comprimidos	250 mg/8 horas/5 días	7,26	7,26
	500 mg – 15 comprimidos	500 mg/8 horas/5 días	14,52	14,52
<b>Ciprofloxacino</b>	250 mg – 14 comprimidos	250 mg/12 horas/3 días	1,58	0,68
<b>Fosfomicina trometamol</b>	3000 mg – 1 sobre	3.000 mg/dosis única	3,09	3,09
<b>Levofloxacino</b>	500 mg – 10 comprimidos	250 mg/24 horas/3 días	18,73	Presentación no adecuada
<b>Nitrofurantoína</b>	50 mg – 21 comprimidos	100 mg/12 horas/5 días	3,00	2,86
<b>Norfloxacino</b>	400 mg – 14 comprimidos	400 mg/12 horas/3 días	4,67	2,00
<b>Ofloxacino</b>	200 mg – 7 comprimidos	200 mg/12 horas/3 días	2,93	2,51
<b>Sulfametoxazol-trimetoprim</b>	400/80 mg – 20 comprimidos	400/80 mg/12 horas/3 días	2,17	0,65
<b>Trimetoprim</b>	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, 2017.

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.

## Estrategia terapéutica en las cistitis recurrentes

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

Las **recidivas** representan aproximadamente el 20% de las IUR y se presentan generalmente en las primeras dos semanas tras la aparente curación de la infección urinaria. Se deben a la persistencia de la cepa original (es decir, en los urocultivos detectaremos el mismo microorganismo con un patrón de sensibilidad antimicrobiana idéntico)<sup>13</sup>.

Las recidivas pueden tener diversas causas.

- a) Un tratamiento inadecuado (por ejemplo, cistitis tratada empíricamente con un antibiótico que era resistente).
- b) Un tratamiento demasiado corto (por ejemplo, la paciente fue tratada 3 días con un  $\beta$ -lactámico 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 dos semanas de tratamiento).
- c) Un acantonamiento del microorganismo en un lugar inaccesible al antibiótico, como sucede en los pacientes con litiasis renal, que muchas veces requerirá de su solución 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 se podría deber a la existencia de una pielonefritis focal, a microabscesos renales o 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 seis semanas o bien la paciente tiene una anomalía urológica no corregible con riesgo de lesión renal (por ejemplo, reflujo vesicouretral), se recomendará profilaxis con dosis bajas de antibióticos durante 6-12 meses (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 estos fármacos.

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

Las **reinfecciones** representan el 80% de las IUR y son nuevas infecciones causadas por cepas diferentes (o bien por otras especies o bien por la misma especie, generalmente *E. coli*, pero con un patrón de sensibilidad diferente). Las reinfecciones suelen producirse más tardíamente (por lo general más de dos semanas después de la infección urinaria inicial) y se observan sobre todo en mujeres jóvenes, en las cuales suelen estar relacionadas con la actividad sexual; en mujeres posmenopáusicas, en relación con el déficit estrogénico; y en pacientes con patología uroginecológica subyacente, generalmente en relación con incontinencia urinaria y/o presencia de residuo postmiccional<sup>78</sup>.

Los consejos clásicos de orinar con frecuencia, el realizar una micción poscoital y los hábitos higiénicos a menudo fracasan en estas pacientes y en la actualidad hay evidencia de que en mujeres con IUR no son eficaces<sup>10,79</sup>, 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<sup>13,80</sup>.

### a) Reinfecciones 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 también es una opción terapéutica en las mujeres posmenopáusicas (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 3 g) debe aplicarse sólo en mujeres con IUR documentadas previamente y 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<sup>10,13,80</sup>.

## b) Reinfecciones 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 disminuir 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 relacionadas 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), en las mujeres con patología ginecológica no tributaria de tratamiento quirúrgico (por ejemplo, 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
- Administración de D-manosa

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 (por ejemplo, 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. Antes de instaurar cualquier profilaxis se tendrá que haber curado el último episodio de infección urinaria<sup>7</sup>.

En la práctica clínica habitual<sup>40</sup>, 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 ITU. 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 poscoital 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 ginecólogos lo utiliza), seguido de la administración de arándanos (49,1%).

## Profilaxis antibiótica poscoital

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la profilaxis antibiótica postcoital<sup>81-83</sup> 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 sobre su eficacia en mujeres posmenopáusicas pero en opinión de expertos, si las IUR están en relación con 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, 3 g 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.

## Profilaxis antibiótica continua

La profilaxis antibiótica continua reduce las tasas de ITU recurrentes un 80%. En un metanálisis realizado en 2004<sup>83</sup> 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 o dosis bajas de cefalexina) reduce significativamente las tasas de IUR (1aA), 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 otra<sup>83</sup>.

Se ha sugerido que la profilaxis reduce las recurrencias por tres mecanismos: disminuyendo la concentración de enterobacterias a nivel fecal, esterilizando la orina de forma intermitente o inhibiendo la adhesión bacteriana, como sucede tras la adminis-

tración de nitrofurantoína o fosfomicina trometamol. Se desconoce si el incremento de las resistencias puede haber modificado la eficacia de la profilaxis antibiótica.

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 (BLEE y SARM).

La nitrofurantoína puede causar neurotoxicidad, hepatotoxicidad y particularmente toxicidad pulmonar (neumonitis aguda por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar), sobre todo en exposiciones prolongadas. Aunque la incidencia de este efecto secundario es baja (del 0,13 al 0,0001% para las reacciones pulmonares

y del 0,0003% para las hepáticas), se recomienda la monitorización de la presencia de síntomas respiratorios y gastrointestinales durante su administración<sup>84-86</sup>. Debido a estos efectos secundarios, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recomendado evitar su utilización en tratamiento prolongado (>7 días). Sin embargo, ni la FDA ni la Agencia Europea del Medicamento (AEM) no han realizado ninguna recomendación en contra del uso de nitrofurantoína administrada en dosis bajas (50 mg/día) por tiempo prolongado (6 meses) como profilaxis de las ITU recurrentes. En el caso de utilizarla, sería conveniente informar al paciente de dicha posibilidad y aconsejarle que vuelva a consultar.

Además de las pautas clásicas utilizadas en profilaxis (Tabla 15), debemos considerar la administración de fosfomicina trometamol 3 g cada 7-10 días, pauta

TABLA 15

Principales estrategias de profilaxis en las infecciones urinarias recurrentes

Estrategias de profilaxis	Profilaxis continua	Profilaxis poscoital
<b>Fosfomicina trometamol</b>	3 g/7-10 días	3 g/7-10 días
<b>Cotrimoxazol</b>	40-200 mg/día	40-200 mg/día 80-400 mg/día
<b>Trimetoprima</b>	100 mg/día	100 mg/día
<b>Nitrofurantoína</b>	50-100 mg/día	50-100 mg/día
<b>Ciprofloxacino*</b>	125 mg/día	125 mg/día
<b>Norfloxacino*</b>	200 mg/día	200 mg/día
<b>Ofloxacino*</b>	--	100 mg/día
<b>Cefalexina</b>	125-250 mg/día	125-250 mg/día
<b>Cefaclor</b>	250 mg/día	--
<b>Arándanos D-Manosa</b>	2 g/día	
<b>Estrógenos vaginales</b>	2 veces por semana	

\*Reservar como última estrategia de profilaxis.

que ha demostrado reducir significativamente la incidencia de IUR (1bB)<sup>10,13,87</sup>. La principal ventaja de esta pauta sería su comodidad de administración, lo cual facilita el cumplimiento<sup>71</sup>.

En base a los estudios, la duración de la profilaxis antibiótica será de entre 6 y 12 meses. Si las IUR aparecen 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 microbiota 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.

### Aplicación de estrógenos tópicos

En una revisión reciente publicada en la Cochrane<sup>88</sup> que incluía nueve 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, mientras que 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 posmenopáusica (nivel IV). La mayoría de los estudios realizan una aplicación diaria durante las 2-3 primeras semanas y posteriormente siguen con una aplicación dos veces por semana.

### 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 tienen las proantocianidinas, y en concreto las de tipo A, de inhibir, de forma dosis-dependiente, la adhesión bacteriana.

Un metaanálisis<sup>89</sup>, que incluyó cuatro estudios comparativos con arándanos (administrado de distintas maneras: jugo, extracto o comprimidos) frente a placebo, tres de ellos en pacientes ancianas, concluyó que los arándanos reducían significativamente el número de ITU sintomáticas, con una reducción del 40% (1aB).

En la misma revisión, analizando cinco 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 las pacientes con vejiga neurógena (1bB).

Aunque dos estudios posteriores al metaanálisis<sup>90</sup> concluyeron que el jugo de arándanos no era superior al placebo, el porcentaje de pacientes con criterios de IUR (>3 por año) incluidas fue bajo, por lo que la conclusión es que los arándanos son poco eficaces en pacientes con pocas recurrencias. Un metaanálisis reciente<sup>91</sup> que incluía 13 estudios con 1.616 pacientes observó una eficacia global del 38%, que aumentaba al 47% en mujeres con ITU recurrentes y al 63% en el subgrupo de niños. Sin embargo, los arándanos tenían escasa eficacia en pacientes con pocas ITU. En un estudio aleatorizado reciente que comparaba trimetoprim frente a arándanos, se concluyó que, a pesar de que la eficacia 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 superiores<sup>92</sup>.

Los efectos secundarios de la administración de arándanos son escasos y mayoritariamente digestivos. A pesar de que 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 variables<sup>93</sup>. Los arándanos contienen flavonoides, y éstos podrían interaccionar con distintas enzimas del citocromo p450, pero los estudios realizados no han descrito interacciones clínicas relevantes con fármacos que se metabolizan por esta vía<sup>93</sup>. No se recomienda la administración de arándanos en pacientes con conductos ileales, ya que producen una irritación considerable de los mismos<sup>93</sup>.

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. La Agencia Francesa para la Seguridad Alimentaria (AFSSA) recomienda la administración de 36 mg de proantocianidinas al día<sup>94</sup>. En nuestro medio, la mayoría de los preparados comercializados contienen más de 100 mg de proantocianidinas/día.

En resumen, los arándanos constituyen una opción preventiva eficaz en las enfermas con IUR, excepto en aquellas pacientes con vejiga neurógena que realizan autosondajes. 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, aparte de los efectos secundarios sobre la paciente (alergias, candidiasis vaginal, etc.), tiene un impacto sobre el desarrollo de resistencias a los mismos, puesto que en un determinado país existe una correlación directa entre consumo y porcentaje de resistencias.

## D-manosa

Estudios experimentales han demostrado que la  $\alpha$ -D-manosa, un monosacárido presente en la glicoproteína de Tamm-Horsfall, se fija fundamentalmente a las fimbrias tipo 1 de los uropatógenos, evitando la adhesión de los mismos a los receptores uroepiteliales específicos. En un estudio aleatorizado reciente, que incluía un centenar de pacientes en cada grupo, los porcentajes de IUR fueron del 15% en el grupo de la D-manosa (2 g/día), del 20% en el grupo nitrofurantoína (50 mg/día) y del 60% en el grupo placebo<sup>95</sup>. Se desconoce su eficacia en el colectivo de pacientes con IUR relacionadas con el sondaje urinario, en las cuales la adherencia bacteriana juega un escaso papel en la patogenia de las IUR. Su coste puede limitar su uso en algunas pacientes.

## 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 más estudios que demuestren su eficacia<sup>96</sup>.

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

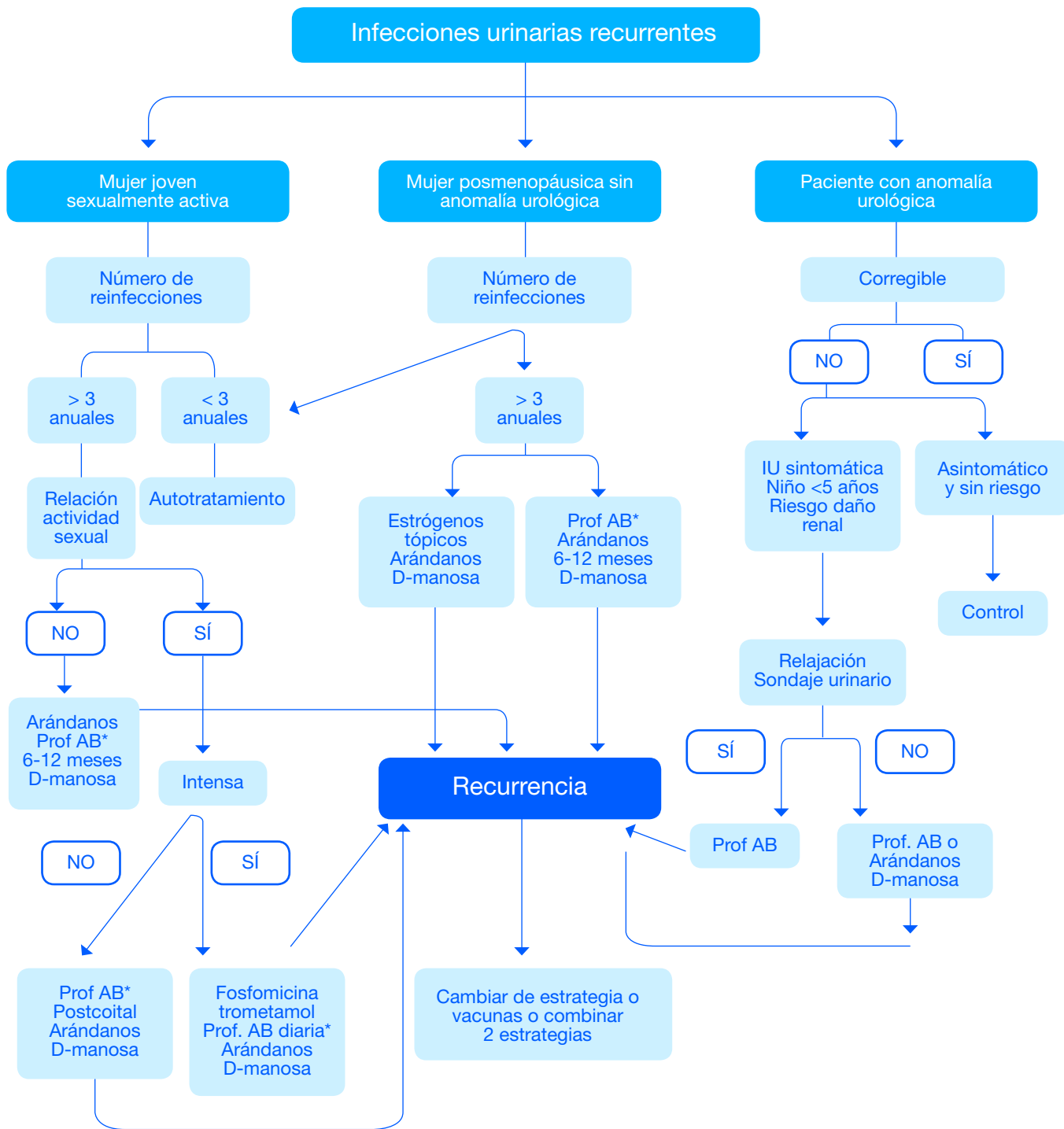
La instilación de ácido hialurónico<sup>97</sup>, disponible en nuestro medio para el tratamiento de la cistitis intersticial y uno de los componentes de la capa de glucosaminoglicanos que evita la adherencia bacteriana, inyectado inicialmente de forma semanal y posteriormente mensual, ha mostrado eficacia en dos estudios. Por su complejidad y coste debe reservarse como última opción hasta que no se disponga de estudios aleatorizados.

La utilización de bacteriófagos es una estrategia interesante que requerirá de estudios clínicos.

**Vacunas.** La administración intravaginal de combinaciones de cepas uropatógenas tiene una eficacia parcial y transitoria, mientras que las vacunas basadas en la utilización de proteínas con capacidad adhesiva de las fimbrias tipo 1 (FimH) están en fase de estudio. La administración por vía oral o intranasal de vacunas obtenidas a partir de extractos bacterianos de cepas uropatógenas –que actuarían estimulando los linfocitos T y B, los cuales emigrarían a las mucosas (entre ellas a la urinaria), donde producirían y secretarían IgG e IgA específicas que bloquearían la adhesión de las enterobacterias– constituye una estrategia atrayente. Sin embargo, la experiencia clínica con los preparados comercializados en nuestro país es muy reducida y sólo disponemos de un metaanálisis con la vacuna Uro-Vaxon (OM-89), no comercializada en nuestro medio, en el cual se constató una reducción del 40% en las IUR. Dado su coste y el limitado número de estudios disponibles hasta el momento, no las recomendaríamos como una de las estrategias preventivas iniciales<sup>96,98</sup>.

En la actualidad se desconoce si la eficacia de la combinación de cualquiera de las principales estrategias comentadas anteriormente (antibióticos, arándanos, D-manosa o estrógenos vaginales) es superior a su utilización de forma individualizada. En la Figura 2 se muestra un algoritmo de decisión.

FIGURA 2  
Infecciones urinarias recurrentes



\* Prof AB = Profilaxis antibiótica a dosis bajas: cotrimoxazol ½ comprimido/día (40/200) mg o fosfomicina trometamol 3 g cada 10 días o nitrofurantoina 50 mg/día o cefalexina 250 mg/día o quinolonas (ciprofloxacino 100 mg/día, ofloxacino 200 mg/día, norfloxacino 400 mg/día).



## 6. OPINIÓN DE LAS PACIENTES

### Jurado Ciudadano

La Organización Mundial de la Salud y la Colaboración Agree<sup>99,100</sup> aconsejan incorporar el punto de vista y las preferencias de los pacientes en la elaboración de las guías de práctica clínica que les afecten, y favorecer así las tomas de decisiones en el ámbito de la salud.

Siguiendo estas recomendaciones, se llevó a cabo, con el aval de la Asociación Española de Urología (AEU) y de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el “Jurado Ciudadano en ITU de la mujer”<sup>39</sup>.

### Conclusiones del Jurado Ciudadano

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

- 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, hecho que condiciona su actividad vital; estos cambios a menudo son 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, y 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 y les informe sobre la importancia de su correcto cumplimiento; por otro lado, demandan que se potencie el uso de tratamientos cortos que favorezcan el cumplimiento e igualmente exigen información acerca del uso de medidas complementarias.
- 6. Automedicación.** Las pacientes están uniformemente de acuerdo en que no es correcto tratar la cistitis con un medicamento que no haya sido recetado por el médico. Ahora bien, reclaman que en caso de padecer infecciones urinarias repetidas puedan tratarse por su cuenta con el tratamiento habitualmente recetado por su médico y acceder fácilmente a la medicación, al considerar que la cistitis recurrente es 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 tres 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),**
- **que tenga escaso impacto ecológico.**

*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.

Por lo que respecta a los  **$\beta$ -lactámicos**, las tasas de resistencias a amoxicilina-clavulánico son en la actualidad superiores al 20%; además, los  $\beta$ -lactámicos tienen desventajas respecto a sus comparadores porque precisan de más días de tratamiento para lograr las mismas tasas de erradicación y pueden presentar más efectos secundarios (vaginitis) y mayor frecuencia de recidivas. Dado que las resistencias a los  $\beta$ -lactámicos están aumentando, se aconseja reservarlos para otro tipo de infecciones más graves.

El **ciprofloxacino y otras quinolonas** actualmente también presentan unas tasas de resistencias

elevadas y aumentan el riesgo de infecciones por MARSA y enterobacterias BLEE, 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/12 horas durante 5 días), se dispone de otras alternativas que facilitan el cumplimiento. Debemos ser cautos en su uso en profilaxis prolongada, dado el riesgo de toxicidad, fundamentalmente a nivel pulmonar.

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** sigue siendo el antibiótico de primera elección para el tratamiento empírico de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes y menopáusicas, ya que tiene una elevada sensibilidad en nuestro medio, un escaso impacto ecológico y una posología (administración en dosis única de 3 g que mantiene niveles antibióticos durante tres días) que favorece el cumplimiento terapéutico, evitando abandonos y por tanto la aparición de recidivas y la selección de resistencias.

## Recomendaciones finales

Las realidades del entorno epidemiológico (resistencias), el impacto ecológico, los efectos secundarios de los antibióticos y las preferencias de la paciente influyen en la decisión del tratamiento de elección.

En nuestro medio, recomendamos:

### Tratamiento

#### Primera elección

**Fosfomicina trometamol**  
en una única monodosis de 3 g

#### Segunda elección

**Nitrofurantoína**  
100 mg/12 horas durante 5 días

#### Tercera elección

**Cefuroxima**, 250 mg/12 horas durante 5 días  
**Sulfametoxazol-trimetoprim** (cotrimoxazol)  
800/160 mg/12 horas durante 3 días (en aquellas áreas con resistencias a *E. coli* inferiores al 20 %)

#### Cuarta elección

**Norfloxacino**  
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
- 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.

### Bacteriuria asintomática

En la Tabla 16 se resumen las recomendaciones de tratamiento en pacientes con bacteriuria asintomática.

La presencia de bacteriuria asintomática es frecuente en la menopausia y aumenta progresivamente con la edad, alcanzando tasas del 10-15% a los 65 años y superiores al 25-30% a los 80 años.

TABLA 16

#### Recomendaciones de tratamiento en pacientes con bacteriuria asintomática

<b>En mujeres gestantes*</b>	La bacteriuria en mujeres gestantes debe ser tratada (IbA) La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 3 a 7 días (IIaA)
<b>En pacientes diabéticas**</b>	No se recomienda el tratamiento (IbA)
<b>En mujeres premenopáusicas no gestantes</b>	No se recomienda el tratamiento (IbA)
<b>En pacientes ancianos que viven la comunidad</b>	No se recomienda el tratamiento (IIB)
<b>En pacientes ancianos institucionalizados</b>	No se recomienda el tratamiento (IIaB)
<b>En lesionados medulares</b>	No se recomienda el tratamiento (IIaB)
<b>En pacientes sondados</b>	No se recomienda el tratamiento (IbA)
<b>En trasplantados renales</b>	Se recomienda tratarla en los primeros dos meses
<b>En cirugía urológica con lesión de la mucosa</b>	Se recomienda tratarla por el elevado riesgo de bacteriemia (IbA)
<b>Adquirida por sondaje no resuelta tras 48 horas de la retirada del mismo</b>	Puede considerarse el tratamiento (IbA)

\* Ver Apartado 8.2

\*\* Ver Apartado 8.3

Es más frecuente en mujeres, en pacientes con incontinencia urinaria o retención urinaria (hipertrofia prostática) y en pacientes institucionalizados<sup>101</sup>. La presencia de bacteriuria asintomática en la menopausia no es una indicación de tratamiento. Tampoco está indicado su tratamiento en pacientes ancianos, en sondados ni en lesionados medulares.

Las principales indicaciones de tratamiento de la bacteriuria asintomática son en mujeres embarazadas (riesgo elevado de pielonefritis), en la cirugía urológica con lesión de la mucosa, como la resección transuretral de la próstata (riesgo elevado de bacteriemia), y en los primeros dos meses tras el trasplante renal.

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

## La mujer embarazada

En las embarazadas se recomienda la detección sistemática de la **bacteriuria asintomática** al menos una vez, entre la semana 12 y la 16<sup>101</sup> de embarazo. Si se detecta bacteriuria asintomática, deberán realizarse urocultivos periódicos para detectar recidivas, ya que, aunque no hay evidencia de relación entre la presencia de bacteriuria asintomática y de cistitis, sí que se ha encontrado entre ésta y la pielonefritis, la principal complicación de la bacteriuria asintomática en el embarazo. Además, se sabe que:

- un 20-40% de las bacteriurias asintomáticas no tratadas evolucionan a pielonefritis<sup>102,103</sup>,
- el 60-70% de las pielonefritis en el embarazo presentan previamente bacteriuria asintomática,
- la erradicación de la bacteriuria asintomática reduce el 80% de las pielonefritis<sup>102,103</sup>.

La **cistitis no complicada** en las mujeres gestantes ha de tratarse siempre. Los gérmenes aislados son muy parecidos a los encontrados en la cistitis no complicada de las mujeres no embarazadas<sup>102,103</sup>. Si no hay antecedente de bacteriuria asintomática en el urocultivo de cribado, la paciente 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, deberá ser remitida al ginecólogo.

Los **tratamientos recomendados** para la bacteriuria asintomática en las embarazadas son fosfomicina trometamol (categoría B), en monodosis; los  $\beta$ -lactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas) en pautas de 5 días (categoría B), y nitrofurantoína (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 trimestres del embarazo (categoría C).

## La mujer diabética

La **bacteriuria asintomática** presenta una elevada prevalencia en las mujeres diabéticas (entre un 9 y un 27%)<sup>101</sup> frente al 6% de prevalencia detectado en mujeres no diabéticas<sup>33</sup>. 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)<sup>33,101,103</sup>.

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)<sup>33</sup>. Por sus características metabólicas las pacientes diabéticas mal controladas afectas de cistitis presentan una mayor probabilidad de desarrollar una complicación renal, como necrosis papilar<sup>104</sup>.

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

# 9.

## EDUCACIÓN SANITARIA

### 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 un paño limpio.
- Sepárese bien los labios mayores con la mano y comience a orinar en el wáter (de cara a la cisterna) 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.
- Recoja el chorro medio de la primera orina de la mañana.
- Emplee un frasco estéril.
- Envíe la orina antes de que pase una hora al Servicio de Microbiología.

# 10.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gomariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 1998;22(6):133-41.
- Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(1):1-6.
- Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ.* 2001;323(7323):1197-8.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(1):4-9.
- Sánchez Merino JM, Guillán Maqueira C, Fuster Foz C, Madrid García FJ, Jiménez Rodríguez M, García Alonso J. Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp.* 2003;27(10):783-7.
- Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, et al. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis.* 2014;23:8-13.
- De Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):314-320.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-20.
- Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J; Grupo Colaborador Español del Estudio ARES. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas (Estudio ARES): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc).* 2011;136(1):1-7.
- Hooton TM. Clinical Practice. Uncomplicated urinary tract infection. *New Eng J Med.* 2012;366(11):1028-37.
- Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Dec;38 Suppl: 3-10.
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *J Infect Dis.* 2011;195(11):e732-9.
- Pigrau C. Infección del tracto urinario: infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención. *Majadahonda: Ediciones Ergón, S.A.;* 2013.
- Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014;312(16):1677-84.
- Uptodate. Urinary tract infections. [Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/nephrology-and-hypertension/urinary-tract-infections.>]
- 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 Suppl. 4:3-8.
- 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.
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54 (5):1164-75.
- 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.
- Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. *J Urol.* 1985;133(4):628-30.
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Aet al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):682-90.
- Søraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One.* 2013;8(7):e69581.
- Rodríguez Baño J. Infección urinaria causada por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. En: Pigrau C. Infección del tracto urinario: infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención. *Majadahonda: Ediciones Ergón, S.A.;* 2013.
- Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23 Suppl. 4:15-21.
- Andreu A. Patogenia del tracto urinario. En: Pigrau C. Infección del tracto urinario: infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención. *Majadahonda: Ediciones Ergón;* 2013.
- Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science.* 2003;301 (5629):105-7.

27. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):152-6.
28. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):723-5.
29. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14(5):537-43.
30. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1194-205.
31. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen 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(1):91-9.
32. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1048-53; quiz 1053-4.
33. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. *Arnhem: European Association of Urology*; 2008. [Disponibile en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-UTI-2008.pdf/>]
34. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD001535.
35. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al; Urinary tract infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of the Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary tract infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of the Urology (EAU). *Eur Urol*. 2001;40(5):576-88.
36. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol*. 2002;168(4 Pt 2):1720-2.
37. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economics costs. *Dis Mon*. 2003;49(2):53-70.
38. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):75-80.
39. Jurado Ciudadano en Infecciones del Tracto Urinario (ITUs) de la Mujer. <http://infeccionuraria.es/wp-content/uploads/2015/02/Jurado-Ciudadano-en-ITUs-Mujer-resultados.pdf>.
40. Espuña M, Pigrau C, Iglesias X, Fillol M, Miranda P, Moral B, et al. Diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital). *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*; 2010.
41. Naber KG, Wullt B, Wagenlehner FM. Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Dec; 38 Suppl: 21-35.
42. Wagenlehner F, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Clinical Practice. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (24):415-23.
43. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-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;20(2):206-10.
44. Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, de Baranda CS, et al. Evolución del patrón 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 Quimioter*. 2010;23(1):36-42.
45. Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpiñán H, Gobernado M, Armero C, López-Quilez A, et al. Antimicrobial resistance in more than 100.000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1222-8.
46. LLor C, Aspiroz C, Cano A, Barranco M. The use of amoxicillin and clavulanic acid and quinolones as first choice antibiotics in uncomplicated urinary tract infections in Spain should be reviewed. *Aten Primaria*. 2012; 44(7): 443-4.
47. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect*. 2012;64(5):478-83.
48. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(5):407-13.
49. Bosch P, Falco V, Andreu A, Len O, Almirante B, Pigrau C. Impacto de la sensibilidad antimicrobiana en el pronóstico de la pielonefritis extrahospitalaria. Comunicación oral en el XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y enfermedades Infecciosas (SEIMC) Barcelona, 26-28 de mayo de 2016.
50. Talan DA, Takhar S, Krishnadasan A, Abrahamian F, Mower W, Moran G; EMERGENCY ID Net Study Group. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infections in Patients with Pyelonephritis, United States. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(9):1594-603.
51. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol*. 1999;9(1):57-64.
52. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infections: success and failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb; 31 Suppl 1: S40-5.
53. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1862-77.
54. 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.
55. Sádaba-Díaz de Rada 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):546-50.
56. Palou J, Angulo JC, Ramón de Fata F, García-Tello A, González-Enguita C,



- Boada A, et al; en representación de los investigadores del ensayo clínico MONE-14. 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):147-55.
57. 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(1):39-47.
58. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al; 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(9):1165-9.
59. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García de Lomas J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap*. 2007;20(1):68-76.
60. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(8):949-55.
61. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):745-58.
62. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection*. 1993;21(1):34-9.
63. 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(1):41-5.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):785-94.
65. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):897-900.
66. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*. 2001;61(3):353-64.
67. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):149-85.
68. 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(1):128-31.
69. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:79-83.
70. Knottnerus BJ, Nys S, Ter Riet G, Donker G, Geerlings SE, Stobberingh E. Fosfomicin trometamol as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(2):356-9.
71. 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;37(5 Pt 1):746-50.
72. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(2):127-42.
73. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-902.
74. Pulluckcu, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):62-5.
75. Senol S, Tasbakan M, Pulluckcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomicin trometamol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *Chemotherap*. 2010;22(5):355-7.
76. Falagas ME, Kastoris A, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum B-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43-50.
77. Rodríguez Baño J. Infección urinaria causada por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. En: Pigrau C. Infección del tracto urinario: infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención. Majadahonda: Ediciones Ergón, S.A; 2013.
78. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen CL, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):989-93.
79. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177-82.
80. Pigrau C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Suppl 4:28-39.
81. 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;264(6): 703-6.
82. 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):935-9.
83. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001209.
84. Horton JM. Urinary tract agents: nitrofurantoin, fosfomicin, and methenamine. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. pp. 447-51.
85. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int*. 2009;103(5):567-9.

86. Grayson M, Whitby M. Nitrofurans: Nitrofurazone, Furazolidone and Nitrofurantoin. En: Kucer's. The use of antibiotics. 6th ed. London: Edward Arnold; 2010. pp. 1195-204.
87. Ruddenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin-trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):420-7.
88. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; issue 2: CD005131.
89. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD0011321.
90. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):143-50.
91. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(13):988-96.
92. McMurdo M, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in older women. *JAC*. 2009;63(2):389-95.
93. Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69(7):775-807.
94. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. [Disponible en: [www.afssa.fr/](http://www.afssa.fr/)]
95. Kranj ec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79-84.
96. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016;5(2). pii: E36.
97. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaec Obstet*. 2007;96(3):192-5.
98. Naber KG, Cho Y, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Internat J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):111-119.
99. Colaboración Agree. <http://www.agreetrust.org/>
100. Guidelines for Who Guidelines. EIP/GPE/EQC/2003.1. [Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP\\_GPE\\_EQC\\_2003\\_1.pdf/](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf/)]
101. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
102. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Infección urinaria y embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:33-9.
103. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. Guidelines for on urinary and male genital tract infections. En: *EAU Guidelines*; 2006.
104. Ooi ST, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2004;38(3):490-3. *Us dolo omnihit iaspero veribusdae. Nam, entotat.*
105. *Abo. Odi dolupta tinusto internodi vel essunt facillu ptatur rae ditem ad quam as alis rest, sectur?*
106. *Unt laboria sequo voluptatist, oditas et aci dolupta ssinven daeceauiatquis et mil in corro vel in nestium lab ium eosapid maio consedi aut lacimin iciais secto estianid icillor simus explique nobitius exero beature pudisci ad quo omnimin ctemqui culpari bustore nihicil latium, ut volupic iendias aut velest, consequas num harunt dolenti di odis aut labo. Em. Itassit ut explaborro voluptat dolupta temquod*