



Original

Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica

Joan Palou^a, Carles Pigrau^{b,*}, Israel Molina^b, José M^a Ledesma^a y Javier Angulo^cGrupo Colaborador Español del Estudio ARESC[◇]^a Servicio de Urología, Fundació Puigvert, Barcelona, España^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España^c Servicio de Urología, Hospital de Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2009

Aceptado el 23 de febrero de 2010

Palabras clave:

Ampicilina
Resistencia antimicrobiana
Ciprofloxacina
Cistitis
Fosfomicina trometamol
Nitrofurantoína
Tratamiento
Infección urinaria del tracto urinario bajo no complicada
Uropatógenos

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Determinar la etiología y la sensibilidad de los uropatógenos en mujeres con infecciones del tracto urinario (ITU) bajas no complicadas.

Pacientes y método: Estudio multicéntrico ARESC de 9 hospitales españoles, que incluyó de forma consecutiva 803 mujeres, de edades entre 18 y 65 años, con cistitis no complicada, con el fin de identificar la etiología y evaluar su sensibilidad a 9 antimicrobianos.

Resultados: De 803 pacientes consecutivas con ITU baja no complicada, fueron finalmente incluidas 784 pacientes. El urocultivo fue positivo en el 87,7% de las muestras. De un total de 650 uropatógenos, *Escherichia coli* (*E. coli*) fue el más frecuente (79,2%), seguido por *Staphylococcus saprophyticus* (4,4%), *Proteus mirabilis* (4,3%), *Enterococcus faecalis* (3,2%) y *Klebsiella pneumoniae* (2,3%). *E. coli* mostró una elevada sensibilidad a fosfomicina (97,2%), nitrofurantoína (94,1%) y algo menor a ciprofloxacino (88,1%). Las tasas de resistencia a fluorquinolonas fueron más elevadas en mujeres postmenopáusicas (17 frente a 10%). *E. coli* sigue presentando unas elevadas resistencias a ampicilina (65%) y a cotrimoxazol (34%), y en la actualidad, aproximadamente un 25% de las cepas son resistentes a amoxicilina/clavulánico y cefuroxima.

Conclusiones: En España se observan elevados índices de resistencia de *E. coli* a antibióticos de amplio uso. Fosfomicina y nitrofurantoína preservan una elevada actividad *in vitro*. Considerando otros aspectos prácticos, como la posología (una sola dosis) y la influencia del consumo total de quinolonas sobre los niveles de resistencia en enterobacterias y en otros microorganismos, fosfomicina trometamol representa una alternativa empírica de primera elección para la cistitis no complicada de la mujer.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy

A B S T R A C T

Keywords:

Ampicillin
Antimicrobial resistance
Ciprofloxacin
Cystitis
Phosphomycin trometamol
Treatment
Nitrofurantoin
Uncomplicated urinary tract infection
Uropathogens

Background and objective: To determine the etiology and susceptibility of uropathogens identified in women with uncomplicated lower urinary tract infections (UTI).

Patients and methods: In a multicenter study (ARESC) in 9 Spanish hospitals, 803 female patients with uncomplicated cystitis were consecutively enrolled and evaluated to identify the uropathogens and their susceptibility to 9 antimicrobials.

Results: Of 803 patients with uncomplicated cystitis, 784 patients were included. A positive urine culture was found in 87.7% of the samples. Of the 650 pathogens isolated, *Escherichia coli* (*E. coli*) was the most frequent (79.2%) followed by *Staphylococcus saprophyticus* (4.4%), *Proteus mirabilis* (4.3%), *Enterococcus faecalis* (3.2%) and *Klebsiella pneumoniae* (2.3%). *E. coli* showed a high rate of susceptibility to phosphomycin (97.2%), nitrofurantoin (94.1%) and somewhat lower to ciprofloxacin (88.1%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cpigrau@vhebron.net (C. Pigrau).

◇ En el Anexo 1 se incluye los investigadores y centros participantes en el estudio.

Fluorquinolone resistance rates were higher among postmenopausal women (17 versus 10%). *E. coli* was highly resistant to ampicillin (65%) and cotrimoxazole (34%) and 25% of the strains were resistant to amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime.

Conclusions: In Spain, *E. coli* shows high resistance rates to widely used antimicrobial antibiotics. Phosphomycin and nitrofurantoin have a high in vitro activity. Taking into account practical aspects such as convenience (only one dose), and the influence of the amount of fluorquinolone use on enterobacteriaceae and other microorganisms resistance levels, phosphomycin trometamol represents the option of first choice for the empirical treatment of uncomplicated cystitis in women.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) bajo no complicadas están entre las infecciones comunitarias más frecuentes en el ámbito de la asistencia primaria. La infección urinaria se clasifica como ITU no complicada si ocurre en pacientes con la zona urinaria estructural y funcionalmente normal.

Datos de EE.UU. indican que las ITU son responsables de 7 millones de visitas por año, o lo que es lo mismo, dos de cada siete visitas son debidas a una cistitis¹ y cerca del 15% de todos los antibióticos se prescribe para ITU. Aproximadamente un 25-35% de las mujeres entre 20 y 40 años han experimentado una ITU baja no complicada² En una encuesta epidemiológica efectuada en el año 2007 a 6.545 mujeres, seleccionadas de forma aleatoria en todo el territorio nacional, el 37% de ellas reconoció haber sufrido un episodio de ITU baja y, de ellas, el 32% había padecido más de dos episodios de ITU³.

En las ITU bajas no complicadas *Escherichia coli* (*E. coli*) sigue siendo el uropatógeno aislado con mayor frecuencia, tanto a nivel europeo como en España (70,8%), seguido por *Klebsiella* spp. (6,8%), *Proteus* spp. (6,6%) y *Enterococcus* spp. (5,5%)^{4,5}.

La instauración precoz del tratamiento antibiótico constituye la medida más eficaz para limitar la duración del cuadro clínico y reducir el riesgo de complicaciones. La cistitis no complicada se trata generalmente de forma empírica. Dado que la sensibilidad de los uropatógenos puede ser variable en función del tiempo y de las zonas geográficas, se hace necesario conocer y actualizar periódicamente la etiología y el patrón local de sensibilidades de los uropatógenos más frecuentes a los antibióticos de uso habitual.

Disponer de datos actualizados sobre la etiología de las ITU bajas y el estado de sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos permitirá establecer el mejor tratamiento empírico y hacer un uso racional de antibióticos en el tratamiento de las ITU bajas no complicadas comunitarias.

En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos en España del estudio multicéntrico internacional ARESC sobre la etiología de los uropatógenos aislados en mujeres con ITU bajas no complicadas y su sensibilidad a los antibióticos de uso habitual en atención primaria.

Material y método

Estudio de seguimiento epidemiológico, observacional prospectivo, multicéntrico y multinacional sobre la etiología de los uropatógenos aislados en mujeres con ITU bajas no complicadas y su sensibilidad a los antibióticos, en el que participaron 9 centros españoles. La metodología del estudio ARESC ha sido publicada previamente en la presentación de los resultados globales de todos los países que participaron en dicho estudio⁶. El protocolo de estudio fue aprobado por un comité ético central (Bayerische Landesärztekammer, Munich, Alemania, No. 03172), así como por los comités éticos locales, respectivamente. El estudio se ha llevado a cabo respetando los criterios de la declaración de Helsinki

(Edimburgo, Escocia, 2000), de la buena práctica clínica (GCP) y de los requisitos reguladores locales.

Pacientes

Se seleccionó prospectivamente y de forma consecutiva a las mujeres de entre 18 y 65 años con síntomas de ITU baja no complicada (por ejemplo, disuria, frecuencia, urgencia, dolor suprapúbico) que cumplieran los criterios de inclusión. También se incluyeron mujeres con ITU recurrentes (≥ 3 episodios de ITU por año), embarazadas y diabéticas.

Las pacientes con síntomas urinarios y con cultivo de orina positivo ($\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias [UFC]/ml), obtenido por chorro de la mitad de la micción o por catéter, fueron seleccionadas para la evaluación microbiológica. Se excluyó a las pacientes con uno o más de los criterios siguientes: tratamiento antimicrobiano concomitante o profiláctico en el plazo de 15 días antes del estudio; síntomas clínicos de una infección de la vía urinaria superior (fiebre: $38,5\text{ }^\circ\text{C}$, con dolor en el flanco, náuseas, malestar); historia de insuficiencia renal (creatinina sérica por encima del intervalo normal); anomalías anatómicas y/o funcionales del tracto urinario, como por ejemplo obstrucción urinaria, urolitiasis conocida, tumor urinario, vejiga neurogénica, presencia de sonda o stent urinarios; pacientes que no otorgaron su consentimiento informado; y pacientes informadas pero incapaces de comunicarse correctamente con el personal del estudio.

Valoración clínica-microbiológica

Después de dar su consentimiento informado, las pacientes fueron evaluadas clínicamente incluyendo historia médica y farmacológica, sintomatología y examen físico. Se solicitó una muestra reciente de orina, a partir del chorro medio de la micción, o bien a partir de su obtención bajo condiciones asépticas por catéter. En las muestras de orina se evaluó la presencia de leucocitos, hematíes por la hemoglobina, nitritos, proteínas, glucosa, pH y cetonas. Se consideraron válidas las muestras de orina enviadas al laboratorio local para su evaluación microbiológica en el plazo de 2 horas si estuvieron guardadas a temperatura ambiente o bien las almacenadas en nevera a $4\text{ }^\circ\text{C}$ hasta 24 horas antes de procesarlas.

Identificación de los microorganismos y estudio de la sensibilidad

El cultivo de la orina fue efectuado utilizando métodos microbiológicos rutinarios. La muestra de orina se definió como positiva si contenía $\geq 10^4$ UFC/ml de un uropatógeno.

Dos muestras congeladas de cada paciente fueron enviadas a un laboratorio central (Instituto de Microbiología de la Universidad de Génova, Italia) para confirmar la identificación de los microorganismos y realizar el estudio de sensibilidades antimicrobianas. Los microorganismos fueron aislados e identificados según el sistema API (BioMerieux, Roma, Italia) u otro método similar. Si el resultado de la reidentificación bacteriológica era diferente al de la

evaluación del laboratorio local, los dos laboratorios se comunicaban para reevaluar y confirmar sus resultados. En caso de discrepancia, como criterio de inclusión en el estudio primaba el resultado obtenido por el laboratorio central.

El laboratorio central analizó la sensibilidad de los gérmenes identificados para los siguientes antibióticos: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, cefuroxima, ciprofloxacino, cotrimoxazol, fosfomicina, ácido nalidíxico y nitrofurantoína. Los productos fueron obtenidos de sus respectivos fabricantes o de fuentes comerciales. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los antimicrobianos fueron determinadas por el método de microdilución en caldo⁷. Las CIM de fosfomicina se determinaron por el método de agar-dilución en Mueller-Hinton suplementado con glucosa 6-fosfato a las concentración de 25 mg/L⁷. Las cepas fueron catalogadas como sensibles, intermedias, o resistentes según los últimos límites de corte del CLSI^{7,8}.

Análisis estadístico

Los datos demográficos, de la historia clínica y del diagnóstico se han incluido según los valores medios y sus desviaciones estándar dependiendo de su naturaleza. Para analizar las variables y la diferencia existente entre los resultados obtenidos en España en relación con el estudio global se han utilizado pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo con su idoneidad.

Los valores de incidencia de los gérmenes identificados y los datos de su sensibilidad se describen por su frecuencia.

El valor de significación fue de 0,05 para todas las pruebas del estudio.

Resultados

El estudio se inició en septiembre de 2003 y finalizó en junio de 2006. En España participaron 9 centros que seleccionaron un total de 803 mujeres con ITU baja no complicada (cistitis). Se excluyeron 19 pacientes (2,3%) al no cumplir los criterios de inclusión, por lo que finalmente se evaluaron un total de 784 mujeres con cistitis, de las que se obtuvieron 782 muestras de orina para ser analizada.

Características de las pacientes

Las características generales y más relevantes de la historia clínica de las pacientes se detallan en la tabla 1.

La edad media de las pacientes fue de 38,2 años; en su mayoría eran mujeres premenopáusicas (74,2%), un 3,4% estaba embarazada y el 14% presentaba historia de infecciones urinarias recurrentes.

Síntomas y signos de infección urinaria

La tabla 2 recoge los principales síntomas referidos por las pacientes y los resultados del análisis de orina. La disuria y la polaquiuria, presentes en más del 90% de las pacientes, fueron los síntomas más frecuentes. Ninguna paciente refirió dolor o malestar en un flanco, haciendo preveer una ITU de vías superiores.

De las muestras de orina analizadas, 779 (99,6%) fueron obtenidas del chorro medio de la micción y solamente 3 (0,3%) por cateterización. Se confirmó la presencia de hematuria relevante en 550 muestras de orina y leucocituria en 458 (95,2%). La prueba de los nitritos fue positiva en la mitad de las pacientes.

Etiología de la cistitis

Los cultivos microbiológicos fueron positivos en 688 pacientes (87,7%), con valores $\leq 10^5$ UFC/ml en 9 (1,3%), y $\geq 10^5$ UFC/ml en

Tabla 1

Características e historia clínica de las pacientes evaluables con síntomas de cistitis

	Total de pacientes en España	Total de pacientes en el estudio ARES
Número evaluable de pacientes^a	784	4.264
<i>Caucasianas</i>	731 (93,2%)	4.010 (94,0%)
<i>Negras</i>	15 (1,9%)	154 (3,6%)
<i>Otros/no especificado</i>	38 (4,8%)	63 (1,4%)
Edad (media \pm DE), años	38,2 \pm 14,0	38,2 \pm 14,0
18-25 años	210 (26,8%)	1.089 (25,6%)
26-35 años	198 (25,3%)	1.069 (25,1%)
36-45 años	131 (16,7%)	735 (17,3%)
46-55 años	104 (13,2%)	667 (15,7%)
56-65 años	139 (17,7%)	685 (16,1%)
Peso (n)	778	1.687
<i>Peso (media \pm DE), kg</i>	60,85 \pm 8,43	64,0 \pm 11,4
Altura (n)	778	4.251
<i>Altura (media \pm DE), cm</i>	164 \pm 8,23	164,2 \pm 7,2
<i>Mujer premenopáusica^b</i>	582 (74,2%)	2.205 (51,7%)
<i>Mujer postmenopáusica^c</i>	202 (25,7%)	1.061 (24,8%)
<i>Actividad sexual^d</i>	584 (75,0%)	3.266 (77,1%)
Hijos (media \pm DE)	1,03 \pm 1,25	1,10 \pm 1,24
Sin hijos	391 (49,9%)	1.842 (43,3%)
Un hijo	119 (15,1%)	903 (21,3%)
> 1 hijo	273 (34,8%)	1.503 (35,3%)
Uso de contraceptivos (total)^e	430 (57,4%)	2.112 (55,1%)
Contraceptivo oral	153 (35,5%)	1.052 (49,8%)
Preservativo	183 (42,5%)	638 (30,2%)
Preservativo con espuma vaginal	1 (0,2%)	22 (1,0%)
Diafragma con espermicidas	1 (0,2%)	7 (0,3%)
Dispositivo intrauterino	65 (15,1%)	260 (12,3%)
Esterilización quirúrgica	20 (4,6%)	114 (5,4%)
Otros métodos	15 (3,4%)	59 (2,7%)
Mujeres embarazadas	29 (3,7%)	220 (5,1%)
<i>Terapia hormonal sustitutiva</i>	22(10,7%)	172 (16,1%)
<i>Diabetes mellitus</i>	33 (4,2%)	124 (2,9%)
<i>Estreñimiento^f</i>	188 (24,0)	949 (22,3)
<i>ITU en el último año</i>	243 (31,9%)	1.361 (31,9%)
<i>ITU recurrentes^g</i>	110 (14,0%)	424 (9,9%)
Relación de la ITU con actividad sexual		
No aplicable	56 (7,1%)	499 (11,9%)
No relacionado	323 (41,1%)	1.806 (43,1%)
Improbable	73 (9,3%)	435 (10,4%)
Posible	134 (17,0%)	640 (15,3%)
Probable	140 (17,8%)	589 (14,1%)
Altamente probable	56 (7,1%)	222 (5,3%)
Días desde inicio de los síntomas (media \pm DE)	2,87 \pm 5,15	3,72 \pm 4,57
0-3 días	587 (75,3%)	2.842 (67,2%)
4-7 días	135 (17,3%)	865 (20,4%)
8-15 días	53 (6,8%)	505 (11,9%)
> 15 días	4 (0,5%)	14 (0,3%)

DE: desviación estándar; ITU: infección del tracto urinario.

^a El número de pacientes evaluables (100%) puede variar para diversos parámetros debido a datos que faltan.

^b Entre 18 y 45 años, no embarazadas, no diabéticas, ningún ITU recurrente, no febril, ninguna terapia hormonal sustitutiva (excepto contraceptivos).

^c Según historia.

^d Relaciones sexuales regulares.

^e Un paciente puede tener más de un método a especificar.

^f ≥ 2 días sin defecación de forma habitual.

^g ≥ 3 episodios de ITU durante el último año.

679 (98,6%). En 679 pacientes (98,6%) la infección fue monobacteriana y en 9 casos polimicrobiana (1,3%); en todos ellos se aislaron solo dos microorganismos, existía leucocituria y los recuentos bacterianos fueron superiores a 10^5 UFC/ml (tabla 2).

En el laboratorio central de referencia se pudieron estudiar un total de 650 uropatógenos, de los cuales *E. coli* fue el microorganismo más frecuente (79,2%), seguido de *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) (4,4%), que se aisló prácticamente

Tabla 2
Síntomas y urinoanálisis de las pacientes evaluables con cistitis

	Total de pacientes en España	Total de pacientes en el estudio ARESC
Número de pacientes evaluables^a	784	4.264
Disuria		
Ausente	57 (7,2%)	361 (8,4%)
Leve	182 (23,2%)	1.100 (25,8%)
Moderada	307 (39,2%)	1.916 (44,9%)
Grave	237 (30,2%)	883 (20,7%)
Urgencia		
Ausente	89 (11,3%)	416 (9,7%)
Leve	195 (24,9%)	1.178 (27,6%)
Moderada	356 (45,4%)	1.849 (43,3%)
Grave	143 (18,2%)	818 (19,1%)
Frecuencia		
Ausente	64 (8,1%)	233 (5,4%)
Leve	179 (22,8%)	923 (21,6%)
Moderada	339 (43,2%)	2.013 (47,2%)
Grave	201 (25,6%)	1.092 (25,6%)
Orina de la mitad de la micción	779 (99,6%)	3.980 (93,7%)
Catéter	3 (0,3%)	264 (6,2%)
Leucocitos/esterasa		
Presente	23/481 (95,2%)	4050/4264 (94,9%)
Eritrocitos/hemoglobina		
Presente	343/502 (68,3%)	2473 (58,0%)
Test nitritos		
Positivo	250/495 (50,5%)	838/3552 (23,6%)
Bacteriuria		
UFC $\leq 10^5$ /ml	9 (1,3%)	1.445 (33,8%)
UFC $\geq 10^5$ /ml	679 (98,6%)	2.819 (66,1%)
Infección monomicrobiana	679 (98,6%)	3.060 (97,2%)
Infección polimicrobiana	9 (1,3%)	121 (2,8%)

UFC: unidades formadoras de colonias.

^a El número de pacientes evaluables (100%) puede variar para diversos parámetros debido a la falta de algún dato.

siempre en mujeres premenopáusicas (7,3% de los casos); los otros uropatógenos identificados fueron *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (4,3%), *Enterococcus faecalis* (3,2%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (2,3%), y *Streptococcus agalactiae* (1,8%). Con una frecuencia individual inferior al 0,8% se aislaron otros microorganismos grampositivos y gramnegativos (tabla 3).

Factores asociados a la presencia de *Escherichia coli*

Mediante el análisis de regresión se observó que el aislamiento de *E. coli* era menos frecuente en aquellas pacientes sin historia de

Tabla 3
Etiología de la cistitis en función de la edad en el Estudio ARESC^a

Especies	Número total de mujeres (%)
<i>Escherichia coli</i>	515 (79,23%)
<i>Proteus mirabilis</i>	28 (4,31%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (2,3%)
Otras <i>Enterobacteriaceae</i> ^b	16 (2,46%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	29 (4,46%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	21 (3,23%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12 (1,84%)
Otros grampositivos ^c	14 (2,15%)
Total de muestras	650 (100%)

^a Unidades formadoras de colonias $> 10^4$ /ml; uropatógenos testados en el laboratorio central.

^b Otras *Enterobacteriaceae*: *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp.

^c Otros grampositivos: *Micrococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus coagulans* negativo.

Tabla 4
Proporción (%) de *Escherichia coli* en pacientes con mono infección y su asociación a una condición patológica subyacente

Condición	Número de pacientes ¹	<i>Escherichia coli</i> (%)	Otras bacterias (%)	p
ITU recurrente				
No	449	79,0	20,9	NS
Sí	66	80,4	19,56	
Menopausia				
No	376	79,3	20,6	449
Sí	139	78,9	21	66
Diabetes mellitus				
No	490	79,1	20,8	NS
Sí	25	2.580,6	19,3	
Hematuria macroscópica				
No	348	77,1	22,8	0,02
Sí	160	85,1	14,8	
Edad				
18-25 años	127	76,9	23	NS
26-35 años	131	78,9	21	
36-45 años	88	81,4	18,5	
46-55 años	72	80,8	19,1	
56-65 años	97	79,5	20,4	
N° colonias (UFC/ml)				
UFC = 10^4 /ml	7	77,7	22,2	NS
UFC $\geq 10^5$ /ml	508	79,2	20,7	

En negrita: no se observaron diferencias entre ambos grupos en el número de días de síntomas, la presencia de constipación, ni en el antecedente de relación sexual previa. ITU: infección del tracto urinario; NS: no significativo; UFC: unidades formadoras de colonias.

ITU recurrentes, en pacientes más jóvenes, en embarazadas, pacientes no diabéticas y en pacientes con un recuento bacteriano más bajo ($=10^4$ UFC/ml), aunque sin significación estadística. Solo la presencia de hematuria macroscópica fue más frecuente en las infecciones por *E. coli* (tabla 4). Ninguno de los factores analizados predijo que la infección podía estar causada por un microorganismo distinto a *E. coli*.

Sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos

Los datos de sensibilidad de los gérmenes aislados a los antimicrobianos evaluados, que se reflejan en la tabla 5, ponen de manifiesto que *E. coli* presenta un elevado índice de sensibilidad a fosfomicina (97%), nitrofurantoína (94,1%) y ciprofloxacino (88,1%), mientras que su sensibilidad es muy baja frente a ampicilina (35,3%) y cotrimoxazol (66,2%). La sensibilidad de *E. coli* frente a amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima axetilo y ácido nalidíxico no alcanza el 80%. De las cepas resistentes, el 18,6% tenía una sensibilidad intermedia y el 3,6% era realmente resistente; para cefuroxima los porcentajes fueron del 22,9 y 1,7% (porcentaje superior al de amoxicilina-ácido clavulánico), respectivamente.

En la tabla 6 se muestra la sensibilidad de *E. coli* en función de si la infección afectaba a una mujer pre o postmenopáusica, observándose que en la mujer postmenopáusica la resistencia a las quinolonas fue más elevada (17 frente a 10%).

Frente a otras cepas gramnegativas aisladas en el estudio (*P. mirabilis*, *K. pneumoniae*), fosfomicina, amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino y cefuroxima axetilo muestran una elevada sensibilidad ($> 90\%$). Cotrimoxazol tiene una elevada actividad frente a *K. pneumoniae* y baja frente a *P. mirabilis*. La actividad de ampicilina y nitrofurantoína frente a ambos microorganismos es muy baja. El género *Proteus* debe ser considerado como resistente a la nitrofurantoína con independencia del valor obtenido en las pruebas de sensibilidad (resistencia intrínseca).

Frente a los aislados de *S. saprophyticus*, la mayoría de los antibióticos evaluados muestran una elevada actividad

Tabla 5
Sensibilidad de los uropatógenos identificados a diversos antibióticos

	<i>Escherichia coli</i> (n = 515)	<i>Proteus mirabilis</i> (n = 28)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 15)	Otras enterobacterias (n = 16)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (n = 29)	Otros grampositivos (n = 33)	Otros (n = 14)
Ácido nalidíxico	73,5%	85,7%	93,3%	91,6%	NT	-	100,0%
Ciprofloxacino	88,1%	96,4%	100,0%	100,0%	100,0%	82,3%	100,0%
Fosfomicina trometamol	97,2%	92,5%	93,3%	91,6%	NT	95,2%	75,0%
Nitrofurantoína	94,1%	0%	6,6%	33,3%	96,5%	97,0	0%
Ampicilina	35,3%	60,7%	0%	0%	68,9%	86,6%	0%
Amoxicilina-ácido clavulánico	77,6% ^a	100,0%	100,0%	41,6%	100,0%	92,8%	100,0%
Cefuroxima axetilo	75,3% ^b	100,0%	100,0%	75,0%	100,0%	100,0%	50,0%
Cotrimoxazol	66,2%	57,1%	100,0%	83,3%	93,1%	84,6%	50,0%

^a 18,6% cepas con sensibilidad intermedia y 3,6% cepas resistentes.

^b 22,9% cepas con sensibilidad intermedia y 1,7% cepas resistentes. NT: no se testó la sensibilidad frente a estos antibióticos.

Tabla 6
Sensibilidad de *Escherichia coli* en función de la edad de la paciente

Antibiótico	Premenopáusica (n = 380)	Posmenopáusica (n = 135)
Ampicilina	35,0%	36,2%
Amoxicilina-ácido clavulánico	79,9%	73,2%
Cefuroxima	78,3%	69,6%
Ciprofloxacino	90,3%	83,3%
Cotrimoxazol	67,6%	65,9%
Fosfomicina trometamol	97,4%	97,8%
Nitrofurantoína	93,8%	93,5%

antibacteriana; su sensibilidad sólo es baja frente a ampicilina (68,9%). Frente al conjunto de las otras cepas grampositivas, la sensibilidad de todos los antibióticos evaluados es superior al 80%.

Discusión

Las guías de las sociedades de enfermedades infecciosas recomiendan que la terapia empírica de las infecciones del tracto urinario inferior se base en los patrones locales de susceptibilidad de los principales uropatógenos involucrados⁹. El estudio ARESC ha determinado el patrón etiológico de las infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer y la sensibilidad de los uropatógenos aislados. La frecuencia de distribución de uropatógenos observada en este estudio es similar a la comunicada en estudios previos, tanto nacionales^{5,10-13} como internacionales^{4-6,14-17}, y similar a los resultados globales del estudio ARESC, donde *E. coli* fue aislado en el 76,7% de los casos⁶. La proporción de aislamiento de *E. coli* varía en función de la presencia de ciertos "factores de riesgo", como la edad, la presencia o no de embarazo, de diabetes mellitus, o la historia de infecciones urinarias recurrentes. Al igual que en otros estudios, *S. saprophyticus* se aisló casi exclusivamente en mujeres premenopáusicas.

Las recomendaciones sobre terapias empíricas de elección en el tratamiento de las ITU bajas se realizan en función de una serie de parámetros, entre los cuales el fundamental es el patrón local de susceptibilidad de los principales uropatógenos¹⁸. Sin embargo, deben tenerse en cuenta otras consideraciones, como los estudios de eficacia y seguridad, el coste y la duración de cada una de las pautas, la comodidad de administración de la misma y la capacidad de selección de microorganismos resistentes en la comunidad como consecuencia de la sobreutilización de determinados antimicrobianos en una patología poco relevante como es la infección urinaria.

Amoxicilina/amoxicilina-ácido clavulánico

Como era de esperar, en el estudio ARESC la tasa de resistencia de *E. coli* a ampicilina en la población española es muy elevada (65%) y similar a la de otros estudios recientes realizados en

nuestro medio^{5,12}, y podría estar en relación al elevado consumo del fármaco en España.

La relativamente elevada tasa de resistencia/sensibilidad intermedia a amoxicilina-clavulánico (22,4%) difiere sustancialmente de la observada en el estudio de Andreu et al⁵, que fue del 8%, con amplias variaciones entre comunidades autónomas. Estas diferencias podrían ser debidas en parte a los distintos procedimientos microbiológicos utilizados para la detección de las sensibilidades, que ha sido uniforme en el estudio ARESC y variable en el trabajo de Andreu et al dependiendo de la comunidad autónoma. A pesar de las elevadas tasas de resistencia observadas, creemos que no se invalida su uso como terapia empírica de la ITU baja, dada la elevada concentración que alcanza el antibiótico en la orina y que la mayoría de las cepas etiquetadas de resistentes tenía una sensibilidad intermedia y, por lo tanto, teóricamente con unos porcentajes de curación superiores a los que encontraríamos si fueran realmente resistentes.

Cabe destacar que las resistencias fueron más elevadas en el grupo de pacientes posmenopáusicas, lo cual también se había constatado previamente⁵.

Por otro lado, un estudio reciente que incluía a 370 mujeres con cistitis demostró que un tratamiento de 3 días con amoxicilina-ácido clavulánico (500 mg/125 mg dos veces al día) fue menos efectivo (tasas de recurrencia más elevadas) que 3 días de ciprofloxacino (250 mg dos veces al día) incluso en mujeres infectadas con cepas susceptibles¹⁹, por lo que en la actualidad se recomienda su administración durante 5 días, lo cual puede dificultar su cumplimiento. Además, en la práctica clínica, amoxicilina-ácido clavulánico, por su amplio espectro y poder anaerobicida, con frecuencia predispone al desarrollo de candidiasis vaginal. Por todo ello, en la actualidad este antibiótico sólo puede contemplarse como terapia de segunda elección para el tratamiento empírico de la cistitis.

Cefuroxima/cefalosporinas de tercera generación

El patrón de sensibilidad de *E. coli* a cefuroxima es similar al de amoxicilina-ácido clavulánico. Su utilidad como pauta corta de tres días en las ITU no está bien establecida por el poco poder de los estudios efectuados frente al cotrimoxazol para demostrar su equivalencia²⁰. Las cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo, cefixima) también se han propuesto como pautas para el tratamiento de la cistitis atendiendo a la susceptibilidad de los uropatógenos a estos antibióticos, que en el estudio de Andreu et al¹⁹ mostraron un porcentaje de resistencias del 6,7%. Sin embargo, es conocido que las cefalosporinas de segunda generación, y en especial las de tercera generación, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En este sentido, en un estudio reciente²¹ los factores de riesgo predisponentes a padecer una infección comunitaria por enterobacterias productoras de BLEE

fueron: la utilización reciente de antibióticos (fundamentalmente cefalosporinas de tercera generación y fluorquinolonas), la residencia en un centro sociosanitario, la hospitalización reciente y la edad superior a 65 años. Por ello creemos que estos antibióticos no deben utilizarse como primera línea en el tratamiento de una patología banal como la cistitis, ya que las enterobacterias productoras de BLEE suelen ser resistentes a múltiples antimicrobianos (entre ellos betalactámicos y fluorquinolonas), pudiendo limitar ello en un futuro las opciones terapéuticas en pacientes que padecen infecciones graves.

Cotrimoxazol

La pauta corta de tres días con cotrimoxazol ha sido considerada como el patrón estándar de tratamiento de la ITU baja durante muchos años^{9,11}. La tasa de resistencia a cotrimoxazol varía perceptiblemente entre países y entre comunidades. En España, la resistencia de *E. coli* frente a cotrimoxazol se mantiene elevada^{5,10-12}, siendo un tercio de los aislados de *E. coli* resistentes. En la actualidad, el cotrimoxazol, para la mayoría de los países europeos y en concreto para España, no puede recomendarse como primera opción para la terapia empírica de las infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (cistitis), ya que su tasa de resistencia supera habitualmente el 20%^{4,5,9-12,16,17,22}. Por otro lado, se ha demostrado que en los pacientes con cepas resistentes las tasas de fracaso son más elevadas que en los pacientes con cepas sensibles^{23,24}, por lo que su utilización debe reservarse para infecciones causadas por gérmenes de sensibilidad comprobada.

Nitrofurantoína

Las tasas de sensibilidad de *E. coli* son elevadas, alrededor del 95% en la mayoría de las series nacionales. Aunque podría ser una buena alternativa para la terapia empírica, tiene el inconveniente de su posología (4 veces al día) y de la duración (7 días)⁹, lo cual dificulta el cumplimiento terapéutico^{25,26}. Si ulteriores estudios confirman la eficacia de la pauta de nitrofurantoína 100 mg/12 h durante 5 días, ésta podría ser una alternativa a las fluorquinolonas para preservar su utilización en el tratamiento de infecciones importantes.

Fluorquinolonas

Un 12% de las cepas de *E. coli* aisladas resultaron ser resistentes a ciprofloxacino, tasas que llegaron al 17% en la mujer posmenopáusica. Los datos internacionales del estudio ARESC confirman que España es uno de los países europeos con mayor tasa de resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino. Andreu et al⁵ han publicado una resistencia global de *E. coli* a ciprofloxacino del 23,9% con una variación por comunidades autónomas que oscila entre el 12,5 y el 37,3%. Se evidencia un aumento de la resistencia bacteriana si se comparan los resultados de este seguimiento con los obtenidos en el estudio realizado en los mismos centros en el año 2000, que fue del 18,1%. Las tasas de resistencias de *E. coli* a fluorquinolonas en otros estudios nacionales oscilan entre el 8 y el 30%¹⁰⁻¹². Estas variaciones pueden ser debidas a si el estudio fue realizado prospectivamente, como el presente estudio y el de Alos et al¹², con unas tasas de resistencia del 10%, o bien si se realizó a partir de los resultados de los urocultivos remitidos a los servicios de Microbiología (tasas del 20-30%), lo cual puede implicar un sesgo, ya que en la cistitis no complicada no es necesaria la práctica rutinaria de urocultivo y, por lo tanto, podrían incluir a pacientes con infecciones recurrentes, fracasos previos y/o resistencias al tratamiento, sobreestimando las resistencias.

Otros factores como la edad, el sexo, el historial de ITU o la toma previa del antibiótico podrían influir en la tasa de resistencias de los uropatógenos a las fluorquinolonas^{5,11,12,21}. En nuestro estudio,

realizado en una muestra con mayoría de mujeres jóvenes, con episodio agudo de infección urinaria baja no complicada, la tasa de resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino, inferior a la observada en otros estudios nacionales^{5,10-12}, permite considerar teóricamente a este antibiótico como una alternativa de elección en el tratamiento empírico de la cistitis no complicada de la mujer joven, con primoinfección, que no haya recibido previamente tratamiento con fluorquinolonas y que no presente factores de riesgo. Sin embargo, considerando que: a) la tasa de resistencias a fluorquinolonas, por su amplio uso tanto en la clínica humana como en veterinaria, son bastante elevadas, especialmente en pacientes posmenopáusicas, y que continuarán aumentando; b) la detección en heces de *E. coli* resistentes a las fluorquinolonas cuando se utilizan estos antibióticos para el tratamiento de la cistitis, y c) su papel como factor predisponente de las infecciones causadas por enterobacterias BLEE y también por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), estamos de acuerdo con otros autores¹¹ en restringir su utilización como fármacos de primera línea y reservarlos para el tratamiento empírico de infecciones más graves.

Fosfomicina

Los resultados observados frente a *E. coli* (índice de resistencias < 3%) se asemejan a los referidos en otras publicaciones^{5,10-12,16,17,22}. A pesar de su amplio uso en el tratamiento de la cistitis, los niveles de resistencia a fosfomicina se mantienen bajos probablemente porque su utilización se limita prácticamente a esta indicación, por su comodidad posológica (una o dos tomas) que facilita el cumplimiento, por su no utilización en veterinaria, por su capacidad para inhibir a concentraciones subterapéuticas la adhesión de *E. coli* al epitelio vesical, y por su mecanismo de resistencia cromosómico y no cruzado con otros antibióticos^{5,14}.

En un metaanálisis de 15 grandes estudios comparativos, entre una dosis de 3 g de fosfomicina trometamol y otros antibióticos (betalactámicos, fluorquinolonas, cotrimoxazol, nitrofurantoína) administrados en pauta corta de 3 días o pauta estándar de 5-7 días²⁷⁻²⁹, se demuestra una eficacia clínica y bacteriológica equivalente y una tolerancia similar.

Es conocido que en la actualidad se están incrementando las ITU comunitarias por enterobacterias BLEE, especialmente en pacientes ingresados en centros sociosanitarios. Por otro lado, los aislados de ITU comunitarias causadas por BLEE con mayor frecuencia son resistentes a quinolonas (70%), cotrimoxazol (69%), nitrofurantoína (10%)⁵ y también a aminoglucósidos, por lo que en las infecciones graves se recomienda la utilización de un carbapenem. Sin embargo, solo el 1,9% de estas cepas es resistente a fosfomicina trometamol⁵ y, aunque la experiencia de su utilización en pacientes con ITU causadas por cepas de *E. coli* productoras de BLEE es escasa, en un estudio reciente²⁴ el 93% de los pacientes con cistitis tratados con fosfomicina curó, por lo que ésta podría ser una buena opción terapéutica.

La elevada actividad frente a *E. coli*, unida a su comodidad posológica, su eficacia clínica y su seguridad, convierten a fosfomicina trometamol en la terapia empírica de elección de las infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer, en nuestro medio. Aunque *S. saprophyticus* es menos sensible a fosfomicina trometamol, este patógeno sólo representa alrededor del 5% de las ITU bajas; por otro lado, la concentración pico urinaria es muy elevada (alrededor de 2.000 mg/ml), lo cual teóricamente permitiría la curación de la infección. Aunque hay pocos datos de la eficacia de dicho antibiótico frente a este microorganismo, en algún estudio³⁰ se erradicó la bacteriuria en el 100% de los casos infectados por cepas sensibles a fosfomicina y en el 60% de los infectados por cepas resistentes.

Los resultados observados en el análisis efectuado con las muestras obtenidas en España permite corroborar las recomenda-

ciones realizadas en la *Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la cistitis no complicada en la mujer* (promovida por la Asociación Española de Urología y avalada por distintas sociedades médicas españolas) que, teniendo en cuenta el patrón general de sensibilidades, la eficacia terapéutica de los diferentes antibióticos, los costes, la duración del tratamiento y la comodidad posológica para la paciente, considera a fosfomicina trometamol como la primera opción para el tratamiento empírico de la cistitis no complicada de la mujer³¹.

En conclusión, la realización periódica de estudios epidemiológicos locales, a poder ser prospectivos, es de gran utilidad para determinar las tasas de resistencias de los uropatógenos, las cuales, junto con otros parámetros como los estudios de eficacia y seguridad, el coste, la comodidad posológica y la capacidad para desarrollar resistencias, nos permitirán adecuar las pautas empíricas de las infecciones urinarias y efectuar un uso racional de los antibióticos.

Conflicto de intereses

El estudio fue apoyado sin restricción por una beca de investigación de Zambon Group, Bresso (Milán), Italia.

Agradecimientos

Los autores quieren dar las gracias al Grupo Infociencia (Barcelona), por el soporte técnico para el análisis estadístico, y al departamento médico de Zambon S.A.U. (Dra. Lourdes Sunyer, Dr. Antonio Esteras, Dra. Estefanía Moreno) por el apoyo operativo y la coordinación del proyecto.

Anexo 1

A.1. Investigadores y centros participantes

Laboratorios de Microbiología: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (A. Andreu), Fundació Puigvert, Barcelona (E. Jimeno), Hospital del Mar, Barcelona (M. Salvadó), Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid (J. Cuadras), Hospital de Móstoles, Madrid (J.L. Alós), Hospital Virgen de las Nieves, Granada (M. de la Rosa Frailes, J. Touriño), Hospital Cabueñes, Gijón (L. Otero), Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela (C. García).

Servicios de Urología/Urgencias: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (C. Pigrau, D. Rodríguez, I. Molina), Hospital del Mar, Barcelona (J. Gelabert, J.A. Lorente), Hospital de Móstoles, Madrid (A. Perianes, Servicio de Urgencias), Fundación Jiménez Díaz, Madrid (R. Vela Navarrete, C. González Enguita), Centro de Salud La Chana, Granada (P. Aleman), Hospital Cabueñes, Gijón (L. Rodríguez), Fundació Puigvert, Barcelona (J. Palou), Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid (J. Angulo), Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela (M. Queimadelo, A. Cimadevilla).

Bibliografía

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
2. Kunin CM. Detection, prevention and management of UTIs, 5th ed., Philadelphia, USA: Lea & Febiger; 1997.
3. Jurado Ciudadano en Infecciones del Tracto Urinario (ITUs) de la Mujer. Disponible en: www.juradociudadano.com.
4. Naber KG, Bishop MC, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Grabe M, et al. The management of urinary and male genital tract infections. En: European Association of Urology. Guidelines edition 2007.
5. 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;130:481-6.
6. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* 2008;54:1164-75.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically- Seventh Edition: Approved Standard M7-A7. Wayne, PA, USA: CLSI; 2006.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing- Seventeenth Informational Supplement: Approved Standard M100-S17. Wayne, PA, USA: CLSI; 2007.
9. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 1999;29:745-58.
10. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García de Lomas J, et al. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20:206-10.
11. García MV, Gallardo MM, Rodríguez-Ortega R, Ropero F, Granados E, Viciano MI, et al. Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados durante el año 2005. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:157-65.
12. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:199-203.
13. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *E.coli* en urocultivos procedentes de medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:197-201.
14. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:79-83.
15. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:65-72.
16. Kahlmeter G. The ECO-SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl S1:15-22.
17. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO SENS study *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:49-52.
18. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:75-80.
19. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:949-55.
20. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection.* 1993;21:34-9.
21. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:682-90.
22. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother.* 2005;17:251-7.
23. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-Course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167:2207-12.
24. 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;168:1897-902.
25. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:184-9.
26. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33 Suppl A:121-9.
27. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2.048 patients. *Giorn It Ost Gin.* 1997;19:399-404.
28. 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.
29. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999;21:1864-72.
30. Minassian MA, Lewis DA, 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 Agent.* 1998;10:39-47.
31. Guía de Práctica Clínica de la Cistitis no Complicada en la Mujer. Asociación Española de Urología. Disponible en: <http://www.aeu.es/>.