

## La resistencia: cistitis

Aunque resulte paradójico, la vida de la paciente que había sobrevivido al atentado terrorista que en 2016 mató a 35 personas en Bruselas no corría peligro a causa de las heridas producidas por el atentado, sino por la infección en una de sus piernas causada por la bacteria *Klebsiella pneumoniae*.

### José Peiró Rocher

Farmacéutico comunitario

Este microscópico organismo se había vuelto resistente a todos los antibióticos disponibles, de manera que no había alternativa terapéutica, hasta que la administración de una terapia combinada de virus bacteriófagos con antibióticos consiguió erradicar por completo la infección.

Este paradigmático ejemplo evidencia la importancia que adquiere el empleo de los virus *fagos* en las infecciones mediadas por bacterias resistentes. Este tipo de virus infecta a la bacteria con especificidad, utilizando una molécula presente en su superficie por la cual se introduce en su interior. Una vez dentro, estos virus se replican y lisan a las bacterias liberando nuevos virus formados. Además, estos virus pueden interferir en la producción de varias proteínas que participan en procesos clave para la bacteria y que, en última instancia, pueden causar su muerte.

Por otro lado, el mencionado episodio de 2016 nos recuerda el peligro real que representan la resistencia bacteriana y, particularmente, las llamadas «superbacterias», inmunes a cualquiera de los antibióticos disponibles en nuestro arsenal terapéutico. En este texto revisaremos cómo está afectando este problema (y de qué herramientas disponemos en la farmacia en forma de fitoterapia y probióticos para reducirlo) en el ámbito de la cistitis, la infección del tracto urinario (ITU) más frecuente y que cuantitativamente ocupa el segundo lugar en importancia de infecciones extrahospitalarias, siendo causa habitual de consulta en

Tabla 1. Sintomatología dependiente de la localización de la infección: alta o baja	
ITU baja	ITU alta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disuria (micción dolorosa)</li> <li>• Frecuencia y urgencia urinarias</li> <li>• Color anormal y olor fuerte de la orina</li> <li>• Dolor suprapúbico</li> <li>• Hematuria (en ocasiones)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disuria (micción dolorosa)</li> <li>• Frecuencia y urgencia urinarias</li> <li>• Dolor lumbar</li> <li>• Fiebre, escalofríos, afectación del estado general</li> </ul>

el área de urgencias debido a las molestias que suele ocasionar en las mujeres.

### Qué es la cistitis

El término genérico *cistitis* implica una inflamación superficial de la mucosa vesical. Esta inflamación está causada habitualmente por bacterias, aunque también pueden hallarse hongos y virus. Los síntomas vinculados difieren en algún aspecto clínico con los de una ITU de las vías altas (tabla 1).

### Tipos de cistitis

#### Cistitis aguda no complicada

Se trata de una ITU que se produce en individuos con un tracto urinario estructuralmente normal y sin mermas en su sistema inmunitario.

#### Cistitis complicada

Es la que afecta a pacientes con anomalías estructurales o funcionales del aparato urinario, diabetes mellitus (la glucosuria favorece el crecimiento bacteriano), instrumentación de la vía urinaria, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica o inmunodeprimidos.

#### Cistitis recurrente

Implica la aparición de 3 episodios de cistitis aguda en los últimos 12 meses, o de 2 episodios en el plazo de 6 meses.

#### Cistitis recidivante

Supone la infección por la misma cepa bacteriana antes de 2 semanas tras finalizar el tratamiento antibiótico. Sugiere un fallo de dicho tratamiento o una alteración urológica subyacente.

### Epidemiología y etiología

La cistitis afecta mayoritariamente a las mujeres y es poco frecuente en los hombres (10:1), debido sobre todo a que la uretra de la mujer es más corta y se sitúa más

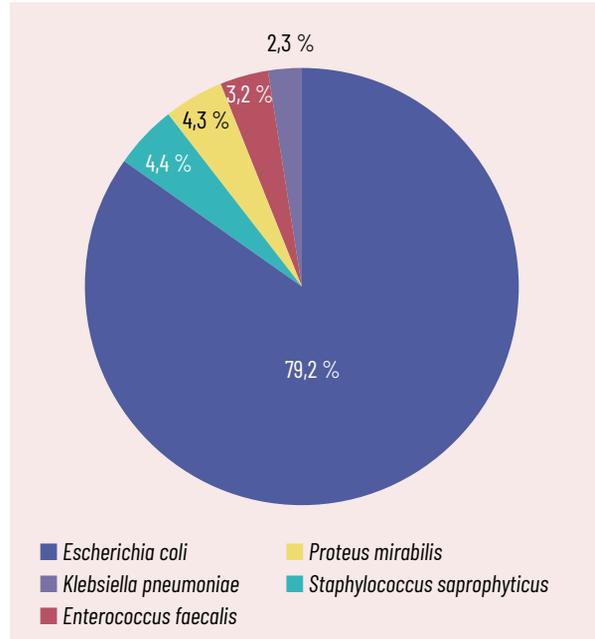


Figura 1. Principales patógenos causantes de las ITU

próxima al ano que la del hombre, estando en íntima relación anatómica con la vagina, desde donde pasan los microorganismos que colonizan la vejiga, pudiendo ascender al tracto urinario superior. Un 25-30 % de las mujeres que han padecido un episodio agudo desarrollan infecciones recurrentes.

*Escherichia coli* es, con gran diferencia, el agente etiológico más frecuente (60-80 %), completando el espectro *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* (figura 1).

### Tratamiento antibiótico

Como hemos mencionado, las cistitis suelen producirse por infecciones bacterianas, por lo que la mayoría de los episodios se tratan con antibióticos.

El tratamiento se elegirá en función de las resistencias a antibióticos, los efectos secundarios del fármaco y los colaterales ecológicos sobre la sociedad, el coste-beneficio y la pauta posológica (tabla 2).

### Estado de las resistencias

La resistencia a los antibióticos es un proceso anterior a la aparición de estos fármacos. Las bacterias han desarrollado modificaciones en su estructura y han adquirido aspectos genéticos que les permiten sobrevivir a determinadas condiciones presentes en la naturaleza. Más allá de los diferentes mecanismos bioquímicos (tabla 3), existen dos tipos de resistencia:

- **Natural:** el microorganismo es resistente al antibiótico por no disponer de diana de acción.

## Tabla 2. Tratamiento de la cistitis no complicada

<b>Primera elección</b>	• Fosfomicina trometamol en única dosis de 3 g
<b>Segunda elección</b>	• Nitrofurantoína 100 mg/12 h durante 5 días
<b>Tercera elección</b>	• Cefuroxima 250 mg durante 5 días • Sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol), 800/160 mg/12 h durante 3 días (si la resistencia a <i>E. coli</i> es <20 %)
<b>Cuarta elección</b>	• Norfloxacin 400 mg/12 h durante 3 días • Ciprofloxacino 250 mg/12 h durante 3 días • Cefixima 400 mg durante 3 días

Fuente: Prigau (2017).

- **Intrínseca:** todas o la mayor parte de las cepas de una especie bacteriana son resistentes al efecto de un antibiótico.

En España, estudios recientes han demostrado una prevalencia media-alta (33 %) de *E. coli* resistente a **cotrimoxazol**, por lo que no debe utilizarse empíricamente y su uso debe reservarse a infecciones causadas por microorganismos con sensibilidad comprobada.

Por lo que respecta a las **fluoroquinolonas** (ciprofloxacino, norfloxacin, levofloxacin y ofloxacin), las cifras se mantienen alrededor del 25-30 %, aunque se han confirmado resistencias superiores al 50 % en las ITU relacionadas con los cuidados sanitarios, por lo que se hace necesario restringir su uso para los pacientes sin factores de riesgo de resistencia y cuando no se disponga de otras opciones para tratar la ITU baja.

Peores cifras presentan los **betalactámicos**, con tasas de resistencias que alcanzan el 60 % para ampicilina y amoxicilina; en el caso de amoxicilina-ácido clavulánico se sitúan en torno al 8-15 %, si bien produce un daño ecológico moderado-importante y, debido a su amplio espectro, se asocia a un daño colateral sobre la microbiota habitual en personas sanas, lo que con frecuencia predispone a candidiasis vaginal.

El panorama tampoco se presenta mejor con las **cefalosporinas**. Las de primera generación (como cefalexina) no se recomiendan como tratamiento empírico por las elevadas tasas de resistencia, y las de segunda generación no se aconsejan como primera línea para evitar un ulterior incremento en las tasas de resistencia.

Mención aparte merecen las cefalosporinas de tercera generación (como cefixima) en lo que respecta a la resis-

## Tabla 3. Mecanismos bioquímicos de resistencia

<b>Alteración de la permeabilidad</b>	La pared bacteriana constituye una dificultad para la entrada del antibiótico. Pueden producirse mutaciones que modifiquen dicha pared, dificultando la penetración del antimicrobiano
<b>Expulsión del antimicrobiano</b>	Los microorganismos contienen proteínas de expulsión que permiten extraer al medio externo los antibióticos que han penetrado en su interior. Si existe una hiperexpresión de estos mecanismos de expulsión, dará lugar al desarrollo de resistencias
<b>Inactivación y modificación enzimática</b>	Existen diferentes enzimas presentes en las bacterias que pueden alterar la estructura de los antibióticos, confiriéndoles resistencias a estos: hidrolasas, fosfotransferasas, adeniltransferasas y acetilasas
<b>Modificación de la diana de acción</b>	Se producen mutaciones en la síntesis de proteínas por alteraciones de precursores de la pared y por modificación de enzimas esenciales, destacando, por ejemplo, la resistencia a los betalactámicos por alteración de las proteínas implicadas en la síntesis del peptidoglucano

tencia bacteriana. Diversos estudios han encontrado una asociación entre el uso de diferentes agentes antimicrobianos en las 6 semanas anteriores al episodio y el tipo de microorganismo causal y su patrón de resistencia a los antibióticos. El empleo de cefalosporinas de tercera generación se ha identificado en un gran número de estudios como factor de riesgo para adquirir infección por microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas (BLEE) de espectro extendido, incluso un año antes del episodio. Las BLEE son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas. Debido a mutaciones en su centro activo (codificadas por los genes *blaSHV*, *blaTEM* y *blaCTX-M*), han extendido su efecto hidrolítico a las cefalosporinas de amplio espectro y a los monobactámicos. Las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias y en particular *K. pneumoniae* y *E. coli*, son resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, con la excepción de las carbapenemas y las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhi-

## La resistencia: cistitis

bidores de  $\beta$ -lactamasas. En los últimos años se ha evidenciado un aumento de infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli* productoras de BLEE. Por todo ello, este tratamiento, a pesar de mantener una tasa de resistencia baja (en torno al 10 %), debe reservarse para los casos graves.

Nos quedarían, basándonos en la alta sensibilidad de *E. coli* a ambos fármacos, **fosfomicina trometamol** y **nitrofurantoina** como tratamientos de primera línea. No obstante esta recomendación, en las nuevas restricciones de uso de nitrofurantoina la AEMPS recomienda utilizar este antibiótico exclusivamente en el tratamiento curativo de cistitis agudas, no como profilaxis, con una duración del tratamiento limitada a un máximo de 7 días y en mujeres a partir de los 3 meses de edad. Asimismo, su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/minuto, hecho que debe tenerse en cuenta en pacientes de edad avanzada por la posible alteración renal. Si además añadimos una pauta de dosificación relativamente incómoda de 50-100 mg (1-2 comprimidos) cada 8 horas durante 5-7 días, encontraremos la justificación de la escasa prescripción de nitrofurantoina con respecto a fosfomicina trometamol.

Por su parte, fosfomicina trometamol es un fármaco escasamente utilizado a escala global (España es de los países donde más se emplea), lo que da lugar a un menor riesgo de resistencias a este fármaco. En diferentes estudios nacionales, la tasa de resistencia a *E. coli* se sitúa alrededor del 2 %, muy inferior a la de otros antibióticos tradicionalmente utilizados en el tratamiento de las ITU comunitarias. El hecho de que el mecanismo de acción de fosfomicina sea único hace que no existan resistencias cruzadas con otros antibióticos, y es por ello que fosfomicina constituye una de las pocas opciones terapéuticas en infecciones por microorganismos multirresistentes.

### Fitoterapia

Partimos de un concepto claro: cuanto mayor es la toma de antibióticos, más resistencias se generan y el riesgo de que puedan aparecer resistencias cruzadas es más alto, por lo que parece lógico pensar que el aumento del uso de los antimicrobianos va a incrementar las resistencias a ellos. Ante este panorama, urge la ne-

cesidad de explorar y certificar otras alternativas terapéuticas. Es por ello que crece el interés por el uso de una fitoterapia científica y acreditada que amplíe el espectro terapéutico y retrase la diseminación de resistencias.

### Arándano rojo

De entre las numerosas especies que comprende el género *Vaccinium*, es concretamente *V. macrocarpon* Aiton, denominada comúnmente arándano americano, la que centra nuestro interés debido a su mayor concentración de proantocianidinas tipo A. Estas dificultan o impiden la adherencia de las fimbrias de *E. coli* al urotelio, disminuyendo de esta forma la frecuencia de infecciones en el tracto urinario.

Tras su consumo, se ha comprobado la aparición en orina de altas concentraciones de ácido hipúrico, derivado de precursores del arándano que, además de inhibir parcialmente la replicación de bacterias, disminuye el valor del pH de la orina, lo cual facilita la eliminación de las bacterias. Se aconseja su empleo de manera preventiva, después de finalizar el tratamiento antibiótico de la última infección urinaria para mantener un tracto urinario limpio. Por ello lo ideal es que sirva de apoyo a un tratamiento antibiótico convencional, siendo de especial interés en el caso de la familia de las nitrofurantoinas, que tiene muy escasos efectos sobre la microbiota, cuya participación es importante para la acción preventiva del arándano rojo.

Se considera seguro durante la gestación, lo que junto a una buena tolerancia contribuye a la extensión de su uso en la actualidad. Los productos a base de arándano rojo se deben tomar durante al menos 15 días consecutivos, siendo la posología recomendada de 72 a 240 mg/día de proantocianidinas durante un periodo de 6-12 meses.

### Gayuba

El principal constituyente de esta planta (*Arctostaphylos uva-ursi*) es el arbutósido. Ha demostrado excelentes beneficios a nivel del tracto urinario debido a su acción antiséptica. Constituye una importante fuente de taninos con propiedades antiinflamatorias y diuréticas, lo que favorece el aumento de volumen de la orina y contribuye de forma muy positiva a la eliminación de toxinas a través de ella. Además, gracias a esto tiene un efecto sinérgico con el arándano rojo. Debe tenerse en

---

«En España, estudios recientes han demostrado una prevalencia media-alta (33 %) de *E. coli* resistente a cotrimoxazol, por lo que no debe utilizarse empíricamente y su uso debe reservarse a infecciones causadas por microorganismos con sensibilidad comprobada»

## «Crece el interés por el uso de una fitoterapia científica y acreditada que amplíe el espectro terapéutico y retrase la diseminación de resistencias»

cuenta que no se ha establecido la seguridad durante el embarazo y la lactancia.

### D-manosa

Se trata de un azúcar presente en el metabolismo humano. Su mecanismo de acción es análogo al del arándano rojo, de manera que actúa evitando la adhesión de *E. coli* al urotelio. Diversos estudios sugieren que la manosa es beneficiosa en la prevención de la cistitis recurrente, pudiendo actuar de manera sinérgica con el arándano rojo. Se trata de un producto bien tolerado, con una incidencia mínima de efectos adversos (un pequeño porcentaje de pacientes experimenta diarrea).

### Probióticos

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo y forman parte del equilibrio ecosistema que nos conforma. La diversidad de las bacterias que habitan nuestro cuerpo varía según la zona en que se encuentren. El lugar donde menos tipos distintos de bacterias habitan es la vagina: allí la bacteria predominante es *Lactobacillus*.

El papel que desempeñan los probióticos a nivel de las ITU viene determinado por varios mecanismos de acción:

- Realizan una exclusión competitiva de los uropatógenos adhiriendo especies de *Lactobacillus* al urotelio.
- Producen situaciones tóxicas para los patógenos, como la disminución del pH vaginal mediada por el ácido láctico.
- Producen sustancias antimicrobianas, como bacteriocinas o surfactantes.
- Producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: quizá sea el factor crítico para que un probiótico pueda considerarse óptimo en el área vaginal.

Los estudios específicos disponibles señalan a *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* RC-14 y *L. crispatus* (CTV-05) como las bacterias que han mostrado efectividad en el control de infecciones recurrentes. Además, estudios *in vitro* han demostrado que las cepas *L. plantarum* CECT8675 y CECT8677 presentan una actividad bactericida significativa ante los principales uropatógenos (*E. coli*, *P. mirabilis*, *S. saprophyticus* y *K. pneumoniae*).

A pesar de estos sugerentes resultados, el papel que se atribuye a los probióticos en la prevención de las ITU debe estar respaldado en ensayos clínicos que demuestren su eficacia.

### Conclusiones

Solo nos acordamos de Santa Bárbara cuando truena: así se describe el hecho de no tomar en cuenta algo relevante hasta que sucede. El problema de la resistencia bacteriana (algo que ya predijo el mismo Fleming) en forma de infecciones incurables no es una preocupación para un futuro más o menos lejano; se trata de un problema actual que puede dificultar cualquier intervención quirúrgica y que en España ya provoca más muertes que los accidentes de tráfico. ●

### Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nitrofurantoina (furantoina®); nuevas restricciones de uso. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Julio, 2016. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh\\_fv\\_16-nitrofurantoina/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_16-nitrofurantoina/)
- Álvarez A, Espada I, Martín L, Molero JM. Uso responsable de antibióticos. En: Hernández MA, Fernández del Pozo MB (Coords.). Programa MEDyFAR. Consulta entre Medicina de Familia y Farmacia Comunitaria. Madrid: IMC; 2021.
- Beltrán D. Utilidad de los probióticos en patologías de la mujer. En: Utilidad de los probióticos en el mantenimiento de la salud. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021.
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arsian 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(5): 682-690.
- Brenes Bermúdez FJ, Medina Pedraza VJ, Alonso Osorio MJ. Guía práctica sobre el uso de extracto de arándanos y probióticos en infecciones del tracto urinario. Barcelona: Ediciones Mayo; 2022.
- Calatayud GÁ, Lardiés AMM. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC y SEPyP (febrero de 2018). Disponible en: [https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA\\_PROBIOTICOS%20WEB.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA_PROBIOTICOS%20WEB.pdf)
- Fernández Moriano C. Meropenem/vaborbactam (Vaborem®) en infecciones bacterianas complicadas. *Panorama actual Med*. 2021; 45(448): 1186-1196.
- Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose poder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women; a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014; 32(1): 79-84.
- Pérez-Ruiz M, Pulido-Cid JR, Luque-Ortega JM, Valpuesta A, Cuervo JL. Assisted assembly of bacteriophage T7 core components for genome translocation across the bacterial envelope. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI: 10.1073/pnas.2026719118.
- Prigau C, Palou J, Millán F, Brenes FJ, Costa J. Cistitis no complicada en la mujer. Guía de práctica clínica. Madrid: Asociación Española de Urología. Actualización, 2017.
- Replado F. Infección urinaria y uso de complementos alimenticios. *El Farmacéutico*. 2020; 589: 22-26.
- Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol*. 2002; 20(5): 285-293.