



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Nitrofurantoína: eficacia y seguridad para la profilaxis de la infección del tracto urinario.
Revisión sistemática.

Nitrofurantoin: efficacy and safety for the prophylaxis of urinary tract infection. A systematic review

Autor/es

Laura Villarroya Martínez

Director

Francisco Javier Castillo García

Facultad de medicina/Universidad de Zaragoza 2021

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4
CLASIFICACIÓN DE ITUs.....	4
PREVENCIÓN DE ITU.....	7
ESCHERICHIA COLI.....	10
NITROFURANTOÍNA.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	15
BÚSQUEDA.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	16
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SEGOS.....	17
RESULTADOS	18
ANÁLISIS DEL RIESGO DE SEGOS.....	21
EFICACIA.....	22
SEGURIDAD.....	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

Objetivos: La nitrofurantoína ha sido utilizada para el tratamiento y la profilaxis de la infección del tracto urinario (ITU) durante más de 60 años, la aparición de nuevas resistencias de E. coli a distintos antibióticos ha hecho que en los últimos 20 años vuelva a incluirse entre los tratamientos profilácticos de elección. Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo para conocer su eficacia y seguridad en la profilaxis de la infección del tracto urinario.

Métodos: se llevó a cabo una revisión sistemática con ensayos controlados aleatorizados en humanos publicados entre 2002 y 2018. A su vez se revisaron otro tipo de estudios como revisiones bibliográficas o estudios de cohortes para evaluar la toxicidad de la nitrofurantoína.

Resultados: se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo u otro fármaco activo, que incluían 1036 pacientes. La calidad de algunos ensayos incluidos fue pobre, con alto riesgo de sesgos. En comparación con placebo, la profilaxis con nitrofurantoína fue efectiva. Tan solo uno de los pacientes incluidos en la revisión tuvo un efecto adverso grave (neumonía intersticial).

Conclusiones: la nitrofurantoína es efectiva para la prevención de ITU. No obstante, su uso se asocia con un aumento en la aparición de efectos adversos de carácter leve. Se necesitarían más estudios que compararan la nitrofurantoína frente a cotrimoxazol y fosfomicina trometanol.

PALABRAS CLAVE: Nitrofurantoína, profilaxis, Infección, del tracto urinario recurrente, Infección del tracto urinario postquirúrgica, Antimicrobianos

ABSTRACT

Objectives: nitrofurantoin has been used for the prevention of urinary tract infection (UTI) for over 60 years. In the last 20 years new resistances have appeared, therefore this drug is considered nowadays prophylaxis of choice. This systematic review was conducted to describe nitrofurantoin's efficacy and adverse effects.

Methods: we performed a systematic review with randomized controlled trials in humans published from 2002 to 2018. We also considered reviews and cohort studies in order to evaluate nitrofurantoin's toxicity.

Results: 9 controlled trials enrolling 1036 patients were included in the systematic review. The quality of some of the essays was poor with high risk of different biases. Compared with placebo prophylaxis with nitrofurantoin was effective. Only one patient suffered from severe adverse effect (interstitial pneumonia).

Conclusions: nitrofurantoin is effective for the prevention of UTI. Nevertheless, its use is associated with a higher risk of non-severe adverse effect. Further studies are needed to compare nitrofurantoin with ciprofloxacin or fosfomycin trometamol.

KEYWORDS: Nitrofurantoin, Prophylaxis, Recurrent urinary tract infection, Post-operative urinary tract infection, Antimicrobial

INTRODUCCIÓN

Se calcula que al menos un 50% de las mujeres tendrán al menos una infección del tracto urinario (ITU) a lo largo de su vida. Especialmente en las mujeres premenopáusicas, entre las que se estima una incidencia de 0.5 a 0.7 de ITU por persona/año en mujeres sexualmente activas¹. Según la localización se diferencia entre cistitis aguda cuando la infección se limita a la vejiga urinaria y pielonefritis cuando la infección alcanza el parénquima renal, pudiendo esta última llegar a causar la muerte en caso de posibles complicaciones como el shock séptico². No obstante, la incidencia de pielonefritis es mucho más baja, se estima que por cada caso de pielonefritis hay 28 de cistitis. Debido a la alta prevalencia de la ITU y sus potenciales complicaciones se han publicado numerosos estudios acerca de su tratamiento y profilaxis con la intención de actualizar las guías médicas y protocolos de tratamiento^{1,3,4}.

Clasificación de ITUs

Hay que diferenciar entre ITU recurrente (ITUr) y no recurrente, las primeras serán las candidatas a recibir tratamiento con pauta profiláctica. Se considera ITU recurrente o de repetición cuando ha habido dos o más episodios sintomáticos de infección urinaria (tanto complicada como no complicada) en los últimos seis meses o tres o más episodios en el último año⁵. Las ITUs de repetición son especialmente frecuentes en mujeres con determinados factores de riesgo. Estos factores son muy distintos en la mujer premenopáusica y postmenopáusica^{3,6}. En las mujeres jóvenes los principales son: la mayor frecuencia de las relaciones sexuales, madre con antecedentes de ITUs, una nueva pareja sexual, el uso de espermicida o una historia de ITUs en la infancia. En cambio, en la mujer post-menopáusica se encuentra una mayor incidencia de ITUs de repetición en aquellas con historia de ITUs antes de la menopausia, incontinencia urinaria, vaginitis atrófica por el uso de estrógenos, cistocele, volumen post-miccional incrementado o cateterización urinaria. El diagnóstico de ITU de repetición se lleva a cabo mediante cultivo de orina, sin necesidad de hacer pruebas de imagen o cistoscopia, quedando estas últimas reservadas a los casos de sospecha de cálculo renal, cistitis intersticial o cáncer urotelial⁷⁻⁹.

La infección del tracto urinario asociada a la intervención quirúrgica también tiene una incidencia relativamente frecuente, lo que implica la utilización de una adecuada profilaxis, generalmente realizada antes de la cirugía. Este tipo de infecciones se asocian generalmente a las intervenciones ginecológicas y urológicas, especialmente estas últimas ya que en muchas ocasiones requieren la utilización de un catéter postquirúrgico con los riesgos que esta práctica

implica. En los pacientes con sondaje urinario se estima un riesgo 60 veces superior de bacteriemia respecto a los pacientes no cateterizados.

Además, de cara al enfoque del tratamiento en la práctica clínica habitual, se distingue entre una infección del tracto urinario complicada y no complicada, ya que las que se clasifican como complicadas suelen requerir un tratamiento de mayor duración y antibióticos de más amplio espectro¹⁰.

La aparición de ITU en la mujer embarazada es considerada una ITU complicada ya que se ha visto una relación clara de aparición de preeclampsia en mujeres con ITU a lo largo de su embarazo¹¹. La bacteriuria asintomática (BA) por sí sola ya representa un riesgo importante para sufrir complicaciones, ya que el 30% de las mujeres con bacteriuria asintomática durante el embarazo, desarrollarán una pielonefritis aguda si esta no se trata. Otros de los posibles efectos adversos son: anemia materna, hipertensión arterial, amenaza de parto pretérmino y aumento de la tasa de recién nacidos de bajo peso. Estas posibles complicaciones han llevado a desarrollar un cribado de infección del tracto urinario que consiste en la detección de bacteriuria asintomática en todas mujeres embarazadas asintomáticas en el primer trimestre¹², sobre todo en los países desarrollados¹¹ con la intención de evitar los efectos mencionados y la posible progresión a pielonefritis aguda. Como se demostró en el metaanálisis de Romero et al. al tratarse a las gestantes con BA se consigue reducir el riesgo de parto pretérmino a la mitad respecto a los casos de BA no tratados (5,28 frente al 9,02%).

Sin embargo, también se cree que el uso de antibióticos para el tratamiento de bacteriuria asintomática o infección sintomática podría tener efectos perjudiciales a corto y largo plazo en el neonato¹³. Los antimicrobianos utilizados para las ITUs se eliminan principalmente por vía renal, sin una metabolización anterior importante. Aquellos antimicrobianos cuyo peso molecular es inferior a 500 daltons se desaconsejan durante el embarazo ya que pueden pasar la barrera placentaria¹⁴. Dentro de los antimicrobianos se utilizan aquellos que están recogidos en la categoría B por FDA (Food and Drug Administration) estadounidense, sin riesgo fetal en estudios en animales pero sin datos humanos. Los principales son los betalactámicos, las cefalosporinas y la fosfomicina. Los de categoría C están desaconsejados por efectos adversos sobre el feto en animales: sulfamidas (alteración en la captación de bilirrubina lo que puede ocasionar ictericia, anemia hemolítica y querníctero); trimetropim (anemia megaloblástica materna y embriotoxicidad); imipenem (convulsiones y efectos secundarios digestivos). Las sulfamidas en concreto están recogidas en la categoría C porque pueden causar malformaciones

ostearticulares, no obstante, se cree que sólo aumentan ligeramente el riesgo en el 1^{er} trimestre, pudiendo utilizarlas en el 2^o o 3^{er} trimestre si no hay otras opciones terapéuticas¹².

Tabla 1. Antimicrobianos empleados en el tratamiento de la ITU en la embarazada.

Antimicrobiano	Categoría	Paso placentario (%)	Eliminación renal (%)	Otras consideraciones
Betalactámicos	B	10-100%	34% (ampicilina) 90% (AMOX-AC)	No efectos teratogénicos
Cefalosporinas	B	10-40%	50% (ceftriaxona) 95% (cefuroxima axetilo)	
Fosfomicina	B	34-42%	95%	Permitido su empleo en monodosis en BA y CA Efectos secundarios digestivos (1-3%)
Nitrofurantoína	B	50-90%	30%	Empleo aceptado en ausencia de otras opciones más seguras Contraindicado en déficit de G-6-PDH

Nota. AMOX-AC: amoxicilina-ácido clavulánico; BA: bacteriuria asintomática; CA: cistitis aguda; FDA: Food and Drug Administration; G-6-PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
Modificado de "Infección del tracto urinario en la embarazada" (p.41) por M. A Herráiz. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(Supl.4):40-6.

Las enfermedades de base como la diabetes mellitus o la inmunosupresión también tienen un papel importante en la aparición de ITU complicada. En personas diabéticas se ha visto un incremento en la aparición de ITUs en los últimos años debido al uso de los antidiabéticos inhibidores de SLGT2 ya que su mecanismo de acción es la glucosuria, lo que implica un entorno favorable para el desarrollo de la bacteria en el tracto urinario^{3,13}. También se consideran factor de riesgo las anomalías anatómicas o funcionales específicas como la obstrucción en cualquier lugar del tracto urinario, el vaciado incompleto por disfunción del músculo detrusor, el reflujo vesicoureteral o la existencia de un cuerpo extraño³. Además, toda ITU que aparece en varones es considerada complicada. Otro factor de riesgo que se ha visto acentuado en los últimos años es la aparición de microorganismos multiresistentes por el abuso en la utilización de antibióticos. Esta relación se ha observado especialmente en los países del sur de Europa, dónde en los últimos años se han desarrollado numerosas estrategias a nivel de áreas hospitalarias con la intención de reducir su consumo¹⁵.

Prevención de ITU

La primera medida para la prevención de la ITU es evitar los factores de riesgo. Cualquier factor de riesgo de causa urológica tiene que ser identificado y tratado. Por ejemplo, en caso de que haya residuo postmiccional significativo se hará cateterización urinaria. Una vez descartadas otras causas tratables que puedan dar ITUs de repetición es cuando se llevará a cabo un enfoque multimodal de la enfermedad. El primer paso son las medidas higiénico-dietéticas, como el aumento en la ingesta de líquidos. Hay estudios que demuestran que con esta se podría reducir la migración retrógrada de las bacterias¹⁶. Respecto a la higiene sexual se recomienda la micción pre y post-coital, evitar el uso de espermicidas así como el uso de tampones. Sin embargo, hay que recalcar que no hay una evidencia significativa que apoye estas prácticas, pero la ausencia de daño asociado a las mismas hace que se recomienden de manera habitual¹⁶. Como en la mayoría de patologías, el índice de masa corporal también se considera un factor de riesgo, sobre todo en aquellas mujeres con un IMC mayor de 30¹⁷. Por último, en caso de que aparezca un residuo postmiccional elevado, aunque tampoco hay una fuerte evidencia científica¹⁶, se recomiendan, con la intención de reducir ligeramente el residuo, las siguientes medidas higiénico-dietéticas: aumentar la frecuencia urinaria, ejercicios de suelo pélvico y técnicas de relajación.

Para evitar las ITU asociadas a catéter postquirúrgico también se llevan a cabo medidas higiénico-dietéticas en primera instancia. Estas medidas consisten principalmente en evitar todos aquellos catéteres que no sean necesarios, ya que se estima que un 50% de las cateterizaciones son innecesarias¹⁸. Acortar la duración del sondaje sería esencial. En una revisión de Cochrane se concluyó que la retirada temprana del catéter después de una cirugía urológica se asoció a un menor riesgo de ITU y a una estancia hospitalaria más corta. No obstante, también implicó un mayor tiempo hasta realizar la primera micción¹⁹. No hay que menospreciar la utilización de un equipo estéril y una técnica aséptica en el momento de la inserción. También es importante no realizar muchas desconexiones del sondaje urinario con el sistema colector, de manera que se asegure que este último está en una posición de declive respecto a la vejiga, y evitar que el tubo caiga por debajo de la bolsa de recogida²⁰.

- Medidas no antimicrobianas

Los estrógenos tópicos son un tratamiento muy utilizado en la actualidad para normalizar la flora vaginal de las mujeres post-menopáusicas. Esta eficacia fue probada en una revisión

sistemática de 2007 que incluía a 3345 mujeres postmenopáusicas^{16,21}. Se determinó que la aparición de ITUs disminuyó significativamente, de 5,9 a 0,5 episodios al año. Pero no hay que menospreciar los efectos adversos ya que son bastante comunes, los más habituales son metrorragia, mastodinia o mastitis.

Los probióticos son otra de las medidas no antimicrobianas que han suscitado especial interés en los últimos años. Su principal mecanismo de acción es evitar que la bacteria se una al epitelio, produciendo peróxido de hidrógeno, reduciendo el pH e induciendo las citoquinas antiinflamatorias¹⁶. El método de administración puede ser vía oral o intravaginal cuya eficacia ha demostrado ser mucho mayor, también en otras patologías en las que hay microorganismos perineales implicados como la vaginosis bacteriana^{22,23}.

Los arándanos es otra de las opciones para personas que no deseen tomar una pauta antibiótica prolongada. El mecanismo de acción de los mismos consiste en que las proantocianidinas que contienen interfieren en la adherencia de las fimbrias de *E.coli*. No obstante, al considerarse que tan solo un 10% de los uropatógenos aislados en los pacientes con catéter tienen fimbrias¹⁸ no es de gran utilidad el uso de arándanos en los pacientes cateterizados. En un estudio de 2012 en el que se incluyeron 4473 participantes, se constató que no hubo una reducción significativa en ninguno de los grupos que se incluyeron en el estudio: niños, ancianos, mujeres, mujeres embarazadas, pacientes oncológicos, ancianos y pacientes con vejiga neurógena²⁴. Sin embargo, ciertos estudios sí que comprobaron que los arándanos reducían la incidencia de ITU en un 26%. Habría que matizar que estos estudios tenían una serie de limitaciones en cuanto al número de participantes, la falta de seguimiento y el informe selectivo de resultados. Por esto, finalmente se concluyó que lo más indicado sería no hacer recomendaciones respecto a los arándanos ya que se necesitarían estudios de mayor calidad para incluirlos²⁵.

El hipurato de metenamina¹⁶ es un compuesto de reciente aparición para la profilaxis de ITU. Su mecanismo de acción es la reducción del pH a través de su conversión a formaldehído. Sin embargo, el metaanálisis de seis estudios ha concluido que no hay una diferencia significativa en la reducción de la incidencia de ITU. Teniendo también en cuenta que es un carcinógeno que conlleva daño en el DNA con potencial para producir malignidad en el urotelio a largo plazo²⁶, no se incluye actualmente en las recomendaciones para la prevención de ITU.

Por último, un compuesto que sí que se considera de eficacia similar a la profilaxis antibiótica es la D-manosa, un azúcar natural con gran beneficio clínico. Los receptores de D-

manosa son parte de la capa protectora de mucopolisacáridos en las células uroepiteliales del tracto urinario. Esta molécula se une a los pili de *E.coli* formando un complejo que se elimina con la micción¹⁶. En un ensayo clínico controlado con placebo, se demostró que la incidencia de ITU con 2 gramos de D-manosa era significativamente inferior que con placebo y tan eficaces como 50 mg de nitrofurantoina³. Al haber sido utilizado sólo en el contexto de investigaciones clínicas, no se realizan recomendaciones de uso de este compuesto. Hay que tener en cuenta que todas estas medidas antimicrobianas tienen un precio elevado por lo que en muchos casos se obvian, utilizando directamente la profilaxis antibiótica después de comprobar la ineficacia de las medidas higiénico-dietéticas, lo que dificulta comprobar la eficacia de las medidas no antimicrobianas.

- ***Profilaxis antibiótica***

La profilaxis antibiótica se realizará en casos en los que la sintomatología de la ITUr por su frecuencia y/o intensidad reduzca considerablemente la calidad de vida del paciente. Lo que se recomienda actualmente es ofrecer esta opción a la paciente, siempre y cuando las medidas higiénico dietéticas y las terapias no antimicrobianas no hayan tenido resultados³, ya que se asume un riesgo de desarrollar resistencia a antibióticos. Encontramos dos tipos de formas de administración, se puede administrar como una profilaxis continua a dosis bajas durante largos períodos de tiempo (entre tres y seis meses) o como una profilaxis post-coital en aquellas mujeres en las que hay un patrón claro de aparición de la infección después del acto sexual. La profilaxis post-coital está especialmente indicada en mujeres embarazadas que tienen un historia de ITUr anterior a la gestación.

La terapia antibiótica profiláctica usada a largo plazo a bajas dosis está asociada con un descenso de más del 95% de las tasas de infección, no obstante, también hay que tener en cuenta los efectos adversos que conlleva, como candidiasis oral o vaginal y síntomas gastrointestinales. Aún falta por concluir cuál es la mejor pauta antibiótica en cuanto a duración y dosis. Aunque la posología más aceptada es: 50-100 mg de nitrofurantoina una vez al día, fosfomicina trometamol 3 gramos cada 10 días, trimetoprim 100-150 mg una vez al día y durante el embarazo cefalexina de 125 mg a 250 mg³. Es importante que la elección del antibiótico se haga teniendo en cuenta los patrones de resistencia de cada ciudad. Por lo que se recomienda la consulta con especialistas en infecciosas y microbiólogos¹⁶.

El trimetoprim-sulfametoxazol se ha demostrado eficaz y es tolerado por la mayoría de las pacientes, la dosis recomendada es la indicada en el párrafo anterior. La nitrofurantoína ha sido estudiada en los últimos años y se considera segura hasta los 12 meses. Su principal beneficio es que se excreta prácticamente en su totalidad por el tracto urinario, a diferencia de otros antimicrobianos que lo hacen por el intestino grueso. Sin embargo su mayor desventaja es que presenta toxicidad, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar o neuropatía. No obstante, todas ellas con una incidencia muy baja.

En los portadores de catéter postquirúrgico, a pesar de que la administración de antibióticos sistémicos reduce la incidencia de ITU en las primeras 2 semanas, está desaconsejado ya que se asocia con un riesgo de colonización por microorganismos resistentes. No se ha demostrado que reduzca la ITU grave (con bacteriemia), ni la mortalidad y debido a que pueden seleccionarse microorganismos resistentes, tanto en el individuo como en la unidad hospitalaria, no están aconsejados¹⁸. Una medida que sí que se ha implementado en las 2 últimas décadas ha sido las recubiertas con antimicrobianos en las sondas. Los más utilizados son: minociclina-rifampicina, nitrofurazona.

Escherichia Coli

Escherichia Coli uropatógena (UPEC) causa más del 80% de las infecciones adquiridas en la comunidad. Aunque también podemos encontrar otro tipo de agentes como pueden ser *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*²⁷.

- *Microbiología de Escherichia Coli*

Escherichia Coli es un bacilo gram negativo, no exigente, oxidasa negativo, con fimbrias, y su movilidad se debe a los flagelos peritricos. Se trata de una bacteria anaerobia facultativa comensal especialmente abundante en la microbiota gastrointestinal. Para su aislamiento, se incluyen el agar MacConkey en el que forma colonias rosas, circulares, de 2 a 4 mm de diámetro y el agar eosina azul de metileno en el que se puede apreciar la formación de colonias negras verde metálico.

No todas las cepas de *E. coli* tienen la misma capacidad de infección, depende de su filogenia y virulencia. En *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos: A, B1, B2 y D. Las

cepas A y B1 tienen pocos factores de virulencia, están adaptadas al huésped. Las cepas B2 y D codifican factores extraintestinales de virulencia, de manera que pueden afectar a casi todas las localizaciones, excepto el tracto intestinal. Los *E. coli* del grupo B2 producen el 69% de las cistitis, el 67% de las pielonefritis y el 72% de las sepsis urinarias²⁸.

El tercio distal de la uretra es la única zona de la vía urinaria que no es estéril, esta parte está colonizada por flora cutánea-digestiva y vaginal, desde esta zona conseguirá UPEC por vía ascendente llegar a la vejiga y en algunos casos a la pelvis renal. Estas bacterias suelen ser eliminadas por el flujo urinario gracias a las propiedades antibacterianas de la orina. En el momento que el organismo no consigue eliminar estas bacterias es cuando comienza la adhesión e invasión tisular. UPEC se une al epitelio superficial mediante el Pilus de tipo 1. Es cuando las células epiteliales de la vejiga tratan de expulsar a las UPEC que se encuentran en el epitelio. UPEC, mediante lo que se conoce como comunidades bacterianas intracelulares (IBC), consiguen llegar al citoplasma de las células epiteliales. La defensa innata será la primera en actuar cuando las bacterias llegan a la vejiga, se desencadena una respuesta inflamatoria, dependiente de TLR4, de las células epiteliales y los leucocitos residentes, que se continuará con la activación de la vía NF-kB, es en este medio inflamatorio cuando habrá un flujo de neutrófilos. UPEC es capaz de producir antígenos de cápsula de polisacárido, que es lo que hará que UPEC a veces se resista a su erradicación por parte del huésped y a su vez las células epiteliales son capaces de liberar otros factores para hacer que sea un entorno hostil para la bacteria (principalmente péptidos antimicrobianos, complemento, lisozima, lactoferrina). Algunas UPEC tienen una morfología filamentosa que es resistente a neutrófilos y es capaz de invadir células epiteliales de vejiga vírgenes. Algunas de estas bacterias evitan la respuesta del sistema inmunitario y resisten al tratamiento antibiótico sistémico. Estas UPEC vuelven a aparecer mediante señales que hoy por hoy se desconocen, causando las infecciones recurrentes objeto de este trabajo. Una particularidad de UPEC es la forma en que escapa de la vacuola inicial para llegar al citoplasma, ya que al contrario que otras bacterias gram negativas, UPEC no codifica un sistema de secreción de tipo III para expulsar factores de virulencia.

Es importante recalcar que el epitelio vesical no es el único que está continuamente siendo atacado por bacterias, sino que en general todas las barreras de mucosa de nuestro organismo sufren estos ataques. En general, estas barreras pueden aguantar la presencia transitoria de microbiota siempre y cuando la defensa innata pueda prevenir la infección. La respuesta inmunitaria adaptativa también tiene un papel esencial. Por ejemplo, las células T CD8+ están presentes en la vejiga unas 24 horas después de que comience la infección, pero su función

concreta aún es desconocida. La IL-17 también tienen su papel, son secretadas durante la fase aguda en la respuesta adaptativa. La respuesta humoral juega un papel mucho más importante en la infección de la vía alta del tracto urinario, lo que no se tiene claro es si la producción de anticuerpos en esta respuesta humoral proporcionaría una protección inmunológica en futuras infecciones de orina²⁷.

- **Resistencias**

El mecanismo principal de resistencia a los betalactámicos de las enterobacterias como *E. coli* se basa en la producción de betalactamasas. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, todas las cefalosporinas (menos las cefamicinas) y las monobactamas, pero no las carbapenemas. Diferentes estudios de epidemiología que se han llevado a cabo en Europa describen un aumento en la prevalencia y dispersión de las BLEE, principalmente en *E. coli* y *Klebsiella*. Las BLEE más frecuentes actualmente son TEM-4, TEM-24, TEM-52, SHV-12, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-3, CTX-M-15 y CTXM-32²⁹. La relevancia epidemiológica que ha adquirido el grupo CTX-M se debe principalmente a la presencia de genes bla_{BLEE} en elementos móviles (plásmidos o transposones) y su asociación a integrones. La mayoría de los métodos utilizados para detectar microorganismos productores de BLEE consisten en la inhibición de estas enzimas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas. El primer paso debe ser un análisis riguroso del perfil de sensibilidad a los antimicrobianos con los criterios habituales de lectura interpretada del antibiograma que permita detectar fenotipos compatibles con su presencia. Si se encuentra un mismo perfil de resistencias con cierta frecuencia en diferentes aislados, es recomendable analizar la posible interrelación entre las distintas cepas BLEE. Mediante el PFGE (electroforesis de campo pulsado) se puede estudiar el perfil de restricción tras digestión del ADN genómico de las bacterias y migración. Con este veremos que los miembros de una misma clona mostrarán perfiles con una similitud superior a un 86%²⁹.

E. coli productora de carbapenemasa tienen mucho más limitadas sus opciones terapéuticas, estas son las cepas consideradas extremadamente resistentes (XDR). En estos casos se administrarán antibióticos de manera individualizada. En caso de existir coexpresión de resistencia por carbapenemasas y BLEES, la única opción terapéutica será fosfomicina tigeciclina³⁰.

Nitrofurantoína

Debido al incremento de las resistencias de *E. coli* a distintos antibióticos en los últimos años, en muchas guías de práctica clínica se considera la nitrofurantoína como tratamiento de primera línea en la infección no complicada del tracto urinario. La nitrofurantonina fue aprobada por la FDA en el año 1953 para el tratamiento de la infección del tracto urinario. Se trata de un antimicrobiano compuesto por un furano y un grupo nitro junto con hidantoína. Se utilizó de manera bastante extendida hasta que en el año 1970 aparecieron los nuevos beta-lactámicos y el trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, la aparición de las cepas productoras de beta lactamasas ha hecho que la nitrofurantoína vuelva a aparecer entre los fármacos de elección.

La nitrofurantoína es eficaz contra gram positivos y gram negativos como *Escherichia coli*, productora de más del 80% de las ITUs, o como *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae* o *Enterobacter cloacae* que representan aproximadamente el 10% de las infecciones restantes. En concreto, la resistencia a la nitrofurantoína sigue siendo extraña de encontrar a pesar de que se empezó a utilizar hace más de 60 años. En un estudio realizado basado en la resistencia in vitro antimicrobiana de *E.Coli*, tan solo un 1,6% mostraron resistencia a la nitrofurantoína¹². Los estudios también han demostrado que la efectividad de la nitrofurantoína como agente profiláctico es muy parecida a otros. Todo lo comentado hace que sea un fármaco indicado para la profilaxis de infecciones del tracto urinario resistentes a beta lactámicos.

Su mecanismo de acción está basado en bloquear la actividad ribosomal e inhibir las enzimas bacterianas que se encargan de sintetizar su DNA, RNA, síntesis de proteínas y otras enzimas metabólicas. La nitrofurantoína es un fármaco utilizado por vía oral, su posología habitual es 100 mg dos veces al día durante 5 días para las infecciones de tracto urinario. Para la profilaxis a largo plazo de las infecciones del tracto urinario se suele administrar 50 a 100 mg una vez al día antes de acostarse^{31,32}.

Es importante mencionar los efectos adversos de la nitrofurantoína, los más comunes son aquellos que se desarrollan en la primera semana como náuseas, vómitos, pérdida de apetito y diarrea. No obstante, también provoca reacciones más severas como toxicidad pulmonar³³, que puede ser aguda, subaguda y pulmonar crónica. En la de tipo crónico suelen aparecer síntomas como tos seca y disnea. Otro de los efectos que pueden aparecer, aunque son muy infrecuentes, son reacciones hepáticas como ictericia colestásica, hepatitis o necrosis hepática. En estos casos como es lógico se abandonará el tratamiento de manera inmediata.

En la pielonefritis bacteriana aguda no está indicado el uso de nitrofurantoína ya que esta no llegará a concentraciones terapéuticas. Tampoco está indicado en caso de ITU en hombres, ya que en muchas ocasiones aparece junto con prostatitis y la nitrofurantoína no penetra el tejido prostático correctamente. A pesar de ser considerada la infección de tracto urinario en hombre por defecto de tipo complicada, cabe señalar que estudios recientes evidencian que los pacientes varones con síntomas de cistitis sin alteraciones anatómicas ni funcionales, pueden ser tratadas como ITU no complicada³⁴. En caso de que la mujer esté embarazada tampoco está indicada, sobre todo al final de la gestación, ya que puede llegar a ocasionar una anemia hemolítica causada por eritrocitos inmaduros³². De esta manera podemos concluir que la nitrofurantoína no es un fármaco indicado en las infecciones del tracto urinario complicadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados teniendo en cuenta las indicaciones de las guías PRISMA. La pregunta PICO planteada fue la siguiente:

Tabla 2: componentes de la pregunta PICO planteada

Paciente	Pacientes con infecciones del tracto urinario de tipo recurrente o que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica con alto riesgo de aparición de infección del tracto urinario.
Intervención	Administración de nitrofurantoína vía oral durante un período variable o en el preoperatorio.
Comparación	Con placebo u otro fármaco activo.
Outcome (resultado)	Eficacia en la profilaxis de la infección del tracto urinario.

Búsqueda

La búsqueda se realizó durante el mes de marzo de 2021 en las principales bases de datos disponibles Cochrane Library, Science Direct, Scopus, Pubmed-Medline y Web of Science. La estrategia de búsqueda fue muy similar en todas las bases de datos, con algunas variaciones. A continuación, se muestra la sentencia de búsqueda que adaptado a cada base de datos concreta:

- Cochrane: ("UTI" OR "urinary tract infection") AND Nitrofurantoin AND ("prevent*" OR "prophyla* ").
- Science Direct: ("UTI" OR "urinary tract infection") AND Nitrofurantoin AND ("prevention" OR "prophylaxis"OR "prophylactic"). Limitando a Research and Review
- Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("UTI" OR "URINARY TRACT INFECTION") AND TITLE-ABS-KEY (nitrofurantoin) AND TITLE-ABS- KEY (prevent* OR prophyla*)) AND PUBYEAR> 2010 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))

- Pubmed-medline (("Urinary Tract Infections/prevention and control"[Mesh]) AND "Nitrofurantoin"[Mesh]) OR ("UTI" OR "urinary tract infection") AND Nitrofurantoin AND ("prevent*" OR "prophyla*")
- Web of Science: (Urinary tract infection OR UTI) AND TOPIC: (Nitrofurantoin) AND TOPIC: (Prevent* OR prophyla*)

Todas estas búsquedas se limitaron a los últimos 20 años, desde el 2001 hasta 2021, con el fin de realizar una revisión sistemática con ensayos clínicos actuales.

Criterios de inclusión y exclusión

Todos los resultados obtenidos se importaron al programa Mendeley Desktop. Lo primero que se hizo fue eliminar los duplicados. Y después se revisó uno a uno, mediante el título y el resumen de manera que pudiera seleccionar aquellos que consideré que cumplían los criterios de inclusión que fueron los siguientes:

- Diseño: ensayo controlado aleatorizado (ECA), el grupo experimental expuesto a nitrofurantoína y el grupo control a otro fármaco activo o a placebo.
- Población: pacientes con infección del tracto urinario de manera recurrente (ITUr: 2 o más episodios en los últimos 6 meses, o 3 o más en el último año) / pacientes a los que se les va a realizar una cirugía urológica/ginecológica con alto riesgo de infección del tracto urinario.
- Intervención: administración de nitrofurantoína en el grupo experimental vía oral.
- Objetivo: análisis de la incidencia de infecciones del tracto urinario durante los meses de administración del antibiótico, comparando grupo control y experimental.

Los criterios de exclusión fueron :

- Estudios observacionales.
- Estudios experimentales no controlados.
- Estudios no aleatorizados.
- Revisiones narrativas y comunicaciones .
- Artículos en los que la administración de nitrofurantoína no era con intención profiláctica sino con intención terapéutica.
- Ausencia de resultados concluyentes del estudio

Evaluación del riesgo de sesgos

Los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática fueron valorados uno por uno en cuanto a su riesgo de sesgos. Para ello utilicé el programa RevMan 5.4.1. Este programa en concreto valora los siguientes sesgos concretos:

- Aleatorización: los programas informáticos generadores de números aleatorios o tablas de números aleatorios son considerados de bajo riesgo. En cambio, se consideran de alto riesgo aquellos en los que se utilizó por ejemplo la fecha de nacimiento. En algunos de los ECAs no se especificó.
- Ocultación de la asignación: se consideró de bajo riesgo cuando se realizó la asignación a nivel central controlada por una farmacia, uso de sobre cerrados sin poder visualizar el contenido...
- Cegamiento de participantes y personal: de bajo riesgo si ambas partes desconocían el grupo al que pertenecían. Si una de las dos partes lo conocía se consideró de alto riesgo.
- Cegamiento de evaluadores de resultados: los que se encargaban de la valoración de resultados también debían estar sometidos a cegamiento para que fuera considerado de bajo riesgo.
- Datos de resultados incompletos: en caso de que hubiese pérdidas que pudiesen afectar a los resultados finales se consideró sesgo de alto riesgo. En caso de que fuese un número no significativo de resultados se consideró de bajo riesgo.
- Notificación selectiva de resultados: en los casos en los que se habían marcado los objetivos del trabajo y estos coincidían con los resultados finales expuestos se consideró de bajo riesgo. Por ello fue necesaria la presencia de un protocolo claro con unos objetivos preespecificados.
- Otros sesgos: no se detectaron sesgos adicionales.

Para recoger los datos relacionados con los sesgos se realizó una gráfica en la que aparece sesgo de bajo riesgo (verde), sesgo de alto riesgo (rojo) o indeterminado (color amarillo), de manera que se visualizara de manera más gráfica los sesgos de cada estudio incluido.

RESULTADOS

La investigación se realizó en Cochrane, Science Direct, Scopus, Pubmed y WOS en la búsqueda inicial se recuperaron 2189 resultados, limitando la búsqueda a los últimos 20 años. Primero se excluyeron aquellos artículos duplicados, que fueron 492. Los restantes 1697 fueron revisados uno a uno por título y resumen, de estos se excluyeron 1663. Los 34 artículos restantes fueron revisados a texto completo. De estos 34 se excluyeron aquellos que no cumplían alguno de los criterios de inclusión. 11 de ellos no eran ensayos clínicos aleatorizados, en 3 el antibiótico utilizado era distinto a la nitrofurantoína, en 3 de ellos no se administraba la nitrofurantoína con intención profiláctica sino con intención curativa, 3 eran duplicados, 2 fueron en realidad estudios farmacocinéticos, 1 era un abstract de congreso y 1 no había resultados concluyentes del estudio. Finalmente, se incluyeron en la revisión 9 ensayos clínicos aleatorizados³⁵⁻⁴³.

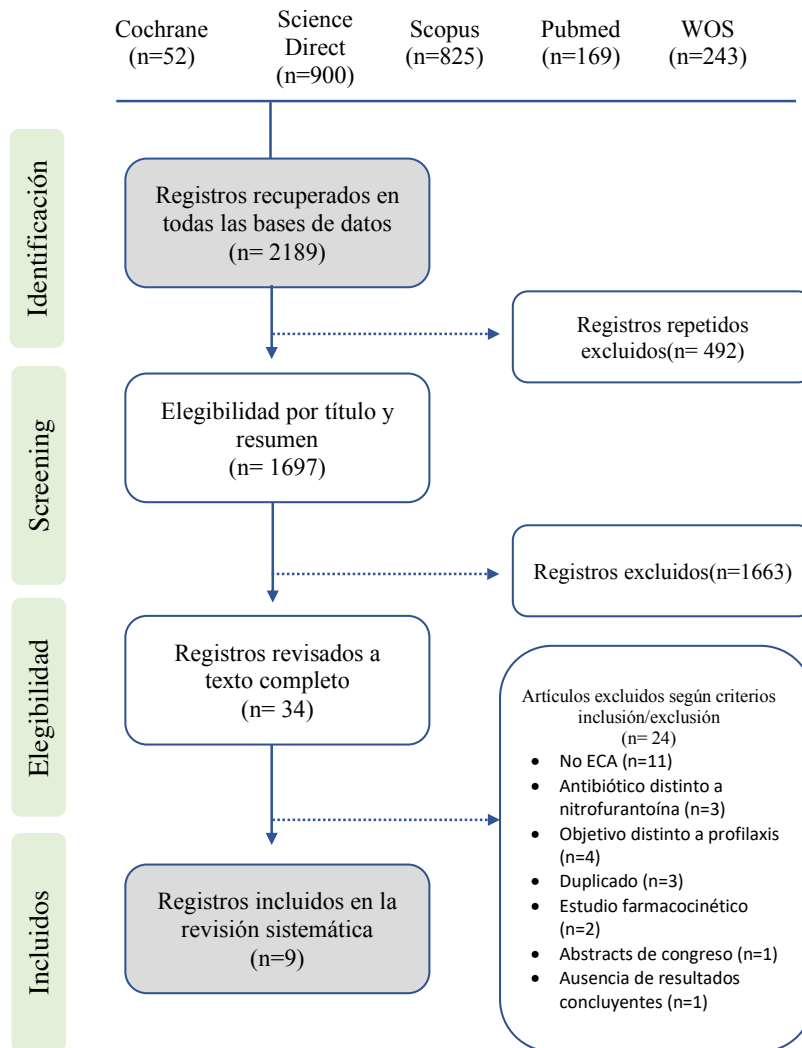


Figura 1

Diagrama del procedimiento para la selección de artículos incluidos en la revisión.

Nota. ECA: ensayo controlado aleatorizado.

Los ensayos clínicos incluidos en el trabajo han sido realizados entre 2002 y 2018. La localización dónde fueron realizados varía, 4 de ellos han sido realizados en Estados Unidos, 2 en Alemania, 1 en Israel, 1 en India, 1 en Reino Unido, 1 en Croacia y 1 en Eslovaquia.

Todos los estudios tienen un diseño multicéntrico, en ellos se nombra los distintos centros sanitarios que formaron parte del estudio, todos ellos son controlados ya que era uno de los criterios de inclusión. 5 de ellos fueron controlados con placebo, 1 con cefixima, 1 con pesario de estriol, 1 con D-manosa y 1 con OM-89 (Uro-vaxom). La nitrofurantoína se administró a dosis de entre 50 y 100 mg durante un período muy variable, en algunos casos fue en monodosis y en otros se administró durante 335 días.

Todos los estudios fueron aleatorizados lo que también era uno de los criterios de inclusión. 7 de los estudios fueron a doble ciego, lo que no era un criterio de inclusión pero sí que tenía valor a la hora de analizar el riesgo de sesgo, 2 de ellos fueron abiertos y 1 simple ciego. Raz et al incluyó también el método de doble simulación ya que el grupo control fue tratado con un pesario, debido a la forma de administración para que los pacientes no conocieran el grupo dónde estaban se combinó en el grupo experimental nitrofurantoína en cápsulas con pesario placebo y en el grupo control pesario con estriol y cápsulas placebo. De esta manera se realizó correctamente el doble ciego en ambos grupos.

El número de pacientes sí que varió entre los estudios, desde 57 pacientes a 451. En la edad media la mayoría de los estudios incluyeron a mujeres en la edad alrededor de la menopausia de entre 40 y 60 años que padecían infecciones del tracto urinario de manera recurrente o que iban a ser sometidas a una intervención urológica con alto riesgo de infección del tracto urinario, excepto Lettgen et al que incluyó a niños con infecciones del tracto urinario de manera recurrente, en el que los pacientes tenían alrededor de 5 años.

Todos los estudios tenían el objetivo primario de la prevención del tracto urinario ya que como se ha explicado antes también era uno de los criterios de inclusión. Sin embargo, en 4 de ellos era la prevención de la infección del tracto urinario postquirúrgica y en los 6 restantes se trataba de la prevención en pacientes que tienen infección del tracto urinario de manera recurrente.

Los criterios que utilizaron los distintos ensayos clínicos para considerar la aparición o no de infección de tracto urinario fueron muy similares, mediante la clínica y un cultivo de orina en el que se tenía que cumplir un recuento de colonias de más de 10^3 .

Tabla 3

Características de los ECAs incluidos sobre la prevención de la infección del tracto urinario recurrente

Estudio	Año de publicación	Localización	Diseño	Duración del tratamiento	Grupo experimental	Grupo control	n (Experimental vs control) ²	Edad media y DE (experimental / control)	Objetivo primario
Letgten et al	2002	Alemania	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto	335 días	Nitrofurantoina	Cefixima (2 mg/kg)	57 (30 vs 27)	5,4/4,9	Prevención de infección del tracto urinario
Raz et al	2003	EEUU, Israel	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble-ciego, doble-simulación	9 meses	Nitrofurantoina en cápsulas + pesario placebo vaginal	Pesario con estríol (una vez al día/dos semanas + cápsulas placebo	150 (85 vs 86)	68 (7.2) / 66.9 (7.9)	Prevención de infección del tracto urinario
Krankrec et al	2013	Croacia	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto	6 meses	Nitrofurantoina 50 mg	D-mannose 2 gr/ Placebo	308 (103 vs 103 vs 102)	48/49/52	Prevención de la infección del tracto urinario
Wagenlehner et al	2015	Alemania, Eslovaquia	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble-ciego, paralelo	6 meses	Nitrofurantoina 50 mg	OM-89 Uro-Vaxom	451 (220 vs 231)	44.1 (17.45) / 43.41 (17.13)	Prevención de infección del tracto urinario
Fisher et al	2018	Reino Unido	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto	12 meses	Nitrofurantoina 50 mg	Placebo	404 (203 vs 201)	59.1 (17.0) / 60.1 (15.6)	Prevención de infección del tracto urinario

Tabla 4

Características de los ECAs incluidos sobre la prevención de la infección del tracto urinario postquirúrgica

Estudio	Año de publicación	Localización	Diseño	Duración del tratamiento	Grupo experimental	Grupo control	n (Experimental vs control) ²	Edad media y DE (experimental / control)	Objetivo primario
Rogers et al	2004	EEUU	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble-ciego	Monodosis	Nitrofurantoina 100 mg	Placebo	435 (211 vs 224)	54.7 (12.7) / 53.6 (12.4)	Prevención de infección del tracto urinario postquirúrgica
Bag et al	2011	India	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, simple ciego	7 días	Nitrofurantoina 100 mg	Placebo	110 (55 vs 55)	39.21 (12.1) / 40.42 (13.0)	Prevención de la infección del tracto urinario postquirúrgica
Jackson et al	2013	EEUU	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble-ciego	3 días	Nitrofurantoina 100 mg/12h	Placebo	161 (74 vs 75)	51.9/52.0	Prevención de infección del tracto urinario postquirúrgica
Chew et al	2018	EEUU	Multicéntrico, controlado, aleatorizado, ciego simple	7 días	Nitrofurantoina 100 mg/12h	Placebo	86 (43 vs 43)	56/62	Prevención de infección del tracto urinario postquirúrgica

Análisis del riesgo de sesgos

Se puede decir que, en general, los 10 artículos incluidos en la revisión sistemática presentaron un riesgo bajo de sesgo, por lo menos los que fueron analizados. En la primera figura está representado un resultado combinado de todos los estudios. El método de aleatorización y ocultación sí que es aclarado en casi todos los ensayos ya que en casi todos ellos fue realizado mediante programas informáticos que aleatorizaban, de manera que se trataba de un sesgo de bajo riesgo. Hay que recalcar que el sesgo de selección no fue aclarado en casi ninguno de los ensayos incluidos.

El sesgo de cegamiento de pacientes y personal, se consideró sesgo de bajo riesgo aquellos en los que se había llevado a cabo cegamiento en pacientes y personal. En los casos en los que se había llevado a cabo solo en los pacientes (ciego simple) o era abierto se consideraron de alto riesgo. También es importante el cegamiento en los evaluadores de los resultados, este se realizó en casi todos los ensayos, excepto en tres. En dos de ellos no dan información al respecto y en uno de ellos si que se aclara que no se hizo.

El sesgo de atrición fue considerado en tres de los ECAs. La notificación selectiva de los resultados no se detectó en ninguno de ellos, por eso se consideraron todos de bajo riesgo, ya que los objetivos que se marcaron al principio del ensayo coincidían con los resultados que se expusieron. Otro tipo de sesgos no se detectaron en los ensayos clínicos

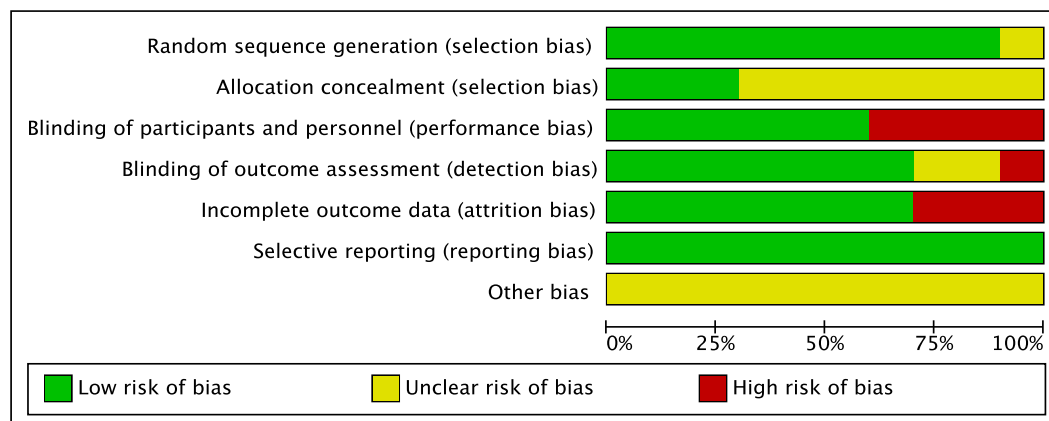
El ensayo clínico de Rogers et al tuvo un diseño adecuado ya que no incurrió en ningún sesgo. En el ensayo de Chew et al tres de los seis tipos de sesgos no aparecen aclarados por lo que no se pudo hacer una valoración acerca del diseño de este ensayo. Kranckcec et al fue

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bag et al	+	?	-	+	+	+	?
Bastawros	+	?	+	-	+	+	?
Chew et al	?	?	+	?	+	+	?
Fisher et al	+	+	-	+	+	+	?
Jackson et al	+	?	+	+	-	+	?
Kranckcec	+	?	-	?	-	+	?
Lettgen et al	+	+	-	+	+	+	?
Raz et al	+	?	+	+	+	+	?
Rogers et al	+	+	+	+	+	+	?
Wagenlehner et al	+	?	+	+	-	+	?

Figura 2
Resultados de la evaluación del riesgo de sesgos

considerado el de más alto riesgo ya que dos tipos de sesgos no fueron valorables y dos se consideraron de alto riesgo.

Figura 3. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgos



Eficacia

- Prevención de la infección del tracto urinario recurrente

En 5 de los ECAs analizados el objetivo primario fue la prevención de la infección del tracto urinario recurrente. En los 5 se administró nitrofurantoína en el grupo experimental. En 4 de ellos se administró fármaco activo en el grupo control y en 1 se administró placebo. Lettgen et al. administró nitrofurantoína (1mg/kg) en el grupo experimental y cefixima (2 mg/kg) en el grupo control, para la prevención de ITU en niños. La aparición de nuevos episodios de ITU en los pacientes fue similar en ambos grupos; 3 (10%) recidivas en el grupo experimental y 2 (7,4%) en el control, lo que no supone una diferencia estadísticamente significativa IC95[-1,17-0,28].

Raz et al. y Fisher et al. fueron ensayos dirigidos a mujeres postmenopáusicas: en el primero se utilizó un pesario de estriol en el grupo control y en el segundo placebo. Raz et al. mostró que un 51,8% de pacientes del grupo de nitrofurantoína tuvieron algún episodio de ITU en los meses siguientes y un 67,4% del grupo de estriol. En el análisis de Kaplan-Meier mostró una diferencia estadísticamente significativa en las mujeres que permanecieron libres de ITU en el grupo de nitrofurantoína ($P < 0.0004$ por el test log-rank). Fisher et al. mostró una diferencia clínicamente significativa ya que esta se estableció en un 20% y los resultados mostraron una reducción del riesgo de un 39%.

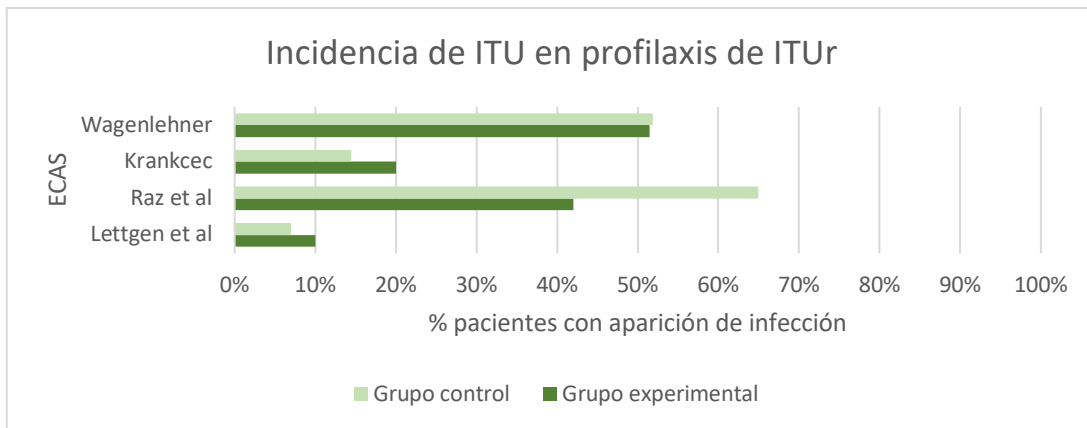


Figura 4

Incidenca de ITU en profilaxis de ITUr

Krankcec et al. y Wagenlehner et al. administraron D-manosa y OM-89 Uro-Vaxom respectivamente en ambos ensayos con el objetivo de prevenir las ITUr en mujeres de mediana edad. La incidencia de ITU que mostró Krankcec et al. fue significativamente menor en el grupo de D-manosa IC95 [0,146-0,392], al contrario que Wagenlehner et al. en el que hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo experimental ($p=0,0,2$).

- **Prevención de la infección urinaria postquirúrgica**

De los ECAs recogidos en el trabajo, 4 fueron con el objetivo primario de la prevención de infección del tracto urinario postquirúrgica y en todos ellos se administró placebo en el grupo control. Rogers et al. y Jackson et al. llevaron a cabo la profilaxis antes de una intervención quirúrgica ginecológica (prolapso pélvico y sling mediouretral, respectivamente) en mujeres perimenopáusicas. En ambos estudios se comprobó una reducción en la aparición de ITU postoperatoria con una diferencia estadísticamente significativa. Rogers et al. mostró una disminución significativa en los cultivos positivos de orina entre fármaco experimental y placebo (46% vs 61%, $P=0,002$). Jackson et al también mostró una diferencia significativa IC95[1.474-10.315] a favor del grupo experimental ($P=0,04$), los sujetos con nitrofurantoína tuvieron un RR de 3.889.

Bag et al. y Chew et al. llevaron a cabo profilaxis antes de una intervención urológica, en ambos ensayos la intervención quirúrgica fue una nefrolitotomía percutánea. Bag et al. mostró que ninguno de los pacientes del grupo experimental tuvieron un cultivo positivo durante el postoperatorio, mientras que 5 (9.8%) de los pacientes del grupo control sí que lo tuvieron (RR

4.95, $P=0.001$). Chew et al mostró que 0 pacientes del grupo control tuvieron un cultivo de orina positivo en el postoperatorio, mientras que del grupo experimental 2 (4,7%) pacientes tuvieron un cultivo positivo $p=0.49$, estableciendo que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

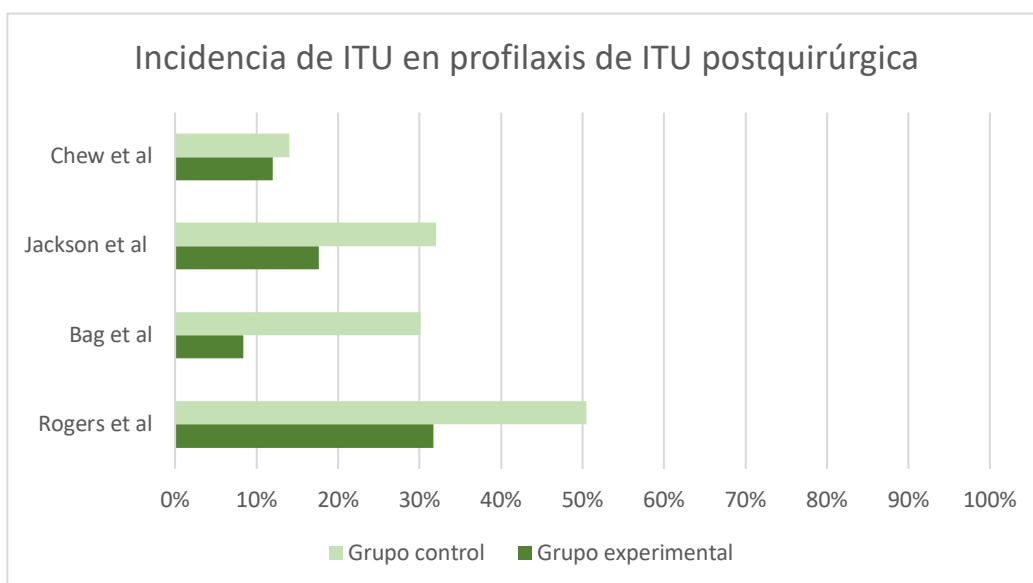


Figura 4.
Incidencia de ITU en profilaxis de ITU postquirúrgica

Seguridad

La mayoría de los efectos secundarios notificados en los distintos estudios fueron de carácter leve. Los efectos secundarios más frecuentemente notificados fueron alteraciones en la flora vaginal (con o sin prurito) y disuria. La definición de reacción adversa grave varió de un ensayo a otro, considerando como graves aquellos efectos adversos que implicaron el abandono del ensayo: se pudieron incluir urticaria, neumonía, trombocitopenia y a su vez toxicidad hepática y pulmonar.

- Efectos adversos en la profilaxis de la infección del tracto urinario recurrente

En los 5 ECAs recogidos en los que se llevó a cabo la profilaxis en población con infección del tracto urinario recurrente, la duración fue mucho mayor que en los ECAs de profilaxis de infección del tracto urinario recurrente. La duración del tratamiento fue entre 6 meses y 335 días.

Lettgen et al. mostró una incidencia de efectos adversos del 18,5% en el grupo control con cefixima, mientras que en el grupo experimental con nitrofurantoína hubo una incidencia del 10%. En el grupo de cefixima los efectos adversos que aparecieron fueron diarrea persistente, astenia, enteritis y punteado ungueal. En concreto, el exantema y la urticaria son considerados

frecuentes con el uso de cefixima. No obstante, del resto de efectos no existe una clara relación con la cefixima. Los pacientes que padecieron diarrea persistente y exantema tuvieron que abandonar el ensayo. En el grupo de nitrofurantoína los efectos secundarios que aparecieron fueron náuseas, candidiasis vaginal y pústulas en la zona troncular, todos estos excepto la candidiasis presentan una relación estrecha con el uso de nitrofurantoína.

Raz et al. notificó el abandono del ensayo por parte de 14 (16,5%) pacientes en el grupo experimental (con nitrofurantoína) y 9 (10,4%) pacientes en el grupo control (con pesario de estriol). En el grupo experimental los efectos adversos notificados fueron de tipo sistémico: neumonía (1), trombocitopenia (1), urticaria (3), gastrointestinales (2). Mientras que en el grupo control los efectos secundarios estuvieron todos ellos relacionados con el área vaginal (prurito/escozor vaginal y metrorragia).

Wagenlehner et al. registró 23 (10,4%) casos de efectos adversos en el grupo de nitrofurantoína y 48 (20,8%) en el grupo OM89 Uro-Vaxom. Los más comunes en el grupo OM-89 fueron los efectos gastrointestinales, dolor de cabeza y diarrea. En el grupo de nitrofurantoína fueron los efectos gastrointestinales y la tos. Uno de los pacientes del grupo de nitrofurantoína tuvo que abandonar el ensayo debido a la aparición de eccema generalizado.

Krankcec et al. y Fisher et al no comunicaron información detallada acerca de los efectos adversos. Krankcec et al. recogió mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes a los que se administró nitrofurantoína que a los que se les administró D-manosa, siendo todos ellos de carácter leve, por lo que ninguno de los pacientes tuvo que abandonar el ensayo. Fisher et al. no

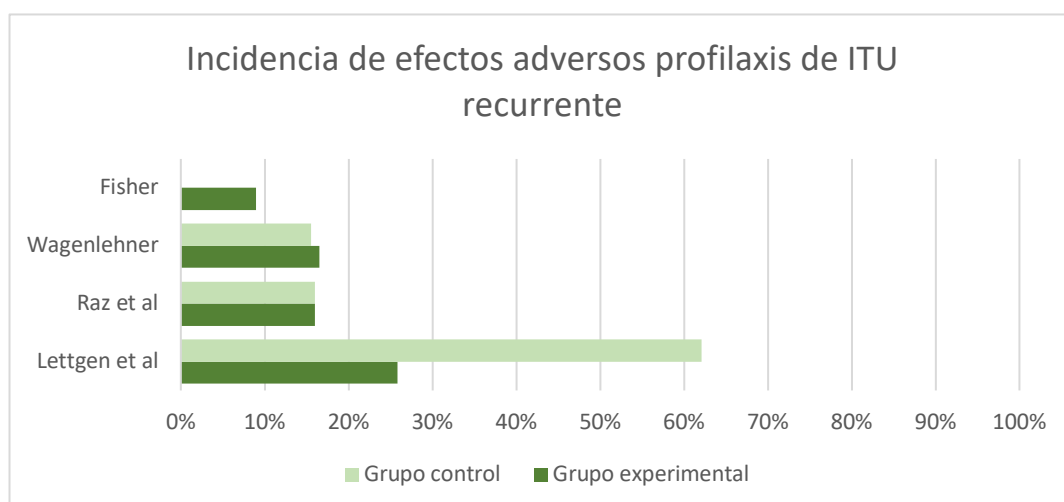


Figura 5
Incidencia de efectos adversos en profilaxis de ITU recurrente

mencionó los efectos adversos en el grupo control por lo que no aparecen incluidos en el gráfico. En el grupo experimental 18 (9%) de los pacientes notificaron efectos adversos.

- **Efectos adversos en la profilaxis de la infección del tracto urinario postquirúrgica**

Rogers et al. no registró diferencias significativas entre ambos grupos, ya que tanto en el grupo experimental como placebo los efectos notificados fueron náuseas y exantema, ambos con una incidencia muy similar en los dos grupos. En el grupo de nitrofurantoína 28 pacientes (13,5%) notificaron efectos adversos, 10,9% náuseas y 2,6% exantema. En el grupo controlado con placebo 26 pacientes (11,6%) notificaron efectos secundarios, 8,7% náuseas y 2,9% exantema. Se concluyó que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($P > 1.0$).

Bag et al. registró en el grupo experimental 9 pacientes con fiebre en el postoperatorio y en el grupo control 26 pacientes, por lo que se estableció una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$). Otro tipo de reacciones adversas como exantema, náuseas y astenia no fueron mencionadas en el estudio.

Jackson et al. y Chew et al. no reportaron información acerca de efectos adversos aparecidos durante el estudio. Jackson et al. únicamente notificó el abandono del ensayo por parte de un paciente del grupo control debido a la aparición de efectos secundarios, por lo que no aporta información acerca de la seguridad de la nitrofurantoína.

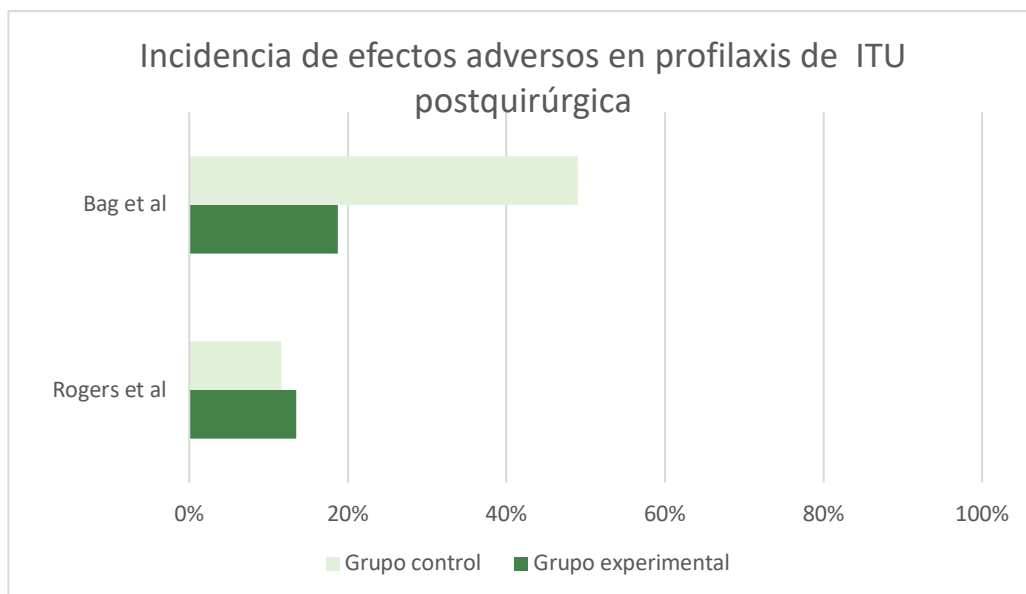


Figura 6
Incidencia de efectos adversos en profilaxis de ITU postquirúrgica

DISCUSIÓN

La revisión sistemática demostró la superioridad de la nitrofurantoína para la profilaxis de ITU frente placebo, como se reflejó en los ECAs recogidos en los que se llevó a cabo profilaxis de la ITU postquirúrgica, todos ellos controlados con placebo. Frente a D-manosa Krankcec et al. mostró unos resultados muy similares, se consideró que D-manosa, en dosis de 2000 mg/día tiene una eficacia similar a la administración diaria de 50 mg de nitrofurantoína³⁹. A su vez, la nitrofurantoína es comparable a la cefixima como se evidenció en el ensayo de Lettgen et al.

En todo caso, los resultados hay que considerarlos con precaución porque en casi todos se constató la presencia de algún sesgo, y la evaluación de los resultados fue variable de un estudio a otro incluido, a la vez que subjetiva. En concreto, la mayoría de los ensayos no explicaron explícitamente lo que se consideró como ITU sintomática, y en algunos de ellos la presencia de bacteriuria asintomática se incluyó en las recurrencias y también se utilizaron distintos métodos entre los estudios para el diagnóstico de ITU.

No obstante, Lettgen et al. mostró una incidencia mayor de efectos adversos con el uso de cefixima que con el uso de nitrofurantoína. Esta información difiere con lo que se recogió en el meta-análisis de uso en pauta corta de nitrofurantoína para ITU activa, en el que se demostró que la nitrofurantoína tiene una toxicidad similar a otros antibióticos⁴⁴.

Entre los 1036 pacientes de esta revisión a los que se administró nitrofurantoína, no fue registrado ningún caso de toxicidad pulmonar o hepática grave. Se consultó otras fuentes de datos en los que se recoge información acerca de la toxicidad de la nitrofurantoína. No obstante, estos datos también habría que tomarlos con precaución, ya que en muchos de ellos las formas de medición fueron heterogéneas e inexactas. En la mayoría de los ensayos no se hizo una distinción en el uso de la nitrofurantoína a corto y largo plazo. Solo uno de ellos especificó una fibrosis pulmonar que requirió hospitalización en un paciente al que se le administró nitrofurantoína a largo plazo⁴⁵. En algunos estudios se recogió la tendencia a no notificar los efectos adversos de algunos ensayos, comunicando únicamente un 30% de los efectos adversos que realmente se producen⁴⁶. La Agence nationale du médicament et des produits de la santé (ANSM) desaconsejó el uso de nitrofurantoína incluso en pautas cortas para el tratamiento de ITU aguda, sustituyéndola por fluorquinolonas. Esto supuso una caída importante en los efectos adversos pulmonares severos (1: 20408 prescripciones)⁴⁴. Por ello sí que se cree que hay relación entre la nitrofurantoína y la toxicidad pulmonar.

Por otro lado, una de las limitaciones de esta revisión sistemática es el limitado número de ECAs que incluyó. Una revisión sistemática similar realizada en 2017 incluyó 26 ECAs, no obstante, esta última incluyó también todos aquellos ECAs que evaluaran la eficacia de la nitrofurantoína para la profilaxis de la infección del tracto urinario pero incluyendo los realizados en los últimos 60 años. En este caso se prefirió limitar la búsqueda a los últimos 20 años de manera que se pudiera realizar una revisión con ensayos relativamente actuales sobre todo teniendo en cuenta el aumento de las resistencias a distintos antibióticos en la población. Otra limitación de este ensayo fue que no se ha encontrado ningún ECA que compare nitrofurantoína frente a cotrimoxazol o fosfomicina trometanol que son los fármacos de elección para la profilaxis de ITU como está recogido en los protocolos clínicos de la SEIMC (Sociedad Española de infecciosas y microbiología)⁴⁷. La nitrofurantoína consta en los protocolos clínicos como alternativa de profilaxis y las fluorquinolonas aparecen como última opción. No obstante, en los protocolos también se desaconseja la nitrofurantoína por la posible toxicidad pulmonar.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que el interés en el uso de la nitrofurantoína para la profilaxis de la infección del tracto urinario es debido a la aparición de resistencias frente a antibióticos que eran de elección. En un estudio realizado en Alemania en 2018 se registró que la prevalencia de *E. coli* resistente a trimetoprim y trimetoprim/sulfametoxazol en ITU no complicada era de 15.2% y 13% respectivamente⁴⁸. En un estudio que se llevó a cabo en Turquía en 2005 se comprobó que la ratio más alta de resistencia de *E. coli*, fue en 2002 (25.3% y 27.6%), a ofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente ($P < 0.001$, $P < 0.001$). Estos estudios se cree que están sesgados ya que se han hecho a partir de urocultivos del servicio de Microbiología de pacientes con resistencias o con infecciones recurrentes. Por ello la importancia de reconsiderar nuevas pautas profilácticas, sobre todo para la selección de la terapia empírica más eficaz a nivel local, apoyándose en la implementación de medidas preventivas⁴⁹.

Como se ha comentado al principio de la discusión, los resultados de esta revisión sistemática estuvieron limitados por la calidad de algunos de los ensayos incluidos. La incidencia real de toxicidad de la nitrofurantoína sigue sin ser conocida, no obstante, sí que se comprobó que la toxicidad es proporcional a la duración del tratamiento con nitrofurantoína. Pacientes de mayor edad o con insuficiencia renal no fueron incluidos en esta revisión por lo que no se pueden sacar conclusiones al respecto. Para aceptar su uso en esta población diana, se necesitaría llevar a cabo estudios en personas de mayor edad. En esta revisión se incluyeron sobre todo pacientes con ITUr cuyas edades suelen comprender entre 40 y 60 años y mujeres sometidas a intervenciones ginecológicas también en la perimenopausia.

En definitiva, los resultados de esta revisión sistemática sí que muestran la nitrofurantoína como un fármaco eficaz para la prevención de infecciones del tracto urinario. No obstante, su uso estaría limitado por sus efectos adversos, sin estar registrado en los ECAs recogidos en esta revisión sistemática ningún caso de efectos adversos graves (toxicidad hepática o pulmonar). Además, se necesitarían estudios futuros que constaten el uso de este antibiótico en otras poblaciones diana, como pacientes de mayor edad, y su coste-efectividad.

CONCLUSIONES

Del estudio realizado en esta revisión sistemática se puede concluir que:

1. La nitrofurantoína fue aprobada en el año 1953 por la FDA, a partir de 1970 decayó su uso por la aparición de nuevos beta-lactámicos. La aparición de resistencias de *E. coli* a distintos antibióticos ha hecho que la nitrofurantoína vuelva a incluirse en las guías de práctica clínica.
2. La nitrofurantoína es un antibiótico eficaz en la profilaxis de la infección del tracto urinario recurrente y postquirúrgica.
3. No existen datos que avalen la superioridad de nitrofurantoína frente a los antibióticos habitualmente empleados en la profilaxis de la infección del tracto urinario como son cotrimoxazol o fosfomicina trometanol.
4. La nitrofurantoína presenta un buen perfil de seguridad, siendo los efectos adversos más frecuentes en los ensayos incluidos exantema, náuseas y eccema.
5. El riesgo de toxicidad severa se considera directamente proporcional a la duración del tratamiento profiláctico.
6. La toxicidad de la nitrofurantoína, aún siendo de carácter leve, hace que sea un fármaco menos recomendado para la profilaxis de la infección del tracto urinario.
7. Son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados que comparen la nitrofurantoína con cotrimoxazol y fosfomicina trometanol, así como evaluaciones de coste-efectividad y estudios en otros grupos de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Long B, Koyfman A. The Emergency Department Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2018;36(4):685–710. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.003>
2. Stamm WE, Hooton TM, Johnson JR, Johnson C, Stapleton A, Roberts PL, et al. Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment. *J Infect Dis*. 1989;159(3):400–6.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Koves B, et al. EAU 2020 Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2020;33–40. Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf
4. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Resumen ejecutivo del diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017;35(5):314–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>
5. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2011;38(SUPPL.):64–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009>
6. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: Behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):710–8.
7. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. Diagnose des harnwegsinfekts: Eine systematische übersicht. *Dtsch Arztebl*. 2010;107(21):361–7.
8. Ibáñez Muñoz D, Quintana Martínez I, Fernández Militino A, Sánchez Zalabardo D, Sarria Octavio de Toledo L, Cozcolluela Cabrejas R. Virtual cystoscopy, computed tomography urography and optical cystoscopy for the detection and follow-up for bladder cancer. *Radiologia*. 2017;59(5):422–30.
9. Gosnell ME, Polikarpov DM, Goldys EM, Zvyagin A V., Gillatt DA. Computer-assisted cystoscopy diagnosis of bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet].

2018;36(1):8.e9-8.e15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.08.026>

10. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs and Aging*. 2001;18(4):243–54.

11. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2018;97(36):1–7.

12. Herráiz-Martínez MÁ, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Urinary tract infection in pregnancy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005;23(SUPPL.4):40–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13091447>

13. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: Women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):108–14.

14. Bourget P, Sertin A, Lesne-Hulin A, Fernandez H, Ville Y, Van Peborgh P. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behaviour and the transplacental transfer of the piperacillin-tazobactam combination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76(1):21–7.

15. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–25.

16. Bergamin PA, Kiosoglous AJ. Non-surgical management of recurrent urinary tract infections in women. *Transl Androl Urol*. 2017;6(Suppl 2):S142–52.

17. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology* [Internet]. 2012;79(2):266–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2011.09.040>

18. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(9):614–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>

19. Denia Cortés Á, González Fernández A, López Oliver AI, Velasco Sánchez E, Castillo García D. Protocolo de inserción, mantenimiento y retirada del sondaje vesical. Complejo Hosp Unniversitario Albacete [Internet]. 2011;1–26. Disponible en: <file:///F:/Referencia>

20. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(SUPPL. 1):68–78.
21. Neilson JP. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):689–90.
22. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect*. 2006;8(12–13):2772–6.
23. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1212–7.
24. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(5):363.
25. Fu Z, Liska DA, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–8.
26. Wang A, Robertson JL, Holladay SD, Tennant AH, Lengi AJ, Ahmed SA, et al. Measurement of DNA damage in rat urinary bladder transitional cells: Improved selective harvest of transitional cells and detailed Comet assay protocols. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2007;634(1–2):51–9.
27. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016;22(11):946–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>
28. Benítez Fuentes R, Jiménez Sans Emeterio J. Infección del tracto urinario. *Pediatr Integr*. 2013;17(6):402–11.

29. García CS, de la Gándara MP, García FJC. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(SUPPL. 1):12–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70003-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70003-3)
30. Abramo JM, Reynolds A, Crisp GT, Weurlander M, Söderberg M, Scheja M, et al. Individuality in music performance. *Assess Eval High Educ* [Internet]. 2012;37(October):435. Disponible en: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N>.
31. Reza M, Karam A, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection : Pathogenicity , antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol y profi ITU.pdf* [Internet]. 2019;108(69):56–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>
32. Pigrau C, Escolà-vergè L. Recurrent urinary tract infections : From pathogenesis to prevention &. 2020;155(4):171–7.
33. Muller AE, Verhaegh EM, Harbarth S, Mouton JW, Huttner A. Nitrofurantoin’s efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(6):355–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.003>
34. Aguinaga A, Gil-Setas A, Mazón Ramos A, Alvaro A, García-Irure JJ, Navascués A, et al. Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra / Uncomplicated urinary tract infections. Antimicrobial susceptibility study in Navarre. *An Sist Sanit Navar*. 2018;41(1):17–26.
35. Lettgen B, Tröster K. Reinfektionsprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen im Kindesalter. *Klin Pädiatrie*. 2002;214(6):353–8.
36. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Jun;36(11):1362–8.
37. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Olsen A, Thompson PK, Walters MD, Lukacz ES, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the effect of nitrofurantoin monohydrate macrocrystals on the development of urinary tract infections after surgery for

pelvic organ prolapse and/or stress urinary incontinence with suprapubic c. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):182–7.

38. Bag S, Kumar S, Taneja N, Sharma V, Mandal AK, Singh SK. One week of nitrofurantoin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *Urology.* 2011 Jan;77(1):45–9.

39. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79–84.

40. Jackson D, Higgins E, Bracken J, Yandell PM, Shull B, Foster RTS. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection after midurethral sling: a randomized controlled trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2013;19(3):137–41.

41. Wagenlehner FME, Ballarini S, Pilatz A, Weidner W, Lehr L, Naber KG, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of *Escherichia coli*-Lyophilized Lysate for the Prophylaxis of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Urol Int.* 2015;95(2):167-176.

42. Chew BH, Miller NL, Abbott JE, Lange D, Humphreys MR, Pais VM, et al. A Randomized Controlled Trial of Preoperative Prophylactic Antibiotics Prior to Percutaneous Nephrolithotomy in Low Infectious Risk Population: Report from the EDGE Consortium. *J Urol.* 2018;200(4):801–8.

43. Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T, Abdel-Fattah M, Brennan C, Fader M, et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2018;18(9):957–68. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30279-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30279-2)

44. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2456–64.

45. Jick SS, Jick H, Walker AM, Hunter JR. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. *Chest [Internet].* 1989;96(3):512–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.96.3.512>

46. Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced Blood Dyscrasias in Sweden. *Br Med J.*

1973;3(5875):339–43.

47. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Protocolos clínicos SEIMC. Soc Española Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica. 2011;1–30.

48. Klingeberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, et al. Antibiotikaresistenz von E. coli bei ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektion. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(29–30):494–500.

49. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Citil BE, Esen B. Co-trimoxazole and quinolone resistance in Escherichia coli isolated from urinary tract infections over the last 10 years. Int J Antimicrob Agents. 2005;26(1):75–7.