

SUELO, PÉLVICO

ISSN: 1885-0642

REVISTA ESPAÑOLA SOBRE
MEDICINA DEL SUELO PÉLVICO
DE LA MUJER Y CIRUGÍA
RECONSTRUCTIVA

volumen 11 • suplemento 1

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA EN LA MUJER CON PATOLOGÍA DEL SUELO PÉLVICO

EDITORIAL	3
M. España Pons	
ORIGINAL	
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	5
C. Pigrau, M. España, M. Fillol, M.ªA. Pascual, E. Moral, F. Muñoz, P. Miranda	
OPINIÓN DEL EXPERTO	
Dr. Carlos Pigrau Serrallach	18



SUELO, PÉLVICO

REVISTA ESPAÑOLA SOBRE
MEDICINA DEL SUELO PÉLVICO DE LA
MUJER Y CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA

SUMARIO

EDITORIAL

3

M. Espuña Pons

ORIGINAL

5

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

OPINIÓN DEL EXPERTO

18

Dr. Carlos Pigrau Serrallach

www.suelopelvico.org
www.sego.es

Volumen 11 Suplemento 1

Revista Española sobre Medicina del Suelo Pélvico de la Mujer y Cirugía Reconstructiva

Órgano Oficial de la Sección de Suelo Pélvico de la SEGO

Con el patrocinio de:



Edita:

 **Mayo**
EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 168-170
08036 Barcelona

Condado de Treviño, 9
28033 Madrid

Impresión: Press Line

Depósito legal: B-27.967-05

ISSN: 1885-0642

©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor.

suelopelvico@edicionesmayo.es

www.edicionesmayo.es

Director honorífico:

Xavier Iglesias Guiu (Barcelona)

Director científico:

Montserrat Espuña Pons (Barcelona)

Comité científico:

Lluís Amat Tardiu

Pere Brescó Torras

Manuel Carmona Salgado

Juan Fernando Cerezuela Requena

Manuel Fillol Crespo

Alicia Martín Martínez

Juan Carlos Martínez Escoriza

Pilar Miranda Serrano

Eloy Moral Santamarina

Francisco Muñoz Garrido

María Antonia Pascual Amorós

Antoni Pessarrodona Isern

EDITORIAL

Como es bien conocido, las infecciones del tracto urinario (ITU), y más concretamente de las vías bajas, no complicadas o cistitis, constituyen un grupo de infecciones con una elevada incidencia en la mujer y son especialmente frecuentes cuando existe una patología del suelo pélvico asociada.

De hecho, una gran proporción de mujeres sufrirán un episodio de cistitis antes de los 40 años¹, y este riesgo se incrementará un 1% por cada década de vida². A pesar de la elevada prevalencia de ITU en las mujeres posmenopáusicas, los factores que predisponen a la infección urinaria en este grupo poblacional han sido poco explorados si los comparamos con los identificados en las mujeres premenopáusicas. Aun así, este incremento de la incidencia de las ITU en las mujeres posmenopáusicas ha mostrado una clara asociación con patologías del suelo pélvico como la incontinencia urinaria, el cistocele o el residuo posmiccional³.

La infección urinaria que se asocia mayoritariamente a la patología del suelo pélvico es la cistitis recurrente. Alrededor de un 25% de las mujeres con una ITU aislada previa presentarán infecciones urinarias recurrentes⁴, aunque algunos estudios han mostrado que esa cifra podría llegar hasta el 44%⁵. La ITU recurrente se define como la aparición de 3 o más episodios de ITU en un periodo de 12 meses o de 2 infecciones en un periodo de medio año.

Pese a la elevada prevalencia de esta asociación, hace ya algunos años detectamos la falta de protocolos específicos que tuvieran en cuenta el abordaje conjunto de la infección urinaria no complicada en aquellas pacientes que presentaban concomitantemente patologías del suelo pélvico. Constatar este hecho fue la principal motivación que impulsó la elaboración de la primera versión de la guía de práctica clínica «Diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital)»⁶, promovida por la Sección de Suelo Pélvico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), y que contó con el aval de dicha Sociedad. De este modo, la guía responde a la necesidad de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos en el manejo de las infecciones urinarias en este grupo de mujeres.

Por otro lado, es necesario destacar que la toma de decisiones terapéuticas en la cistitis no complicada habitualmente es empírica^{7,8}. Por esta razón, es de gran importancia el conocimiento que tengamos sobre las causas que predisponen o generan dichas cistitis y los patógenos relacionados, así como sobre las resistencias de los gérmenes aislados más frecuentemente^{9,10}. La resistencia a los antibacterianos va variando a lo largo del tiempo, por lo que es crucial la actualización de las recomendaciones terapéuticas para asegurar la eficacia de los tratamientos y evitar una mala resolución de la patología u otras complicaciones asociadas. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, se ha procedido a actualizar el documento de consenso elaborado en 2008 y que está dirigido a todos los profesionales sanitarios que intervienen en el proceso de diagnóstico y/o tratamiento de las infecciones urinarias en mujeres que presentan patología del suelo pélvico asociada. La revisión de esta guía de práctica clínica ha sido realizada por el Dr. Carlos Pigrau Serrallach, jefe clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, y ha contado con la colaboración de todos los miembros de la Junta de la Sección de Suelo Pélvico de la SEGO.

M. España Pons

Unidad de Suelo Pélvico.
Servicio de Ginecología.
Institut Clínic de
Ginecologia, Obstetricia i
Neonatologia (ICGON).
Hospital Clínic. Barcelona

La guía actualiza los datos de sensibilidad de los uropatógenos teniendo en cuenta las posibles variaciones en el patrón de resistencias observado en nuestro medio. También tiene en cuenta la introducción de nuevas pautas terapéuticas y la edad de las pacientes a la hora de realizar las recomendaciones. Incluye la realidad de la práctica clínica en los servicios de ginecología y obstetricia españoles, revisa los tratamientos disponibles e incorpora la opinión y las necesidades de las pacientes que padecen cistitis. Del mismo modo, incluye las indicaciones sobre profilaxis antibiótica en los procedimientos diagnósticos y tras el sondaje vesical. Además, en esta actualización de la guía se introduce el concepto de daño colateral ecológico¹¹ que puede tener un determinado antibiótico no sólo sobre el propio paciente, sino también sobre el equilibrio de la flora colónica en el conjunto de la sociedad, por ejemplo proporcionando pautas para evitar en la medida de lo posible la administración de antibióticos que favorezcan las infecciones por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) o las ocasionadas por enterobacterias productoras de BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y *Clostridium difficile*.

Cada vez existe mayor evidencia sobre la necesidad de llevar a cabo en nuestra práctica clínica diaria un uso racional de los antibióticos que minimice el incremento constante de las resistencias a los antimicrobianos y que evite, en la medida de lo posible, el daño colateral ecológico que supone su empleo, tanto sobre el propio ecosistema microbiano como sobre el colectivo. Por ello, les animo a implementar en nuestro día a día documentos como la guía actualizada que les presentamos en estas páginas, para intentar adoptar una práctica terapéutica más responsable y segura para nuestros pacientes y para toda la colectividad. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EUA Guidelines for the management of urinary tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001; 40(5): 576-588.
2. Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. The management of urinary tract infections in octogenarian women. Maturitas. 2015; 81(3): 343-347.
3. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med. 1993; 329(11): 753-756.
4. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14(5): 537-543.
5. 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): 91-99.
6. Sección de Suelo Pélvico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital). Sta. Perpetua de Mogoda (Barcelona): Zambon, S.A. 2009.
7. Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. Int J Antimicrob Agents. 2003; 22(1): 1-6.
8. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. BMJ. 2001; 323(7.323): 1.197-1.198.
9. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA. 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.
10. Sánchez JM, Guillán Maquieira 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): 783-787.
11. 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. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011; 52(5): e103-e120.

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, polaquiguria, 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.

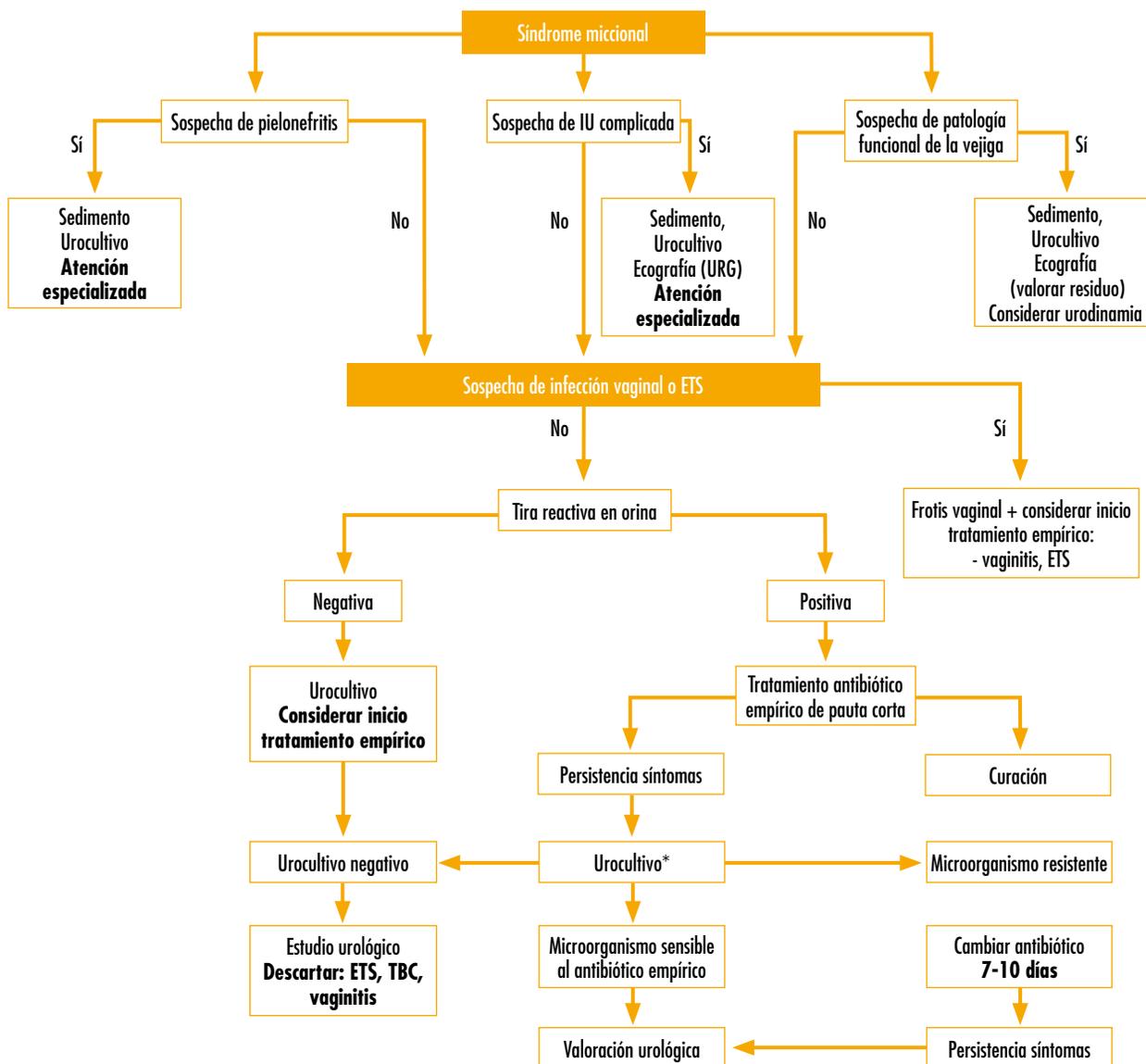


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con síntomas de infección urinaria y patología del suelo pélvico. *Practicar en sospecha inicial de microorganismo resistente, o diagnóstico de ITU poco claro

- 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).

Criterios 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

1. 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).
2. 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.

3. 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 **nitrofurantoina** 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 nitrofurantoina 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 nitrofurantoina 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 nitrofurantoina 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.

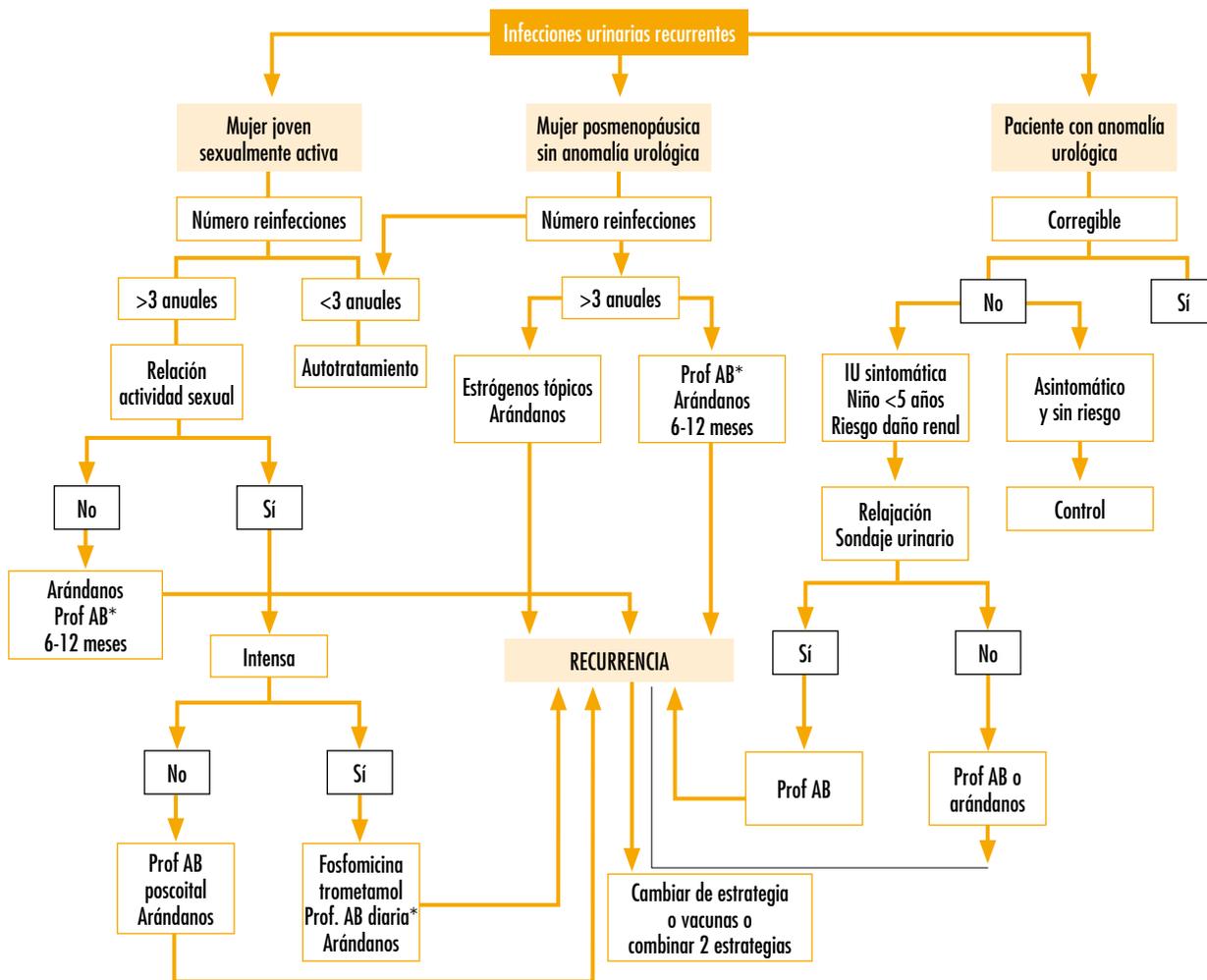


Figura 2. Algoritmo de decisión para la prevención de la cistitis recurrente en la mujer

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, Sisy 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.

Opinión del experto

Dr. Carlos Pigrau Serrallach

Jefe clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Profesor titular de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

«El principal cambio epidemiológico que estamos observando es la aparición de infecciones urinarias por microorganismos multirresistentes en pacientes sin factores de riesgo, consumo de antibióticos o contacto con el sistema sociosanitario; esto puede dificultar la terapia en un futuro no muy lejano e incrementar la necesidad de hacer más urocultivos para la detección precoz de esas resistencias»

¿Por qué era necesaria la actualización 2015 de la guía de práctica clínica «Diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital)»?

En los últimos años se han incrementado las resistencias de los principales grupos de antibióticos (betalactámicos, quinolonas, cotrimoxazol) utilizados en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos, particularmente en las infecciones urinarias causadas por enterobacterias. Ello, unido al concepto de «daño colateral para la sociedad», que consistiría en la relación directa que tiene el consumo de un determinado antibiótico en una determinada región o país con la tasa de resistencias a dicho antibiótico (a mayor consumo, mayor porcentaje de resistencias), hace necesaria la actualización de esta guía de práctica clínica. En ella, los criterios para considerar un antibiótico como de elección para tratar una infección del tracto urinario (ITU) bajo no sólo se basan en los porcentajes de resistencia, eficacia, efectos secundarios, comodidad y coste, sino que también tienen en cuenta el riesgo de selección de resistencias y las dificultades terapéuticas que ello puede comportar en el futuro para tratar infecciones más graves («daño colateral ecológico»). Estos aspectos también se han considerado en la guía reciente de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) sobre el tratamiento de la infección urinaria, que ha puesto énfasis en la recuperación de antibióticos clásicos como la fosfomicina y la nitrofurantoína para el tratamiento de la cistitis.

¿Se adapta la actualización de la guía a las peculiaridades de nuestro entorno geográfico?

El patrón de resistencia de las cepas de *Escherichia coli*, el microorganismo que con mayor frecuencia causa 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. Así, en nuestro medio los porcentajes de resistencia de *E. coli* a la amoxi-

cilina, las cefalosporinas de primera generación y el cotrimoxazol son muy elevadas, lo que hace que no puedan utilizarse como tratamiento empírico de la cistitis; por otra parte, las tasas de resistencia a otros antibióticos como la amoxicilina/ácido clavulánico, las quinolonas y la cefuroxima están aumentando de forma progresiva, y las infecciones por betalactamasas de espectro extendido (que inutiliza la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación) son cada vez más habituales, particularmente en pacientes de edad avanzada, sondados y con infecciones urinarias de repetición. Sin embargo, cabe destacar que algunos antibióticos clásicos como la fosfomicina y la nitrofurantoína mantienen una buena actividad antimicrobiana, con tasas de resistencia inferiores al 4%.

¿Cuáles son los principales cambios que propone la guía de práctica clínica 2015 en el diagnóstico microbiológico?

El diagnóstico de la infección urinaria baja se basa en tres pilares: a) las manifestaciones clínicas que presenta la paciente: si los síntomas son característicos y no se sospecha resistencia (toma reciente de antibióticos, recidiva de la infección), está indicado iniciar un tratamiento empírico con un antibiótico que tenga una baja tasa de resistencias, como fosfomicina o nitrofurantoína; b) la tira reactiva, que tiene una sensibilidad del 80% y es de especial utilidad cuando existen dudas diagnósticas, y c) el urocultivo, que no está indicado de forma sistemática, y se reservaría para los casos en que se sospeche una resistencia antibiótica o para los pacientes con manifestaciones de cistitis y tira reactiva negativa.

¿Y en el tratamiento?

Valorando los aspectos de resistencia, coste, comodidad, efectos secundarios y «daño colateral ecológico», la guía actual considera la fosfomicinatrometamol como terapia inicial de elección, recupera la nitrofurantoína como una buena alternativa y reserva las quinolonas y los betalactámicos (cefuroxima, amoxicilina/ácido clavulánico y cefixima) para el tratamiento de infecciones graves, para no incrementar aún más las resistencias.

¿La guía de práctica clínica de 2015 introduce cambios en la duración del tratamiento antibiótico?

En los últimos años hemos aprendido que la duración del tratamiento de la cistitis puede acortarse; si se utilizan quinolonas o cotrimoxazol es suficiente un tratamiento de 3 días, mientras que si se emplean betalactámicos deben administrarse en pautas de 5 días, ya que con una pauta más corta las tasas de fracaso son superiores. Por otro lado, disponemos de estudios que permiten reducir la duración del tratamiento con nitrofurantoinas de 7 a 5 días, y se confirma que el único antibiótico eficaz administrado en monodosis (una dosis única) es fosfomicina-trometamol, debido a su eliminación urinaria prolongada, que consigue niveles terapéuticos del antibiótico en orina durante más de 48-72 horas. En la actualidad también es posible realizar una pauta antibiótica corta en la mujer menopáusica.

En la actualización de la guía se introduce el concepto de «daño colateral» del tratamiento antibiótico (daño social). ¿Hay que tenerlo en cuenta a la hora de prescribir un fármaco?

Cuando se dispone de varios antibióticos para tratar una determinada infección, ha de valorarse, como efecto secundario, el impacto directo que tiene el empleo del antibiótico elegido sobre las tasas de resistencias al mismo, ya que cuanto mayor es su consumo, mayores son las tasas de resistencia. En este sentido, antibióticos como la amoxicilina/ácido clavulánico o las quinolonas, que se utilizan en el tratamiento de múltiples patologías infecciosas (respiratoria, abdominal...), además de la urinaria, tienen un daño colateral superior al de la fosfomicina o la nitrofurantoina, que son fármacos que sólo usamos para tratar las ITU. Por decirlo de una forma coloquial: si «quemamos» las quinolonas o la amoxicilina/ácido clavulánico (es decir, si aumentamos los niveles de resistencia de forma considerable por un consumo excesivo), no sólo tendremos problemas en el tratamiento de las infecciones urinarias, sino también en las respiratorias, las abdominales, etc. En la guía se han clasificado también los antibióticos empleados en el tratamiento de la ITU según su grado de impacto ecológico.

¿Qué novedades aporta la guía de práctica clínica 2015 en mujeres con infección del tracto urinario y patología del suelo pélvico?

Además de los aspectos relacionados con el diagnóstico, las resistencias y el impacto ecológico de los distintos antibióticos utilizados en el tratamiento de la ITU, y el acortamiento del tratamiento antibiótico, que en la actualidad también incluye a la mujer menopáusica, la guía profundiza en las estrategias de prevención destinadas a las pacientes que padecen infecciones urinarias recurrentes.

¿Qué tratamientos recomienda la guía como primera elección en estas pacientes?

La guía actual recomienda como terapia de elección la administración de fosfomicina-trometamol en una dosis única de 3 gramos. Es aconsejable informar a la paciente de que, aunque sólo lo tome un día, en realidad se trata de un tratamiento de 3 días, por la eliminación urinaria prolongada del fármaco; así se sentirá segura con la eficacia del fármaco. En caso de precisar un tratamiento más prolongado (síntomas de más de 7 días de evolución, recidiva, etc.) se recomienda administrar un sobre de 3 gramos y otro a los 4 días. La alternativa a la fosfomicina, en caso de resistencia o tolerancia, sería la nitrofurantoina, que se administra durante 5 días, lo que puede dificultar el cumplimiento, particularmente si la mejoría de los síntomas es precoz.

¿Hay que tratar de forma diferente la infección del tracto urinario en la mujer premenopáusica y posmenopáusica?

En la actualidad el tratamiento de la cistitis en la mujer premenopáusica y posmenopáusica es similar, ya que pueden utilizarse pautas cortas en ambos casos y el porcentaje de resistencia a la terapia que consideramos de elección, la fosfomicina, es similar, inferior al 4%. Conviene saber que las tasas de resistencia a las quinolonas son más elevadas en la mujer posmenopáusica, por lo que deberíamos ser muy cautelosos con estos antibióticos en su utilización empírica.

¿Hay novedades en cuanto a las recomendaciones para la profilaxis de las recurrencias y las reinfecciones?

En las pacientes que sufren infecciones la eficacia de la profilaxis antibiótica es muy elevada, ya que reduce un 90-95% las recurrencias; en la actualidad la profilaxis poscoital, muy eficaz en mujeres jóvenes sexualmente activas, también ha mostrado ser de utilidad en la práctica clínica en mujeres posmenopáusicas que mantienen relaciones sexuales. Por otro lado, se ha extendido como procedimiento profiláctico la aplicación tópica de estrógenos vaginales, cuya eficacia es del 80%, y que es el método preferido por muchos ginecólogos, particularmente si existe atrofia y sequedad vaginal acompañante.

Disponemos de más estudios sobre la acción preventiva de los arándanos, que es debida al elevado contenido de proantocianidinas que tienen estos frutos, que impiden la adhesión bacteriana a la pared vesical. Aunque su eficacia (alrededor del 40%) es inferior a la de los antibióticos y los estrógenos, al ser un producto «ecológico» creemos que tienen un papel en la prevención de las infecciones urinarias, para la cual es importante contar con la opinión de la paciente antes de decidir la estrategia preventiva.

Estudios recientes han desmitificado el papel de las normas higiénicas, como la micción poscoital y la acidificación de la orina, como métodos preventivos. Existe un creciente interés por la utilización de vacunas, particularmente de administración oronasal, cuyo mecanismo de acción es atractivo; con una eficacia inicial del 50%, una duración de la efectividad poco conocida y un coste elevado, creemos que deben reservarse para situaciones en las que han fracasado las anteriores estrategias. Por último, también desconocemos si la combinación de dos terapias es más eficaz que su utilización de forma individualizada.

¿Qué cambios epidemiológicos se están produciendo en las infecciones urinarias?

El principal cambio epidemiológico que hemos observado ha sido la aparición de ITU por microorganismos multirresistentes en pacientes sin factores de riesgo, es decir, sin ITU recurrentes, consumo de antibióticos o contacto con el sistema sociosanitario; esto puede dificultar la terapia en un futuro no muy lejano e incrementar la necesidad de hacer más urocultivos para la detección precoz de esas resistencias. Por otro lado, los cambios conductuales han llevado a un incremento en el cambio de pareja, un factor de riesgo para las ITU recurrentes, relacionado con el

aumento en la actividad sexual, que si se produce tras la menopausia puede confundir al facultativo, haciendo que indique una terapia local con estrógenos en vez de profilaxis poscoital.

¿Qué novedades se esperan en el tratamiento de las infecciones urinarias en los próximos años?

En los próximos años creo que se profundizará en el estudio de la eficacia real de las vacunas, particularmente las que utilizan extractos bacterianos de enterobacterias por vía oronasal, y en el conocimiento de la duración de su eficacia y de si se necesitan dosis de repetición periódicas. Por otra parte, los arándanos, además de proantocianidinas, contienen muchos otros elementos (flavonoides, etc.) y algunos de ellos tienen propiedades antiadhesivas, que podrían incrementar la eficacia de las proantocianidinas.

Una línea de trabajo de largo recorrido y que, esperamos, dé resultados en un futuro es la aplicación vaginal de lactobacilos, una terapia que de momento sólo tiene un efecto protector muy transitorio. Otras estrategias de futuro son la utilización de análogos de los receptores que bloquean la adhesión bacteriana a las células uroepiteliales, los bacteriófagos y los derivados del ácido hialurónico, que instilado localmente también tiene un papel protector. ■

VIII

CONGRESO NACIONAL DE SUELO PÉLVICO

Granada, 14-16 de abril de 2016

sección de
Suelo Pelvico
de la SEGO



NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

Envío de manuscritos

Se ruega a los autores hacer una lectura detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la publicación de los artículos.

- Los trabajos se remitirán por correo electrónico a Secretaría de Redacción: suelopelvico@edicionesmayo.es
- Los trabajos, que sólo se aceptarán si no han sido previamente publicados, admitidos para publicación o si no están siendo sometidos a evaluación en otra revista, serán revisados y evaluados para su aceptación. Los originales admitidos quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de *Suelo Pélvico. Revista Española sobre Medicina del Suelo Pélvico de la Mujer y Cirugía Reconstructiva*.
- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Cuando el Comité Editorial lo estime oportuno, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del informe.

Secciones de la revista

- **Editorial:** redactado por un autor invitado sobre un tema de candente actualidad y cuya extensión no superará los 2 folios DIN A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado).
- **Actualización práctica:** revisiones amplias sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste. Extensión orientativa del texto: 16 DIN A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado) más 2 tablas y 2 figuras (en caso de añadir más tablas o figuras, deberá reducirse el espacio destinado al texto).
- **Originales:** trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnós-

tico y tratamiento de las enfermedades. Extensión orientativa del texto: 16 DIN A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado) más 2 tablas y 2 figuras (en caso de añadir más tablas o figuras, deberá reducirse el espacio destinado al texto).

- **Literatura médica comentada:** comentarios de artículos originales publicados en revistas internacionales. Extensión orientativa del texto: 1 DIN A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado).
- **Casos clínicos:** originales sobre experiencias, estudios clínicos o casos clínicos de particular interés. Extensión orientativa del texto: 6 DIN A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado) más 2 tablas y 2 figuras (en caso de añadir más tablas o figuras, deberá reducirse el espacio destinado al texto).
- **Estado de la cuestión:** comentario de las últimas novedades y avances en un tema determinado. Extensión orientativa del texto: 6 DIN A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado) más 2 tablas y 2 figuras (en caso de añadir más tablas o figuras, deberá reducirse el espacio destinado al texto).
- **Crítica bibliográfica:** reseñas o comentarios de libros de reciente publicación. Extensión orientativa: 2 DIN-A4 (en arial 12 a 1,5 espacios de interlineado).

Presentación y estructura de los trabajos

- Los trabajos deberán ser mecanografiados a 1,5 espacios de interlineado (en arial 12), en folios DIN A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con todas las páginas numeradas correlativamente en el margen superior derecho.
- En la primera página o *portada* se incluirán, por este orden:
 1. Título del artículo.
 2. Nombre de los autores y sus afiliaciones institucionales (en el orden en que se desea que aparezcan).
 3. Nombre, dirección postal, números de teléfono y fax y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.

4. Número total de figuras y tablas (a efectos de verificar si la editorial dispone del trabajo íntegro).

- En la *segunda página* se incluirán:
Resumen (máximo 150 palabras) en inglés y español. El resumen debe reflejar con precisión el contenido del artículo (contexto, antecedentes, objetivos, procedimientos, hallazgos y conclusiones principales), dado que será el texto indexado en las bases de datos.
Palabras clave: entre 3 y 6 palabras clave en inglés y en español que identifiquen el trabajo y permitan su indexación.
- Los diferentes apartados y subapartados en los que se estructure el artículo deberán numerarse con números arábigos de modo que reflejen la jerarquía correspondiente (p. ej. **1.**, 1.1., 1.1.1., 1.1.2. [...] **2.**, 2.1., 2.2.1. [...]).
- *Referencias bibliográficas.* Los artículos deberán incluir referencias bibliográficas que se presentarán según el orden de aparición en el texto. Las referencias en el texto se harán en números arábigos y entre paréntesis. Los títulos de las revistas deben abreviarse conforme al estilo del *Index Medicus*. En cuanto al formato de las citas, se seguirán las normas de Vancouver. A continuación se ofrecen algunos ejemplos (no obstante, puede consultarse el listado íntegro en http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.asp):

Artículos de revista

Aizawa Y, Chinusi M, Naitho N, Kusano Y, Kitazawa H, Takahasi K, et al. Catheter ablation with radiofrequency current of ventricular tachycardia originating from the right ventricle. *Am Heart J.* 1993; 125: 1.269-1.275.

Libro completo

Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, 2.^a ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995.

Capítulo de libro

Klein LS, Miles WM, Mitrani R, Rardon DP, Zipes D. Ablation of ventricular tachycardia in patients with

structurally normal hearts. En: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, 2.^a ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995; 1.518-1.523.

- **Ilustraciones:** las fotografías sólo podrán publicarse en blanco y negro. Si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación (formulario de autorización disponible en nuestra Secretaría). Las figuras deben numerarse correlativamente según el orden de aparición en el texto (en el texto deberán aparecer citadas entre paréntesis). Si las figuras no son originales, debe mencionarse la fuente original y presentar la autorización escrita del propietario del *copyright*. Las microfotografías deberían tener indicadores internos de escala.

Ilustraciones digitales. Deben utilizarse los formatos jpg de mínima compresión o tiff, con una resolución mínima de 300 dpi (puntos por pulgada). Las figuras e ilustraciones deben presentarse siempre en ficheros independientes al del texto y en ningún caso insertadas en archivos de Word.

Leyendas de las ilustraciones. Hay que mecanografiar las leyendas de las ilustraciones en una página aparte, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usan símbolos, flechas, números o letras para identificar partes de las figuras, deberán identificarse y explicarse claramente en la leyenda.

- **Tablas:** se mecanografiarán en hoja aparte, numerándose por orden de aparición en el texto y acompañadas de un breve título. No hay que utilizar líneas verticales ni horizontales. Al pie de la tabla se desarrollarán las abreviaturas utilizadas, pudiéndose incluir asimismo otras cuestiones explicativas, fuentes, etc.
- **Abreviaturas y símbolos:** deben utilizarse los menos posibles, adaptándose a la nomenclatura internacional. Excepto en las unidades de medida, en el resto de los casos las abreviaturas deberán ir precedidas del nombre completo entre paréntesis la primera vez que se utilicen en el texto.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación prolongada. Comprimido amarillo, ovalado, marcado con el logotipo de la compañía y «355» en el mismo lado. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH). **4.2 Posología y forma de administración. Posología. Adultos** (incluidos pacientes de edad avanzada) La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal y hepática.** Betmiga no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes (ver secciones 4.4). A continuación se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.4 y 4.5): **Inhibidores potentes del CYP3A:** Sin inhibidor. **Insuficiencia renal**⁽¹⁾. Leve 50 mg, moderada 50 mg y grave 25 mg. **Insuficiencia hepática**⁽²⁾. Leve 50 mg y moderada 25 mg. **Con inhibidor. Insuficiencia renal**⁽¹⁾. Leve 25 mg, moderada 25 mg y grave no recomendado. **Insuficiencia hepática**⁽²⁾. Leve 25 mg y moderada no recomendada. ⁽¹⁾ Leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m². ⁽²⁾ Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B. ⁽³⁾ Inhibidores potentes del CYP3A ver sección 4.5. **Sexo.** No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** El comprimido debe tomarse una vez al día, con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. **4.3 Contraindicaciones.** Mirabegrón está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1; Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥110 mm Hg. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Insuficiencia renal.** No se ha estudiado Betmiga en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) o pacientes que requieren hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15 a 29 ml/min/1,73 m²); en base a un estudio farmacocinético se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso de Betmiga en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5). **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado Betmiga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de Betmiga en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5). **Hipertensión.** Mirabegrón puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con Betmiga, especialmente en pacientes con hipertensión. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg). **Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT.** Betmiga, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegrón en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes. **Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman antimuscarínicos para la VH.** Se ha notificado retención urinaria en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (BOO por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman antimuscarínicos para la VH en la experiencia post-comercialización en pacientes que toman mirabegrón. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Betmiga; sin embargo, Betmiga se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Betmiga además se debe administrar con precaución a pacientes que toman antimuscarínicos para el tratamiento de la VH. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Datos in vitro.** Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegrón es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de mirabegrón en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegrón es un inhibidor moderado y tiempo dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegrón inhibía el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas. **Datos in vivo. Polimorfismo de CYP2D6.** El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene un mínimo impacto sobre la exposición media del plasma a mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6. **Interacciones farmacológicas.** El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de mirabegrón y el efecto de mirabegrón sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegrón administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegrón con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegrón de liberación inmediata (IR). No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6. **Efecto de los inhibidores enzimáticos.** En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando Betmiga se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos (ver sección 4.2). No se recomienda Betmiga en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4). **Efectos de los inductores enzimáticos.** Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis para mirabegrón cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp. **Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6.** En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegrón. La administración de dosis múltiples de mirabegrón IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la C_{max} y en un incremento del 229% en el AUC de un dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la C_{max} y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina. Se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tiordiazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecaína, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente. **Efecto de mirabegrón en los transportadores.** Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la C_{max} y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de Betmiga y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina Betmiga con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran. **Otras interacciones.** No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegrón de forma concomitante con dosis terapéuticas de sulfonamida, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a mirabegrón debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Hay datos limitados relativos al uso de Betmiga en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Betmiga durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. **Lactancia.** Mirabegrón se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante. Betmiga no debe administrarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegrón sobre la fertilidad en animales. No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Betmiga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de Betmiga se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron Betmiga al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con Betmiga y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con Betmiga 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron Betmiga 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con Betmiga 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con Betmiga 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con Betmiga 50 mg. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%). Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración. A continuación se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegrón en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración. La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/100); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. **Clasificación de órganos del sistema MedDRA. Infecciones e infestaciones. Frecuentes.** Infección del tracto urinario. **Poco frecuentes.** Infección vaginal y cistitis. **Trastornos psiquiátricos. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** Insomnio*. **Trastornos oculares. Raras.** Edema de párpados. **Trastornos cardíacos. Frecuentes.** Taquicardia. **Poco frecuentes.** Palpitación y fibrilación auricular. **Trastornos gastrointestinales. Frecuentes.** Náuseas*. **Poco frecuentes.** Dispepsia y gastritis. **Raras.** Edema labial. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Poco frecuentes.** Urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular y prurito. **Raras.** Vasculitis leucocitoclástica, púrpura y angioedema*. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Poco frecuentes.** Hinchazón de las articulaciones. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Poco frecuentes.** Prurito vulvovaginal. **Exploraciones complementarias. Poco frecuentes.** Aumento de la presión arterial, aumento niveles de GGT, aumento niveles de AST y aumento niveles de ALT. **Trastornos renales y urinarios. Raras.** Retención urinaria*. (Observadas durante la experiencia postcomercialización). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Mirabegrón se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegrón de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** macrogoles, hidroxipropilcelulosa, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** hipromelosa, macrogol, óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades. No procede. 5.3 Período de validez.** 3 años. Período de validez después de la primera apertura del frasco: 6 meses **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres Alu-Alu en cajas que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ó 200 comprimidos. Frascos de HDPE con tapones de seguridad de polipropileno (PP) y gel de sílice desecante que contienen 90 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/809/008-014; EU/1/12/809/017; EU/1/12/809/018. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 20/diciembre/2012. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 09/2015. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.** Betmiga 50 mg, 30 comprimidos de liberación prolongada. PVP: 43,38 Euros; PVP IVA (4%): 45,12 Euros. Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación normal. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

HA LLEGADO EL MOMENTO DE PENSAR EN ALGO MÁS

El **primer agonista del receptor adrenérgico β_3**
para el tratamiento de la vejiga hiperactiva



Betmiga[®]
mirabegrón 50mg
Un **nuevo** comienzo en VH

 **astellas**
Leading Light for Life