

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico. Guía clínica de la Sección de Suelo Pélvico de la SEGO

C. Pigrau, M. Espuña, M. Fillol, M.^ªA. Pascual, E. Moral, F. Muñoz, P. Miranda

Criterios diagnósticos

Anamnesis de la infección urinaria en mujeres con patología del suelo pélvico

Muchos de los puntos expresados en la tabla 1 son, a la vez, recomendaciones y pasos de una correcta anamnesis ante pacientes con infecciones no complicadas del tracto urinario inferior asociadas a incontinencia urinaria, siendo esta anamnesis de obligada realización en caso de existir recurrencia.

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 del tracto urinario (ITU), por lo que en la tabla no se han especificado; sin embargo, son aspectos básicos en la anamnesis de una paciente con sintomatología miccional.

Diagnóstico de la paciente con síntomas de infección urinaria y patología del suelo pélvico (figura 1)

Anamnesis

La presencia de síndrome miccional que incluye a las pacientes con uno, por ejemplo a la presencia de prolapso o más de los siguientes síntomas (escozor miccional, polaquuria, urgencia miccional y/o dolor suprapúbico), es frecuente en pacientes con patología del suelo pélvico, y puede deberse tanto a una infección urinaria como a una vaginitis o a la propia patología de base de la paciente. De ahí que sea fundamental llevar a cabo una adecuada anamnesis para descartar una posible infección vulvovaginal o de transmisión sexual (flujo, dispareunia, prurito vaginal, cambio de pareja reciente, etc.), síntomas de sospecha de problemas de vaciado o vejiga neurógena (dificultad para iniciar la micción, etc.), una ITU complicada (cólico nefrítico reciente, litiasis renal, etc.) o la presencia de infección del tracto urinario alto (fiebre o dolor lumbar).

En la actualidad, una buena anamnesis debe recoger información sobre la administración de antibióticos en los 3 meses previos, ya que el uso reciente de un determinado antibiótico se correlaciona con una mayor tasa de resistencia a

Tabla 1. Anamnesis ante la sospecha de infección urinaria en pacientes con patología del suelo pélvico

Foco vaginal

- ¿Tiene relaciones sexuales?
- ¿Las infecciones suelen aparecer tras las relaciones sexuales?

Sospecha de reflujo o alteraciones anatómicas

- ¿Tuvo usted infecciones urinarias durante la infancia?
- Durante la micción o al final de ella, ¿nota usted dolor en el flanco o la zona lumbar?
- ¿Tiene o ha tenido litiasis renal?

Sospecha de problemas de vaciado o vejiga neurógena¹

- ¿Ha de hacer fuerza o apretar el abdomen para comenzar a orinar?
- ¿Tiene dificultad para comenzar a orinar?
- ¿Nota un chorro fino o una disminución de potencia de éste?
- Tras acabar de orinar, ¿tiene la sensación de no quedarse satisfecha?
- ¿Le parece que aún le queda orina por salir?
- ¿Nota un bulto en los genitales y tiene necesidad de reducirlo hacia la vagina para poder orinar?

éste, por lo que ante una nueva ITU es mejor cambiar de familia de antibiótico.

Tira reactiva, sedimento de orina

Es recomendable realizar un análisis con tira reactiva de orina, aunque en presencia de síntomas típicos de ITU (disuria asociada a frecuencia miccional) no es imprescindible, dado que en esta situación la probabilidad de padecer una ITU es superior al 80% (nivel IV)².

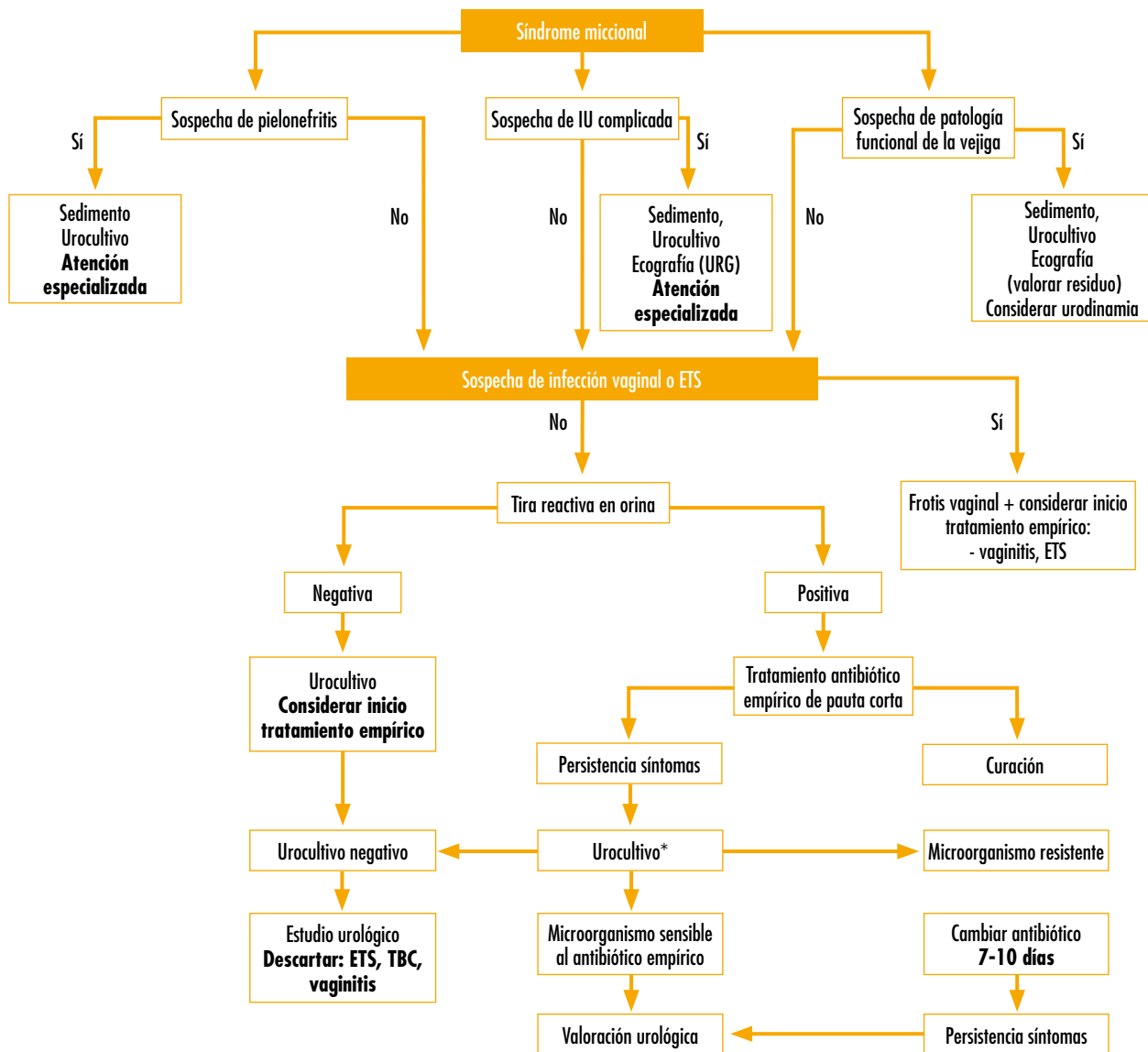


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con síntomas de infección urinaria y patología del suelo pélvico. *Practicar en sospecha inicial de microorganismo resistente, o diagnóstico de ITU poco claro

- Si la tira reactiva es positiva y la clínica de ITU típica, se iniciará tratamiento empírico con una pauta antibiótica corta (véase el apartado «Tratamiento»).
- Si la tira reactiva es negativa y puede realizarse un sedimento de orina, si éste es positivo (>5-10 leucocitos por campo) se iniciará tratamiento antibiótico empírico; si el sedimento de orina es negativo, se recomienda hacer un urocultivo y esperar a los resultados. Dado que la sensibilidad de la tira reactiva es de aproximadamente el 80-90% (nivel IIB), cuando la clínica de ITU sea característica y no sea posible realizar un sedimento de orina, se

solicitará un urocultivo, y puede considerarse la instauración de un tratamiento antibiótico empírico.

Urocultivo

No se considera necesario realizar sistemáticamente un urocultivo en la cistitis. Sí se recomienda practicarlo en los siguientes casos: cuando se sospeche la presencia de un microorganismo resistente (ITU recurrente en el último mes, colonización previa por microorganismo multirresistente, ingreso en un centro sociosanitario, administración de anti-

bióticos en el último mes, infección de adquisición nosocomial o asociada a sondaje urinario), cuando la tira reactiva o el sedimento de orina sean negativos, ante la sospecha de una pielonefritis, y siempre que el diagnóstico diferencial con otras patologías, como la vaginitis o las ETS, no sea claro. En esta última situación se aconseja llevar a cabo otras exploraciones complementarias, como frotis y cultivos vaginales, y esperar a los resultados antes de iniciar un tratamiento específico (véase el algoritmo diagnóstico en la figura 1).

Crterios de valoración para la derivación a atención especializada (tabla 2)

Tabla 2. Criterios de valoración para la derivación a atención especializada

1. Se remitirán los casos de cistitis recurrente, cistitis recidivante, infección urinaria complicada y síndrome uretral agudo
2. En una gestante sin bacteriuria asintomática previa, debe remitirse al ginecólogo si hay cistitis agudas no resueltas
3. Se remitirán los casos catalogados como cistitis aguda en los que la tira reactiva sea positiva y, tras aplicar el tratamiento, no desaparezca la sintomatología. En los casos con sintomatología de cistitis aguda con tira reactiva negativa, ha de realizarse un cultivo de orina; si éste es positivo se pautará tratamiento antibiótico, pero si es negativo y persiste la sintomatología, se remitirá a la paciente a atención especializada

Tratamiento Introducción

En la selección de una pauta antibiótica empírica se deben considerar no sólo los aspectos relacionados con las resistencias bacterianas, sino también otros factores, 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 sobre la «sociedad»; en este sentido, es conocido que las resistencias a un determinado antibiótico se correlacionan con su consumo (tanto en el hombre como en los animales) y que determinados antibióticos seleccionan resistencias cruzadas. Así, por ejemplo, se sabe que las quinolonas favorecen las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y las ocasionadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Clostridium difficile*, por lo que su uso debería reservarse para el tratamiento de las infecciones urinarias

Tabla 3. Antiinfecciosos considerados

Fosfomicina trometamol*	Trimetoprim*
Nitrofurantoína	Trimetoprim-sulfametoxazol**
Fluoroquinolonas***	Betalactámicos
• Ciprofloxacino	• Amoxicilina o ampicilina**
• Levofloxacino	• Amoxicilina-ácido clavulánico**
• Norfloxacino	• Cefadroxilo**
• Ofloxacino	• Cefixima***
	• Cefuroxima axetilo**
	• Cefpodoxima proxetilo***
	• Cefitibuteno***

Daño colateral ecológico: *escaso; **medio; ***elevado.

de mayor gravedad. Algo similar sucede con la utilización de las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefixima) para el tratamiento de la cistitis, ya que su consumo se correlaciona con un incremento de las infecciones por enterobacterias BLEE y *C. difficile*. En la tabla 3 se señala el daño colateral de cada antibiótico.

Las distintas guías de tratamiento de las ITU recomiendan que la terapia empírica se base en los patrones locales de susceptibilidad de los principales uropatógenos involucrados^{1,3-7}. El patrón de resistencia de las cepas de *Escherichia coli* que causan infecciones urinarias no complicadas puede variar ampliamente entre regiones geográficas de un mismo país o entre países distintos, por lo que resulta 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^{8,9} (nivel IIb). También hay que tener 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 necesario practicar de forma sistemática un urocultivo, de modo que en dichos estudios se incluye un porcentaje superior de pacientes con infecciones, fracasos previos y/o resistencias^{3,10}.

Para tratar este tipo de infecciones se ha recurrido a una amplia variedad de tratamientos antimicrobianos, que comprenden distintos fármacos, dosis, pautas y duraciones. Sólo algunos de estos tratamientos se han comparado de forma directa en estudios adecuadamente diseñados. En este sentido, un comité de la Infectious Diseases Society of America efectuó una revisión sistemática de la literatura médica en lengua inglesa desde 1997 y estableció las directrices para el tratamiento antiinfeccioso, a partir de las cuales desarrollar guías basadas en la evidencia para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en la mujer. Sin embargo, estas guías no son

Tabla 4. Pautas recomendadas por la European Association of Urology

Fármaco	Dosis	Duración (días)
Cefpodoxima axetilo	100 mg/12 h	3
Ciprofloxacino*	250 mg/12 h	3
Fosfomicina trometamol	3.000 mg en una dosis única	1
Levofloxacino*	250 mg en una dosis única diaria	3
Nitrofurantoina	100 mg/12 h	5
Norfloxacino*	400 mg/12 h	3
Ofloxacino*	200 mg/12 h	3
Trimetoprim*	200 mg/12 h	5-7
Trimetoprim-sulfametoxazol*	160-800 mg/12 h	3

*Las tasas de resistencias a *Escherichia coli* pueden variar considerablemente. Estos fármacos sólo se recomiendan como tratamiento empírico si las resistencias bacterianas a *E. coli* son inferiores al 10-20%.

extrapolables a nuestro medio, puesto que en Estados Unidos las tasas de resistencias de las enterobacterias a las quinolonas y el cotrimoxazol son muy bajas. Recientemente, la European Association of Urology¹¹ ha utilizado esta base de datos, así como publicaciones más recientes, para redactar sus últimas recomendaciones sobre el tratamiento antiinfeccioso (tabla 4). En la práctica clínica habitual¹² los ginecólogos de las consultas de ginecología y de las unidades de suelo pélvico, ante una paciente con incontinencia urinaria y diagnóstico clínico de cistitis, indican en un 82,6% de los casos un tratamiento antibiótico de forma empírica. Para ello se requiere conocer las sensibilidades geográficas de *E. coli* a los antibióticos mayoritariamente utilizados, pero sólo el 31,6% de los encuestados declaran disponer de información actualizada sobre el índice de resistencias. La principal fuente de esta información (64,3%) es el laboratorio de microbiología del centro en el que trabajan.

En la elaboración de la presente actualización se han tenido en cuenta las tasas de resistencias de nuestro país, contemplando además las variaciones observadas en pacientes de edad superior a los 60 años. Los antibióticos considerados figuran en la tabla 3.

Consideraciones terapéuticas

- Como ya se ha señalado, en la cistitis las pautas cortas tienen una eficacia similar a las más largas, tanto en la mujer joven como en la posmenopáusicas; además, los tratamientos prolongados muestran una tasa más alta de reacciones adversas (nivel Ib). Aunque no se ha verificado en ensayos clínicos controlados, la cistitis causada por *Staphylococcus saprophyticus* puede responder mejor a pautas de tratamiento más prolongadas, por ejemplo de 7 días^{11,13} (nivel IIIB).
- La asociación **trimetoprim-sulfametoxazol** (TMP/SMX), también denominada cotrimoxazol, ha sido el

fármaco más estudiado. La pauta considerada estándar es el tratamiento de 3 días con TMP/SMX (nivel IaA). El TMP solo, administrado durante 5-7 días, sólo fue equivalente a 3 días de TMP/SMX¹³. Considerando los efectos adversos raros pero graves causados por las sulfamidas, el trimetoprim en monoterapia puede considerarse preferible al TMP/SMX (nivel IIIC). El TMP o el TMP/SMX son los antibióticos preferidos para el tratamiento empírico en aquellas zonas con tasas de uropatógenos resistentes al TMP <10-20%, porque 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 el otro^{14,15} (nivel Ib). En nuestro país, las tasas de resistencia a TMP o TMP/SMX se mantienen^{8,16,17}, por lo que no debe emplearse empíricamente y sólo se aconseja su utilización si se dispone de un antibiograma. El impacto ecológico de este fármaco se considera leve-moderado³.

- Sobre las **fluoroquinolonas** (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino y ofloxacino), contamos con más de 12 estudios aleatorizados que demuestran que las quinolonas tienen una eficacia similar a cotrimoxazol (nivel IaA) en el tratamiento de la cistitis y que una pauta de 3 días equivale a 7 días de tratamiento^{1,3,18} (nivel IaA). Las fluoroquinolonas son más caras que el TMP y el TMP/SMX; por tanto, no se recomiendan como fármacos de primera línea en la terapéutica empírica, excepto en zonas con un porcentaje de uropatógenos resistentes a TMP superior al 10-20%. La preocupación por la aparición de resistencias a las fluoroquinolonas ha llevado a los prescriptores a dudar sobre la conveniencia del amplio uso que se hace de ellas para el tratamiento habitual de las ITU bajas, aunque no se han publicado estudios que demuestren que los tratamientos cortos resultan en la selección de flora resistente a éstas¹⁹⁻²¹ (nivel III). En nuestro país, la resistencia de *E. coli* a las quinolonas es de aproximadamente un 10% en las mujeres jóvenes^{3,16,17,22}, pero las tasas de

resistencias se elevan –en algunos estudios hasta el 25%– en las pacientes menopáusicas, con infección urinaria recurrente, con tratamiento previo con dichos fármacos y en algunos estudios realizados a partir de servicios de microbiología que podrían estar sesgados^{3,16,17,22-25}. Considerando: a) que el porcentaje de resistencias a las quinolonas continuará aumentando si realizamos un uso desmesurado de estos fármacos para tratar patologías banales como la cistitis; b) la detección en heces de *E. coli* resistente a las quinolonas tras la utilización de éstas para tratar la cistitis, y c) su papel como factor predisponente de infecciones por enterobacterias BLEE, por SARM y por *C. difficile*, debe restringirse su uso a aquellas situaciones en las que no dispongamos de otras alternativas para tratar la ITU baja^{1,3}.

4. En general, como grupo farmacológico los **betalactámicos**, administrados en pauta corta, son menos efectivos que los fármacos antes mencionados (nivel IbB)^{1,3}. Las **cefalosporinas orales** de primera generación, por sus elevadas tasas de resistencia en nuestro medio, y las de segunda generación, por su alto coste, no se recomiendan como antibacterianos de primera línea para tratamientos de 3 días de infecciones urinarias no complicadas^{1,3,4,26-28} (nivel IbA). Entre las cefalosporinas orales de tercera generación, un estudio reveló que el tratamiento de 3 días con cefpodoxima proxetilo (200 mg dos veces al día) era tan seguro y efectivo como el de TMP/SMX en 133 pacientes evaluables²⁹ (nivel IbA). Aunque las tasas de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación aún son bajas en nuestro medio, del orden del 6-7%, son un factor de riesgo para padecer una infección causada por enterobacterias BLEE, por lo que en la actualidad se considera que conllevan un daño colateral elevado y que su utilización debería reservarse para tratar infecciones graves^{1,3,30}. Una pauta de 3 días de **amoxicilina-ácido clavulánico** no es tan efectiva como otra de 3 días con ciprofloxacino³¹ (nivel IbB); por ello en la actualidad se recomienda una pauta de 5 días, lo que puede dificultar el cumplimiento terapéutico. Esta diferencia puede deberse a la menor capacidad de amoxicilina-ácido clavulánico para erradicar *E. coli* de la vagina o de las células uroepiteliales, causando una reinfección precoz. Además, en la práctica clínica se ha observado que, debido a su amplio espectro y a su acción anaerobizante, con frecuencia predispone a la candidiasis vaginal. Por otro lado, como ya se ha comentado, las tasas de resistencias están aumentando en nuestro país, es decir, que producen un daño ecológico moderado, por lo que sólo se recomienda cuando no es posible administrar una de las pautas de primera elección^{1,3,30}.
5. Pese a la utilización clínica de la **nitrofurantoína** durante muchos años, el porcentaje de resistencias para *E. coli* y *S. saprophyticus* es bajo, tanto en Europa¹⁰ (nivel Ib)

como en nuestro medio^{3,24,25,32}, siendo algo menos activa frente a *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp. Hasta hace poco los estudios de equivalencia de nitrofurantoína eran en pautas de 7 días y con una posología de 4 veces al día (nivel IbA), por lo que se consideraba una opción muy secundaria⁴. Sin embargo, en un estudio reciente una pauta de 100 mg/12 h durante 5 días se ha mostrado equivalente a la administración de cotrimoxazol durante 3 días, con unas tasas de erradicación superiores al 90% (nivel IbA). Esto, sumado a los escasos efectos adversos de la nitrofurantoína sobre la flora intestinal, hace que las diferentes guías la recomienden como fármaco ahorrador de quinolonas y cefalosporinas, y que la sitúen entre las líneas iniciales de tratamiento de la cistitis^{1,3,5-7,30,33}. Los efectos secundarios relacionados con su seguridad, especialmente los síndromes pulmonares agudo y crónico, de predominio en ancianos^{34,35}, no se han observado cuando la nitrofurantoína se ha utilizado en el tratamiento de la cistitis aguda, a largo plazo y en dosis bajas en la profilaxis de las infecciones urinarias en niñas y mujeres^{1,3,30,33}.

6. **Fosfomicina trometamol** tiene una mejor absorción que la fosfomicina, y en una dosis única proporciona niveles urinarios por encima de la concentración mínima inhibitoria durante 3 días. Se elimina durante más de 7 días, por lo que se puede utilizar en la profilaxis de las ITU recurrentes en pautas de 3 g cada 7-10 días. Se ha evaluado, administrado en una dosis única (3 g), en un metaanálisis que incluyó 27 ensayos comparativos, con pacientes no embarazadas (19 estudios), embarazadas (5 estudios) y población pediátrica (3 estudios)³⁶; se observaron unas tasas de curación clínica del 95%, similares a las del comparador, y de erradicación bacteriológica idénticas en mujeres no embarazadas (nivel IaA). En mujeres embarazadas y en población pediátrica, aunque no se pudo realizar un metaanálisis, las tasas de curación clínica y erradicación bacteriológica también fueron similares (nivel IbA)³⁶. Por lo que se refiere a la seguridad, el porcentaje de reacciones adversas también fue similar, excepto en las mujeres embarazadas, en quienes fue inferior³⁶. La fosfomicina trometamol, en dosis única, se ha venido utilizando ampliamente en varios países europeos para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas desde 1988. Las tasas de resistencias a *E. coli* se han mantenido muy bajas, sin aparición de resistencias cruzadas^{3,8,9,36-40} (nivel IbB). Se ha sugerido que el desarrollo de resistencia a este fármaco a las enterobacterias conferiría una menor virulencia al microorganismo, especialmente en su capacidad de adhesión a las células uroepiteliales y a las sondas urinarias⁴¹. Fosfomicina es un fármaco menos activo frente a *S. saprophyticus*, que representa sólo el 1,1-4,6% de las ITU bajas³². La mayoría de las infecciones urinarias causadas por BLEE (resistentes a las cefalosporinas de tercera generación) en nuestro medio son sensibles a fosfomicina tro-

metamol³. Existe una experiencia creciente en pacientes con cistitis por BLEE, con unas tasas de curación clínica del 93-94% y de erradicación microbiológica del 78%⁴²⁻⁴⁴. Estos datos iniciales sugieren que la fosfomicina podría ser la primera opción terapéutica en el tratamiento de estas infecciones^{30,45}.

Las bajas tasas de resistencia en nuestro medio, que siguen siendo inferiores al 4%, el mínimo daño colateral ecológico y su comodidad posológica, que facilita el cumplimiento, hacen que en la actualidad fosfomicina trometamol se reconozca como 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^{1,3,5-7,11,33} y en las recientemente revisadas guías de las sociedades americana y europea de enfermedades infecciosas, con una evidencia laA^{1,11,46,47}.

Duración del tratamiento antimicrobiano en la cistitis (tabla 4)

Clásicamente las pautas de tratamiento han ido reduciendo su duración, y se ha pasado de regímenes de cobertura antibiótica de 7 días a 3 días y a 1 día. Lo que se ha pretendido con la disminución de los días de tratamiento es mejorar el cumplimiento, reducir los costes y disminuir la frecuencia de las reacciones adversas. Sin embargo, a la hora de evaluar las ventajas potenciales de unos costes inferiores se debe considerar el gasto adicional que puede representar el fallo del tratamiento o la aparición de recurrencias. Aunque no se ha comprobado en ensayos clínicos controlados, la cistitis causada por *S. saprophyticus* puede responder mejor a pautas de tratamiento más prolongadas, por ejemplo de 7 días¹³ (nivel 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, a sus menores costes y a la frecuencia inferior de reacciones adversas. Sin embargo, la administración de 3 días de amoxicilina/ácido clavulánico u otros betalactámicos de corta vida media tiene una eficacia inferior, y lo mismo sucede con la nitrofurantoína, que requiere una administración de 5 días^{1,3,47}. Por otro lado, las pautas de 24 horas de duración con cotrimoxazol, fluoroquinolonas y betalactámicos han demostrado ser menos efectivas que el mismo antibiótico utilizado de forma más prolongada (nivel laA). 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 metaanálisis reciente^{36,48}.

Los aspectos psicológicos que entraña la dosis única (los síntomas pueden no desaparecer hasta transcurridos 2-3

días y durante este tiempo la paciente quizá piense que el tratamiento que ha recibido es insuficiente) pueden contrarrestarse con una correcta información sobre la eliminación y los efectos prolongados del fármaco.

En la mujer posmenopáusica, clásicamente se recomendaba un tratamiento prolongado (7-10 días) para tratar la cistitis. Sin embargo, en un estudio⁴⁶ realizado en mujeres >65 años con cistitis, una pauta de 3 días con 250 mg de ciprofloxacino tuvo una eficacia similar a otra de 7 días con el mismo antibiótico. Un metaanálisis reciente que incluía 15 estudios⁴⁶ concluyó que en mujeres posmenopáusicas las pautas ultracortas (1 día) eran menos eficaces que las de 3-7 días, pero que las pautas de 3 días con cotrimoxazol o fluoroquinolonas o de 5 días con un betalactámico eran igual de eficaces que las pautas largas de 7-10 días (nivel la), con un coste inferior. Aunque sólo se ha investigado en un único estudio, y no doble ciego, según los autores, que compararon fosfomicina trometamol en dosis de 3 g con 5 días de ácido pipemídico, este fármaco podría ser una opción razonable por su vida media prolongada (nivel IV). En los casos en que es necesario cubrir 1 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 días⁴⁹, y en un estudio reciente ha demostrado una eficacia similar a las quinolonas⁵⁰.

En resumen, en la actualidad existe suficiente evidencia (nivel la) como para recomendar una pauta corta para el tratamiento de la cistitis en la mujer posmenopáusica, si no se sospecha que existe alguna complicación: 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 tiene diabetes (nivel IV).

Estrategia terapéutica en las cistitis recurrentes

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

Recidivas

Las recidivas representan en torno al 20% de las IUR, suelen manifestarse en las 2 primeras semanas tras la aparente curación de la infección urinaria y son debidas a la persistencia de la cepa original (es decir, en los urocultivos

detectaremos el mismo microorganismo y con un patrón de sensibilidad antimicrobiana idéntico)^{33,51}.

Las recidivas pueden tener las siguientes causas:

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

Si la infección urinaria recidiva sintomáticamente con una pauta de 6 semanas o si la paciente tiene una anomalía urológica no corregible con riesgo de lesión renal (p. ej., reflujo vesicouretral), se recomienda hacer profilaxis con dosis bajas de antibióticos durante 6-12 meses; por ejemplo, medio comprimido de cotrimoxazol, dosis bajas de nitrofurantoína, una dosis de fosfomicina trometamol 3 g durante 7-10 días o una cefalosporina de primera generación (las quinolonas se reservan para cuando no existen otras alternativas terapéuticas).

La profilaxis antibiótica se administra por la noche y se inicia una vez completado el tratamiento del último episodio de ITU.

Reinfecciones

Las reinfecciones representan el 80% de las IUR y son nuevas infecciones causadas por cepas diferentes (o bien por especies diferentes, o bien por la misma especie, generalmente *E. coli*, pero con un patrón de sensibilidad diferente). Las reinfecciones suelen producirse más tardíamente (en general, más de 2 semanas después de la infección urinaria inicial) y afectan sobre todo a los siguientes grupos de pacientes: mujeres jóvenes, en las que las reinfecciones suelen estar relacionadas con la actividad sexual; mujeres posmenopáusicas, en relación con el déficit estrogénico, y pacientes con patología uroginecológica subyacente, generalmente en relación con incontinencia urinaria y/o presencia de residuo posmiccional^{33,51,52}.

En estas pacientes los consejos clásicos de orinar con frecuencia, realizar una micción poscoital y adoptar ciertos hábitos higiénicos a menudo fracasan, y en la actualidad hay evidencia de que en mujeres con IUR no son eficaces⁵³. La acidificación de la orina o la administración de preparados de lactobacilos por vía oral tampoco son remedios preventivos eficaces^{33,51,54}.

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, que sí tienen un nivel intelectual adecuado y se autodiagnostican la cistitis de forma correcta en más del 90% de los casos, el autotratamiento también es una opción terapéutica en la mujer posmenopáusica (nivel IV). El autotratamiento dirigido previamente por el facultativo (que en caso de infección urinaria deja prescrito el antibiótico que ha de tomar la paciente si presenta síntomas claros de ITU, por ejemplo fosfomicina trometamol 3 g) sólo debe aplicarse en mujeres que tengan IUR documentadas previamente y que estén motivadas, con una buena relación médico-paciente que permita a la mujer la posibilidad de consultar con un facultativo si la infección de orina no mejora en 48 horas.

Reinfecciones frecuentes (>3 al año)

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

Principales estrategias terapéuticas

En las pacientes jóvenes, en las que la ITU suele estar relacionada con la actividad sexual, en las mujeres menopáusicas sin patología uroginecológica de riesgo, en las mujeres con patología ginecológica no candidatas a tratamiento quirúrgico (p. ej., por contraindicación médica) y en los casos en que persistan las recurrencias, se considerará una de las siguientes estrategias terapéuticas:

- Profilaxis antibiótica poscoital.
- Profilaxis antibiótica continua.
- Aplicación de estrógenos tópicos.
- Administración de arándanos.

La decisión de aplicar una u otra estrategia preventiva dependerá de diversos factores, como la relación de la IUR con la actividad sexual, los efectos secundarios previos de la toma de antibióticos (p. ej., candidiasis vaginal), la presencia de atrofia vaginal asociada, los efectos secundarios

Tabla 5. Principales estrategias de profilaxis en las infecciones urinarias recurrentes

Estrategias de profilaxis	Dosis en la profilaxis continua	Dosis en la profilaxis poscoital
Fosfomicina trometamol	3 g/7-10 días	3 g/7-10 días
Cotrimoxazol	40/200 mg/día	40/200 mg/día 80/400 mg/día
Trimetoprim	100 mg/día	100 mg/día
Nitrofurantoina	50-100 mg/día	50-100 mg/día
Ciprofloxacino	125 mg/día	125 mg/día
Norfloxacino	200 mg/día	200 mg/día
Ofloxacino	–	100 mg/día
Cefalexina	125-250 mg/día	125-250 mg/día
Cefaclor	250 mg/día	–
Arándanos		
Estrógenos vaginales		
Vacunas		

y las dificultades de aplicación de los estrógenos tópicos (tumefacción mamaria, prurito vaginal, metrorragia); además, se tendrán en cuenta las preferencias de la mujer.

En la práctica clínica habitual¹², ante un caso de incontinencia urinaria y cistitis recurrente, el 78,2% de los médicos encuestados emplea pautas de tratamiento como profilaxis 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 recurren a la administración de arándanos, seguido de la profilaxis antibiótica poscoital, con un 35,5% de los encuestados. En cambio, cuando las medidas preventivas van dirigidas a la prevención de la cistitis recurrente en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria, el método más utilizado es la administración de estrógenos tópicos vaginales (un 77,2% de los médicos los emplea), seguido de la administración de arándanos (49,1%).

Profilaxis antibiótica poscoital

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la profilaxis antibiótica poscoital⁵⁵⁻⁵⁷ reduce de forma significativa las IUR en mujeres jóvenes sexualmente activas (nivel Ia). No se dispone de estudios sobre su eficacia en mujeres posmenopáusicas, pero los expertos consideran que, si las IUR están relacionadas con la actividad sexual, se trata de una opción válida (nivel IV).

De las distintas opciones disponibles, no se recomienda la utilización de quinolonas, para evitar el desarrollo de resistencias. Si la actividad sexual es intensa, la pauta de fosfomicina trometamol 3 g cada 7-10 días es una opción muy cómoda y para algunos autores preferible³³.

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

Profilaxis antibiótica continua

La profilaxis antibiótica continua reduce las tasas de ITU recurrente más de un 80%³³. En un metaanálisis de 2004⁵⁷ que incluía 11 estudios (varios de ellos realizados tanto en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas), se evaluaron diversos métodos profilácticos mediante la administración de antibióticos durante 6-12 meses en comparación con placebo. La conclusión del estudio es que la profilaxis antibiótica continua (con 1/2 comprimido de cotrimoxazol, 200 mg de norfloxacino, 250 mg de ciprofloxacino, 100 mg de trimetoprim, o 50-100 mg de nitrofurantoina o dosis bajas de cefalexina) reduce significativamente las tasas de IUR (nivel Ia), aunque el porcentaje de abandonos por dificultad de cumplimiento o efectos adversos es elevado (5-20%). En estudios comparativos no se ha demostrado la superioridad de una pauta antibiótica respecto a otra⁵⁷.

Se recomienda administrar la profilaxis por la noche. En la actualidad, se prefiere reservar las quinolonas como antibióticos profilácticos, para evitar que aumente el riesgo de resistencia a estos fármacos y el riesgo de padecer infecciones por microorganismos multiresistentes (BLEE y SARM)⁵⁸.

Además de las pautas clásicas empleadas como profilaxis (tabla 5) debemos considerar, por su comodidad, eficacia y facilidad de cumplimiento, la administración de fosfomicina trometamol 3 g cada 10 días, ya que también esta opción reduce significativamente la incidencia de IUR^{5,33,59} (nivel Ib).

Según los estudios, la duración de la profilaxis antibiótica será de entre 6 y 12 meses. Si las IUR recurren una vez concluido este tratamiento (lo que sucede en un 20-30% de los casos), se contemplarán otras opciones preventivas o se reinstaurará la misma profilaxis durante un periodo más prolongado (1-5 años). Se ha observado que la monitorización de la flora rectal o vaginal para detectar la presencia de microorganismos resistentes no predice el desarrollo de recurrencias.

Antes de instaurar la profilaxis deberá completarse el tratamiento del episodio agudo de infección urinaria. Si la paciente presenta una ITU mientras está en profilaxis antibiótica, se aconseja suspenderla temporalmente y reinstaurarla cuando haya completado el tratamiento del episodio agudo.

Aplicación de estrógenos tópicos

En una revisión publicada por la Cochrane⁶⁰ que incluía 9 estudios se concluyó lo siguiente:

- En comparación con placebo, la administración de estrógenos por vía oral no reduce las IUR (nivel 1b).
- En comparación con placebo, la administración de estrógenos por vía vaginal aumenta la concentración vaginal de lactobacilos, disminuye el pH vaginal y reduce las IUR (nivel 1b).
- Se desconoce si la profilaxis antibiótica es superior a los estrógenos tópicos, ya que en un estudio la profilaxis antibiótica fue superior y en otro los estrógenos vaginales fueron más eficaces.
- Aunque se ha sugerido que las cremas vaginales tendrían una eficacia superior a los óvulos o a la colocación de un anillo vaginal, no existen estudios comparativos bien aleatorizados que permitan llegar a conclusiones firmes.

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 posmenopáusicas (nivel IV).

Prevención de la infección urinaria con extracto de arándanos

Su efecto preventivo en las IUR no se debe a sus propiedades antimicrobianas ni a su capacidad de acidificar la orina, que es insuficiente, sino a la propiedad que tienen las proantocianidinas contenidas en el arándano rojo de inhibir de forma dosis-dependiente la adhesión bacteriana.

En un metaanálisis⁶¹, que incluyó 4 de los 10 estudios comparativos con arándanos (administrados de distintas maneras: jugo, extracto o comprimidos) frente a placebo, 3 de ellos realizados en pacientes ancianos, se concluyó que los

arándanos reducían un 40% el número de ITU sintomáticas (nivel Ia). En la misma revisión, al analizar 5 estudios que incluían a pacientes con vejiga neurógena y sondaje intermitente, y que comparaban la administración de arándanos con placebo, se concluyó que los arándanos no reducían las recurrencias en las pacientes con vejiga neurógena (nivel 1bB).

Aunque dos estudios posteriores a ese metaanálisis^{62,63} concluyeron que el jugo de arándanos no era superior a placebo, el porcentaje de pacientes con criterios de IUR recurrente (>3 al año) incluidas fue bajo. La conclusión de estos estudios sería que los arándanos son poco eficaces en pacientes que presentan pocas recurrencias.

En la actualidad disponemos de evidencia que demuestra la superioridad de la profilaxis antibiótica con trimetoprim o cotrimoxazol sobre los arándanos en la prevención de las ITU recurrentes, aunque la profilaxis con arándanos tiene menos efectos secundarios^{64,65}.

Los efectos adversos de la administración de arándanos son escasos y mayoritariamente digestivos. A pesar de que los arándanos disminuyen el pH urinario, no se ha esclarecido su papel litogénico, ya que los estudios llevados a cabo sobre la excreción urinaria de ácido úrico y sales cálcicas han sido muy variables⁶⁶. Los arándanos contienen flavonoides, y éstos podrían interactuar con distintas enzimas del citocromo p450, pero los estudios realizados no han descrito interacciones clínicas relevantes con fármacos que se metabolizan por esta vía⁶⁶. No se recomienda la administración de arándanos en pacientes con conductos ileales, ya que producen una irritación considerable de éstos⁶⁶.

Respecto a la duración y la dosificación de la administración de arándanos como método preventivo, según los distintos estudios realizados los arándanos deberían administrarse durante un periodo de 6-12 meses. En la actualidad se desconoce cuál es la dosis idónea, dado que en los estudios efectuados ésta ha sido muy variable. A pesar de ello, la Agencia Francesa para la Seguridad Alimentaria (AFSSA) recomienda la administración de 36 mg de proantocianidinas al día como dosis ideal para reducir el número de recurrencias⁶⁷.

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

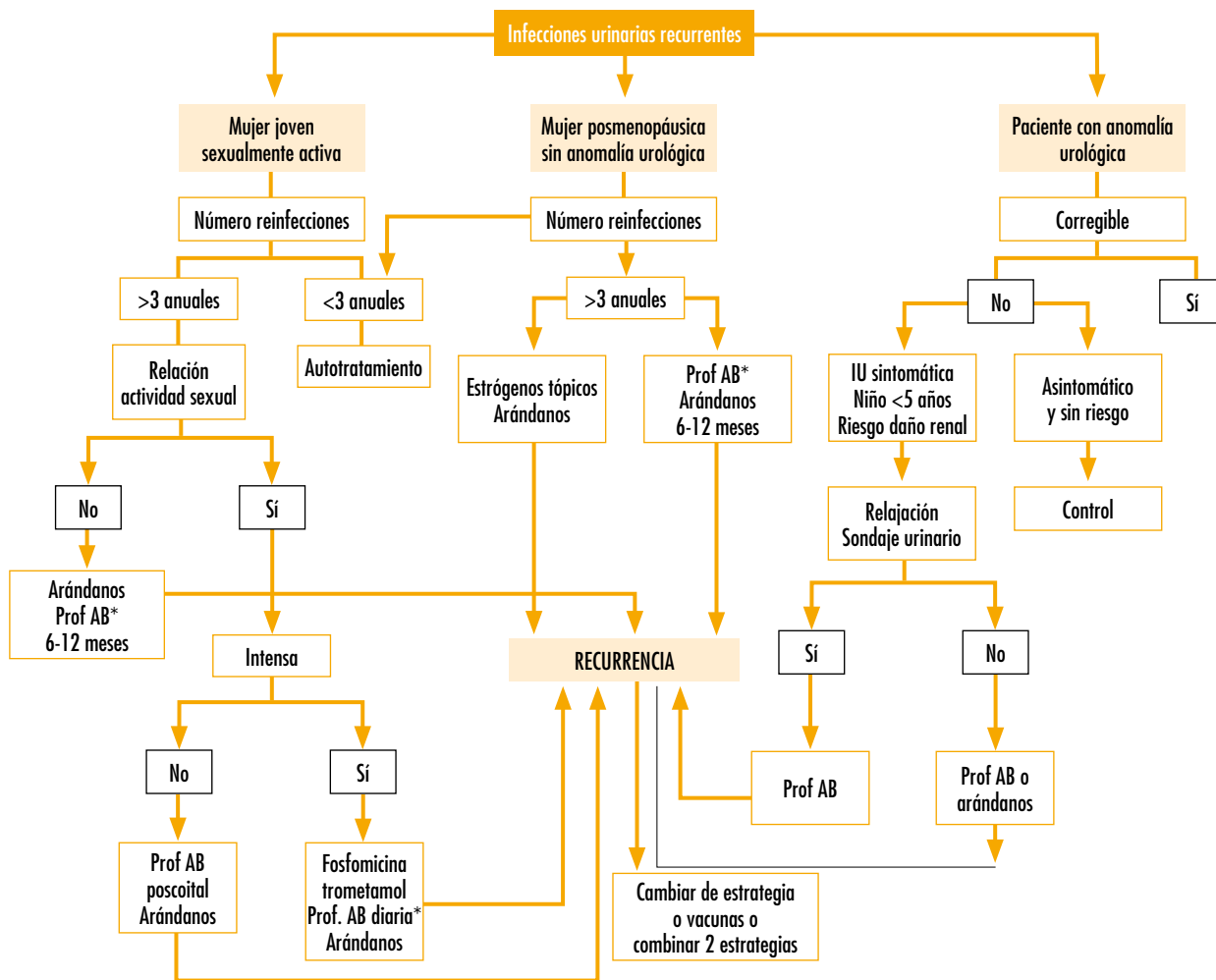


Figura 2. Algoritmo de decisión para la prevención de la cistitis recurrente en la mujer

Otras estrategias de prevención

- Lactobacilos. La administración de lactobacilos por vía oral no es eficaz para la prevención de las IUR. El empleo de lactobacilos en aplicación vaginal es una estrategia profiláctica atractiva, pero los trabajos iniciales parecen indicar que el efecto preventivo es transitorio, por lo que se necesitan más estudios que demuestren su eficacia e inocuidad³³.
- Instilación intravesical de cepas avirulentas y ácido hialurónico. La instilación de cepas avirulentas de *E. coli*, que actuarían a modo de interferencia bacteriana, se ha ensayado en pacientes con lesiones medulares, pero no se ha generalizado su uso, debido a su complejidad y su efecto transitorio. Por su parte, la instilación de ácido hialurónico⁶⁸, 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 más tarde mensual, ha mostrado eficacia en dos estudios. Sin embargo, por su complejidad y elevado coste debe reservarse como última opción hasta que no se disponga de estudios aleatorizados.

- La utilización de sustancias análogas de los receptores uroepiteliales como la D-manosa o el empleo de bacteriófagos son estrategias interesantes pero que requieren estudios clínicos.
- Vacunas. La administración intravaginal de combinaciones de cepas uropatógenas tiene una eficacia parcial y transitoria, y las vacunas basadas en la utilización de proteínas con capacidad adhesiva de las fimbrias tipo 1 (FimH) están en fase de estudio. La administración de vacunas por vía oral o intranasal realizadas a partir de extractos bacterianos de cepas uropatógenas actuaría estimulando los linfocitos T y B, que emigrarían a las

mucosas (entre ellas a la urinaria), donde producirían y secretarían inmunoglobulinas G y A específicas que bloquearían la adhesión de las enterobacterias. Aunque las vacunas parecen una estrategia atractiva, la experiencia clínica con los preparados comercializados en nuestro país es muy reducida; sólo disponemos de un metaanálisis con la vacuna Uro-Vaxom® (OM-89), no comercializada en nuestro medio, con el que se constató una reducción del 50% en las IUR. Dada la falta de evidencia y su elevado coste, de momento no se pueden recomendar de forma generalizada⁶⁹.

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

En la figura 2 se ofrece un algoritmo de decisión para la prevención de la cistitis recurrente en la mujer. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): e103-e120.
2. Gradwohl SE, et al. Urinary Tract Infection. University of Michigan Health System Guideline. 2005; 1-8.
3. Palou A, Pigrau C, Molina I, Ledesma J, Angulo A. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas. *Med Clin*. 2011; 136: 1-7.
4. 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): 745-758.
5. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *New Engl J Med*. 2012; 366(11): 1.028-1.037.
6. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38 Suppl: 3-10.
7. Naber KG, Wullt B, Wagenlehner F. Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38 Suppl: 21-35.
8. 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): 1.164-1.175.
9. Kahlmeter G. An International survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. The ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemoter*. 2003; 51(1): 69-76.
10. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 1.048-1.054.
11. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Grabe M, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. 2006. Disponible en: http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/15%20Male%20UTI.pdf (febrero de 2007).
12. Encuesta realizada a médicos ginecólogos españoles durante el año 2009 (pendiente de publicación).
13. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol*. 1999; 9: 57-64.
14. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 1998; 10: 39-47.
15. 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: 1.165-1.169.
16. 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): 481-486.
17. Gobernado M, Valdés L, Alós JL, 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 Quimioter*. 2007; 20(1): 68-76.
18. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther*. 2002; 24: 2.088-2.104.
19. Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. *J Urol*. 1985; 133: 628-630.
20. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1989; 33(8): 1.308-1.312.
21. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 Suppl 2: 65-72.
22. Alós JL. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 Supl 4: 3-8.
23. Tena D, González Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, Sáinz de Baranda C, et al. Evolución del patrón de sensibilidad de *E. coli* en infecciones del tracto urinario de la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla-La Mancha. *Rev Esp Quimioter*. 2010; 23(1): 36-42.
24. 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 Chemoter*. 2011; 55(3): 1.222-1.228.
25. 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): 443-444.

26. 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): 34-39.
27. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*. 1995; 273: 41-45.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008; 111(3): 785-794.
29. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 897-900.
30. Rodríguez Baño J. Infección urinaria causada por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. En: Pigrau C. *Infección del tracto urinario*. Barcelona: Ergon, 2013.
31. Nergardh A, Boreus LO, Holme T. The inhibitory effect of colindotoxin on alpha-adrenergic receptor functions in the lower urinary tract. An in vivo study in cats. *Scand J Urol Nephrol*. 1977; 11(3): 219-224.
32. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Lixin Zhang, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(12): 1.194-1.205.
33. Pigrau C. *Infección del tracto urinario*. Barcelona: Ergon, 2013.
34. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*. 2001; 61: 353-364.
35. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001; 85: 149-185.
36. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias 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: 1.862-1.877.
37. 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): 128-131.
38. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 Suppl 20: 79-83.
39. 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): 356-359.
40. 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): 746-750.
41. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(2): 127-142.
42. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008; 168(17): 1.897-1.902.
43. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomicin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother*. 2010; 22(5): 355-357.
44. Pullukcu H, 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 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29(1): 62-65.
45. Falagas ME, Kastoris A, Anastasios KM, 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: 43-50.
46. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28: 33-48.
47. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infections: success and failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31 Suppl 1: S40-S45.
48. Horcajada JP, García-Palomo D, Fariñas C. Tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas del tracto urinario inferior. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 Supl 4: 22-27.
49. Sádaba-Díaz B, Azanza-Perea JR, García-Quetglas E, Honorato-Pérez J. Fosfomicina trometamol. Dosis múltiples como pauta larga en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(9): 546-550.
50. Palou J, Angulo JC, De Fata RF, García-Tello A, González-Enguita C, Boada A, et al.; en representación de los investigadores del ensayo clínico MON-E-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: 147-155.
51. Geerlings SE, Beerepot MA, Prins J. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and non-antimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28: 135-147.
52. 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): 989-993.
53. Scholes D, Otón 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): 1.177-1.182.
54. Pigrau C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 Supl: 28-39.
55. 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): 703-706.
56. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997; 157(3): 935-939.
57. Albert X, Huertas I, Pereiró LL, Sanfélix J, Gosálbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD001209.
58. Asociación Española de Urología. Guía de práctica clínica. Cistitis no complicada en la mujer. Guía multidisciplinar. Asociación Española de Urología, 2013.
59. Ruddenko N, Dorofeyeb A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin-trometamol. *Arzneimittelforschung*. 2005; 55: 420-427.
60. Perrota C, Aznar M, Mejía R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD005131.
61. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD0011321.

62. Stapleton AE, Dziura J, Hooton RM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infections in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(2): 143-150.
63. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(1): 23-30.
64. McMurdo ME, 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. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 389-395.
65. Beerepoot MA, Riet G, Nys S, Van der Wai WM, De Borgie CA, Reijke TM, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1.270-1.278.
66. Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009; 69(7): 775-807.
67. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Disponible en: <https://www.afssa.fr>
68. 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): 192-195.
69. Naber KG, Cho Y, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33(2): 111-119.