

Infecciones urinarias recurrentes

Carlos Pigrau-Serrallach

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona. España.

Las infecciones urinarias recurrentes (IUR) son un problema clínico frecuente, especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, en embarazadas, en pacientes posmenopáusicas y en pacientes con patología urológica subyacente.

En este capítulo se revisan las IUR basándose en su clasificación: recidivas, que suelen ser tempranas (< 1 mes), están causadas por el mismo microorganismo y se asocian con patología urológica subyacente, y reinfecciones, que suelen ser más tardías y causadas por distintos microorganismos (o el mismo que permanecería acantonado en el recto o en las células uroepiteliales).

Se revisa la patogenia de las IUR y se estudian los factores de riesgo asociados a las IUR en mujeres premenopáusicas (generalmente relacionadas con la actividad sexual), en mujeres posmenopáusicas (en las que destaca el papel que desempeña el déficit estrogénico sobre la flora de *Lactobacillus vaginal*) y en las embarazadas.

Asimismo se realiza una amplia revisión de las distintas estrategias terapéuticas para la prevención de las IUR: autotratamiento de la cistitis, profilaxis antibiótica continua, profilaxis antibiótica poscoital, estrógenos tópicos vaginales, *Lactobacillus*, arándanos, administración intravesical de cepas avirulentas de *Escherichia coli* y vacunas, entre otros.

Se incluyen varios algoritmos diagnóstico-terapéuticos basados en el tipo de infección urinaria (recidiva-reinfección), en el colectivo de pacientes implicados (mujeres jóvenes, posmenopáusicas, embarazadas) y número de episodios de IUR.

Palabras clave: Infecciones urinarias recurrentes. Profilaxis antibiótica en las infecciones urinarias recurrentes. Arándanos e infección urinaria. *Lactobacillus* intravaginal. Infecciones urinarias recurrentes en mujeres jóvenes sexualmente activas y posmenopáusicas. Profilaxis antibiótica poscoital.

Recurrent urinary tract infections

Recurrent urinary tract infections (RUTI) are a frequent clinical problem in sexually active young women, pregnant

Correspondencia: Dr. C. Pigrau-Serrallach.
Aribau 162, 2º L. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: cpigrau@vhebron.net

or postmenopausal women and in patients with underlying urological abnormalities.

The present chapter reviews RUTI based on their classification: relapses, which usually occur early (< 1 month), are caused by the same microorganism and are associated with underlying urological abnormalities, and reinfections, which usually occur later and are caused by a new distinct microorganism (or by the same microorganism usually located in the rectum or uroepithelial cells).

The pathogenesis of RUTI is reviewed and the risk factors associated with RUTI in premenopausal women (usually related to sexual activity), postmenopausal women (in whom estrogen deficiency has a significant effect on the vaginal *Lactobacillus* flora), and in pregnant women are discussed.

Likewise, an extensive review of the distinct therapeutic strategies to prevent RUTI is provided: self-treatment of cystitis, continuous antibiotic prophylaxis, postcoital antibiotic prophylaxis, topical vaginal estrogens, *Lactobacillus*, cranberry juice, intravesical administration of non-virulent *E. coli* strains and vaccines, among others. Several diagnostic-therapeutic algorithms are included. These algorithms are based on the type of urinary infection (relapse-reinfection), on the type of patient (young, postmenopausal, or pregnant women) and on the number of episodes of RUTI.

Key words: Recurrent urinary tract infections. Antibiotic prophylaxis in recurrent urinary infections. Cranberries and urinary infection. Intravaginal lactobacillus. Recurrent urinary infections in young. Sexually active women and postmenopausal women. Prophylaxis. Postcoital antibiotics.

Introducción

Las infecciones urinarias recurrentes (IUR), definidas generalmente en la bibliografía como 3 episodios de IU en los últimos 12 meses o 2 episodios en los últimos 6 meses, constituyen un problema clínico común especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, en embarazadas, en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con patología urológica subyacente¹⁻⁴⁹. No sólo suponen un malestar importante en las mujeres que las padecen, sino que tienen una gran repercusión económica por los costes sanitarios que representa la asistencia sanitaria

ambulatoria, las pruebas de diagnóstico y las prescripciones.

La clasificación de las IUR en recidivas y reinfecciones es fundamental para determinar la actitud diagnóstico-terapéutica de las mismas.

Las recidivas representan el 20% de las recurrencias, se presentan generalmente en las primeras 2 semanas tras la aparente curación de la infección urinaria (IU) y son debidas a la persistencia de la cepa original en el foco de la infección^{34,49}.

Las recidivas pueden ser debidas al acantonamiento del microorganismo en un lugar inaccesible al antibiótico (pacientes con patología urológica subyacente –litiasis renal– o prostatitis crónica), o ser causadas por un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto (situación observada en ancianos o pacientes con síndrome cistítico de más de 7 días de evolución que han sido tratados durante 3 días); en realidad se trata de pielonefritis poco sintomáticas³⁴. Esta complicación también debe descartarse en pacientes afectados de una pielonefritis tratada adecuadamente según antibiograma durante 2 semanas y que recidivan debido a la existencia de una pielonefritis focal o bien un absceso renal subyacente, demostrados por ecografía o tomografía computarizada.

Algunos pacientes presentan recidivas sin causa aparente, es decir, después de haber realizado un tratamiento antibiótico correcto durante un tiempo adecuado y a pesar de tener un estudio urológico normal. En esta situación se aconseja administrar tratamiento antibiótico según antibiograma durante 4-6 semanas (fig. 1)³⁴. Es posible que algunos de estos pacientes en los que se aconsejaba un tratamiento prolongado, basado en un estudio del año 1966 (período anterior a la tomografía computarizada), estuvieran afectados de una pielonefritis focal, situación que en la actualidad se trata durante 3 semanas.

Si la infección recidiva con un tratamiento antibiótico de 6 semanas y es un niño/a de menos de 5 años, una embarazada o una paciente con anomalía urológica no corregible con riesgo de lesión renal o con IU sintomáticas de repetición, se aconseja profilaxis durante 6-12 meses con dosis bajas de antibióticos, tales como: 1/2 comprimido de cotrimoxazol al día (es decir, 40 mg de trimetoprim/200 mg de sulfametoxazol), 100 mg de trimetoprim, dosis bajas de quinolonas (p. ej., ofloxacino, 200 mg/día; ciprofloxacino, 250 mg/día), cefalexina (250 mg/día) o bien 50 mg de nitrofurantoina (si es posible hay que evitarla por el riesgo de efectos adversos, que, aunque raramente graves, pueden llegar a producir toxicidad pulmonar).

La profilaxis se administra por la noche y se inicia una vez tratada la última IU con el antibiótico, dosis y tiempo adecuados.

Las reinfecciones representan el 80% de las IUR y son nuevas IU causadas por cepas diferentes³⁷. Sin embargo, estudios recientes en mujeres jóvenes sexualmente activas han demostrado que pueden estar causadas por la misma cepa, cuyo reservorio sería el tracto digestivo⁴⁵, o bien las propias células uroepiteliales donde crearían biopelículas o *pods*, como se comenta en el capítulo de la patogenia⁵¹. Las reinfecciones suelen producirse más tarde que las recidivas (en general, más de 2 semanas tras la IU inicial).

También se considera como reinfección cuando entre las 2 IUR se documenta un urocultivo estéril. En la figura 2 se muestran los principales factores involucrados en las IUR.

Las reinfecciones se observan fundamentalmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, mujeres posmenopáusicas y pacientes con patología urológica subyacente. La patología urológica asociada con mayor frecuencia a reinfecciones urinarias es la presencia de incontinencia urinaria, cistocele y/o residuo posmictorial.

Infecciones urinarias recurrentes en mujeres premenopáusicas

Aproximadamente el 25% de las mujeres jóvenes sexualmente activas presentan reinfecciones tras un episodio inicial de cistitis^{45-49,52}. En los últimos años se han estudiado exhaustivamente en este colectivo de pacientes los principales factores predisponentes de las IUR y las terapias para su prevención.

Patogenia

La mayoría de las IUR en mujeres jóvenes no tienen relación con una patología urológica anatómica o funcional subyacente, y las IUR son debidas a una compleja interrelación entre la cepa infectante y las células epiteliales^{45,48} (fig. 2).

Factores de riesgo

Los factores predisponentes de IUR dependientes de la bacteria (adhesinas, fimbrias tipo I, fimbrias P) se tratan extensamente en el capítulo sobre la patogenia.

Es conocido desde hace años que las mujeres con IUR tienen una mayor colonización vaginal y periuretral con uropatógenos que las pacientes sin IUR^{29,30,36,53,54}. En las IUR se han involucrado factores genéticos, biológicos y conductuales^{16,36,45-50}.

En un estudio multivariado, el principal factor predisponente fue el número de relaciones sexuales. En mujeres con relaciones diarias el riesgo de IUR era 9 veces superior^{14,16,32}. En nuestra experiencia, en las pacientes con más de 3 IUR al año la frecuencia sexual oscila entre 3 y 7 veces por semana. En otro estudio reciente, en el que se analizaron 229 casos y 253 controles, los resultados del análisis multivariado mostraron como factores de riesgo el haber mantenido una relación sexual durante el último mes, el uso de espermicidas durante 12 meses (que disminuirían la concentración vaginal de *Lactobacillus*) y el cambio de pareja sexual durante el año anterior³². Otros factores de riesgo fueron la edad en la que se había padecido el primer episodio de IU (< 15 años) y antecedentes de IUR en la madre^{16,32,55,56}. También la administración reciente de antibióticos, que alterarían la flora vaginal y facilitarían la colonización vaginal por uropatógenos⁵⁷, así como la utilización de condones impregnados con espermicidas, se han asociado con un mayor riesgo de IUR^{58,59}.

Las pacientes con IUR son más susceptibles a la colonización vaginal por uropatógenos, lo cual está condicionado en parte por factores genéticos^{19,30,31}. Se ha demostrado que las células uroepiteliales de las pacientes no secretoras para el grupo ABO tienen una mayor susceptibilidad para la adherencia por uropatógenos,

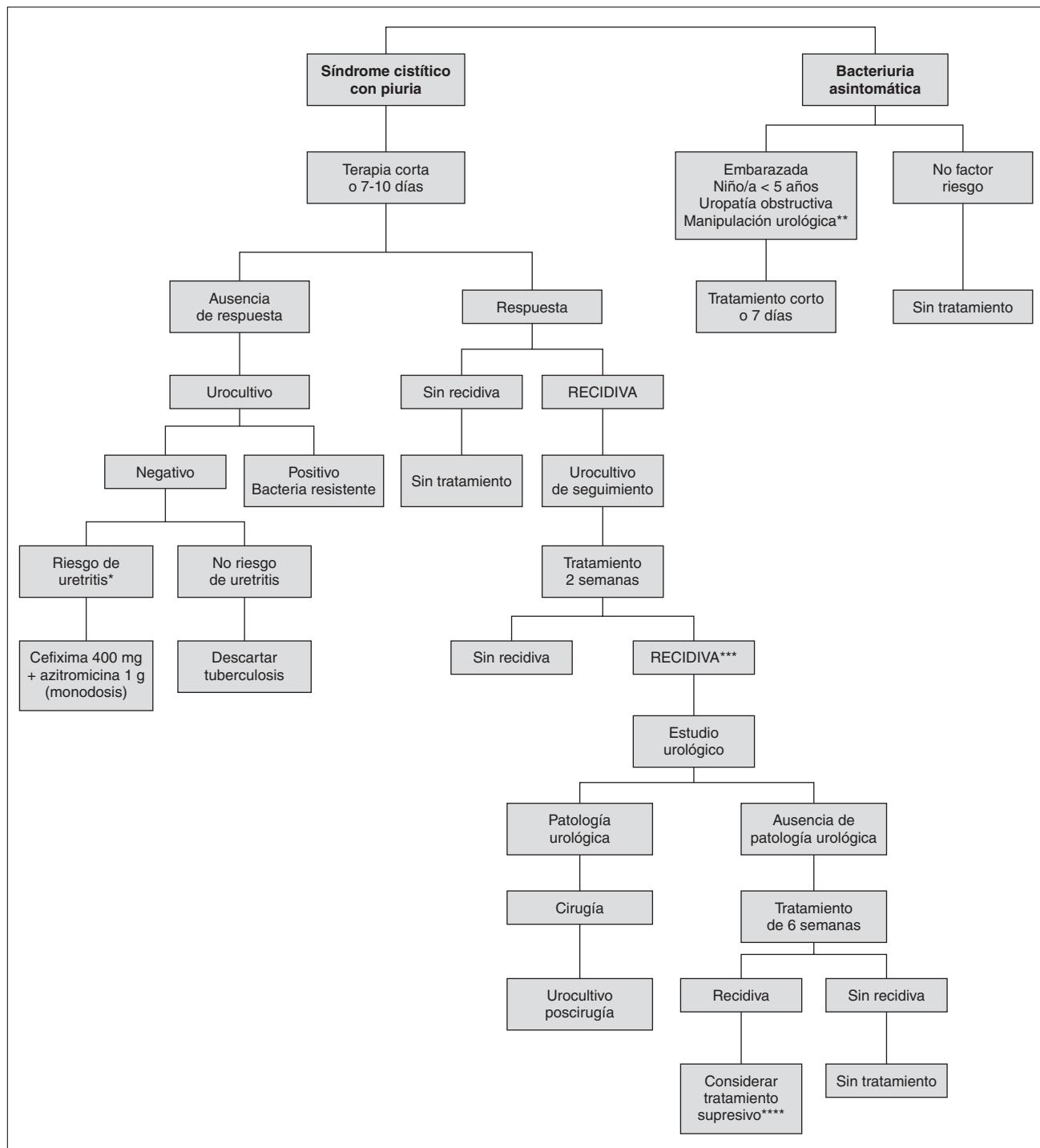


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del síndrome cistítico, bacteriuria asintomática y de las recidivas. *Promiscuidad sexual, enfermedades de transmisión sexual en pareja, cambio reciente de pareja. **Terapia corta para iniciar antes de la manipulación; no es imprescindible el urocultivo periódico de seguimiento; en niños hay que descartar la existencia de reflujo vescicouretral. ***En el varón joven o de mediana edad hay que descartar la prostatitis crónica. ****En adultos sin embarazo, uropatía obstructiva o síntomas urinarios no se aconseja profilaxis.

debido a que expresan dos glucoesfingolípidos en la membrana celular con mayor avidez para los receptores de los *Escherichia coli* uropatógenos²¹, y un riesgo superior a presentar IUR^{33,60}. Las mujeres con IUR tienen una probabilidad 4 veces superior de ser no secretoras. Por

otro lado, la expresión del fenotipo P_1 se ha asociado con pielonefritis recurrente^{61,62}.

Se ha sugerido que alteraciones en el CXCR1, el receptor para la interleucina 8, podrían predisponer a las infecciones del tracto urinario al haberse demostrado que en el ratón la ausencia del mismo predispone a IU

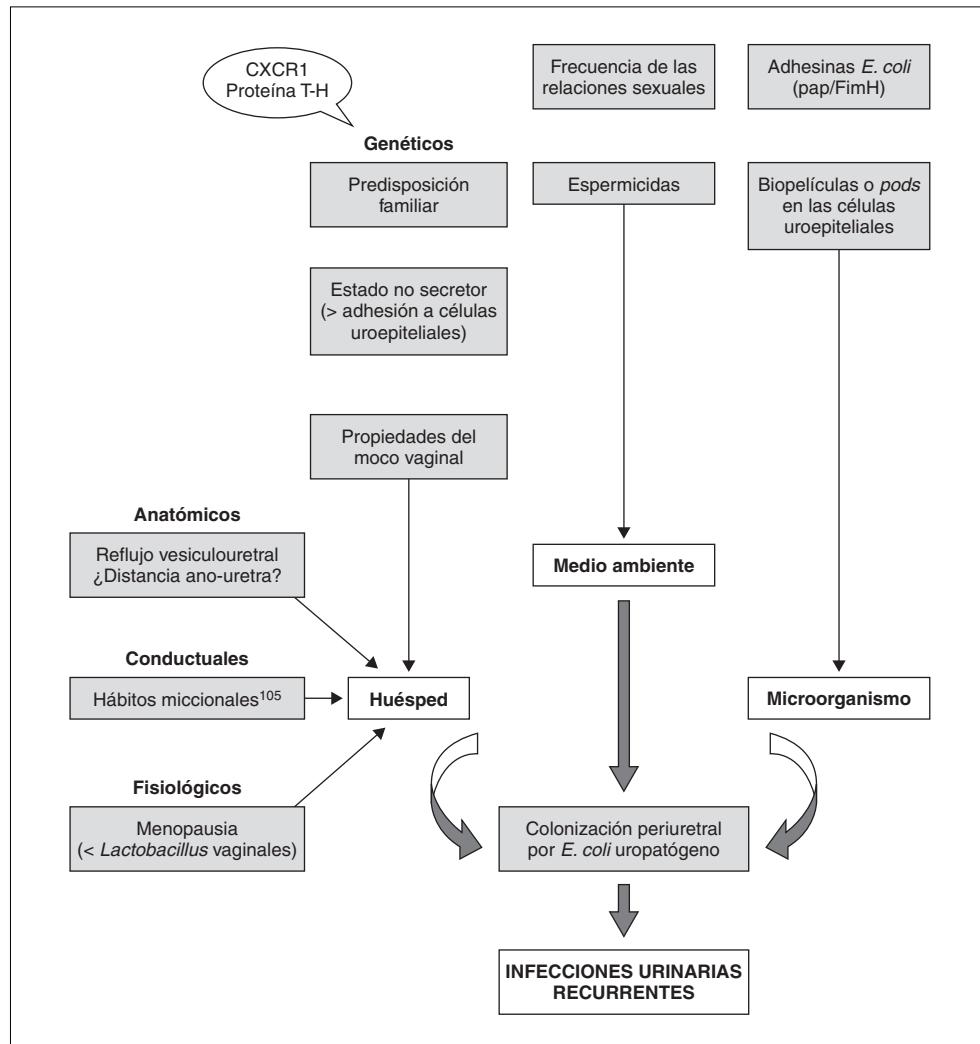


Figura 2. Fisiopatología de las infecciones urinarias recurrentes. T-H: Tamm-Horsfall.

bacteriémicas y que en algunos niños con pielonefritis recurrente un defecto en el mismo justificaría las recurrencias⁶³.

Otros factores, como el déficit de inmunoglobulina A secretora o la concentración urinaria de proteína de Tamm-Horsfall, no parecen predisponer a la IUR^{64,65}. Sin embargo, en el curso de una cistitis puede perderse la acción protectora (antiadherente) de la proteína de Tamm-Horsfall, lo cual podría explicar parcialmente el hecho de que en algunas mujeres los episodios de IUR se presentan en acumulaciones (episodios repetidos de cistitis recurrente seguidos de intervalos libres).

Estos factores genéticos explicarían la predisposición familiar en esta enfermedad. La predisposición genética vendría apoyada por el hecho de que las niñas con IU durante la infancia tienen más riesgo de presentar bacteriuria e IU sintomática en la edad adulta, incluso en ausencia de anomalía urológica subyacente^{66,67}.

Aunque habitualmente se aconseja que las pacientes con IUR orinen a menudo y que realicen una micción poscoital para prevenir las recurrencias, en nuestra experiencia prácticamente todas las pacientes con más de 3 IUR anuales realizan micciones frecuentes y poscoitales y, a pesar de ello, siguen presentando IU. En

un estudio reciente no se ha demostrado que exista relación entre las IUR y la práctica de micción pre y/o poscoital, el número diario de micciones, los hábitos de limpieza corporal tras la defecación, la utilización de duchas vaginales, bañera, el empleo de medias tipo pantys o ropa ceñida tipo leotardos, ni tampoco con el índice de masa corporal³².

Los factores anatómicos quizás pueden desempeñar un papel en algunas mujeres con IUR. En un único estudio sobre 213 mujeres (100 con historia de IU recurrente y 113 controles) se observó que las pacientes con IUR tenían una distancia inferior entre la uretra y el ano. Sin embargo, no se hallaron diferencias en el tamaño de la uretra, la presencia de residuo posmictorial ni los patrones de flujo urinario¹⁵.

Estrategias terapéuticas de las IU recurrentes en las mujeres premenopáusicas

Las mujeres jóvenes sexualmente activas que padecen IUR excepcionalmente tienen anomalías del tracto genitourinario. Por dicho motivo, si no existe una historia sugestiva (antecedentes de cólico nefrítico, hematuria persistente tras la curación de la cistitis, sospecha de vejiga neurógena), no se aconseja realizar exploraciones

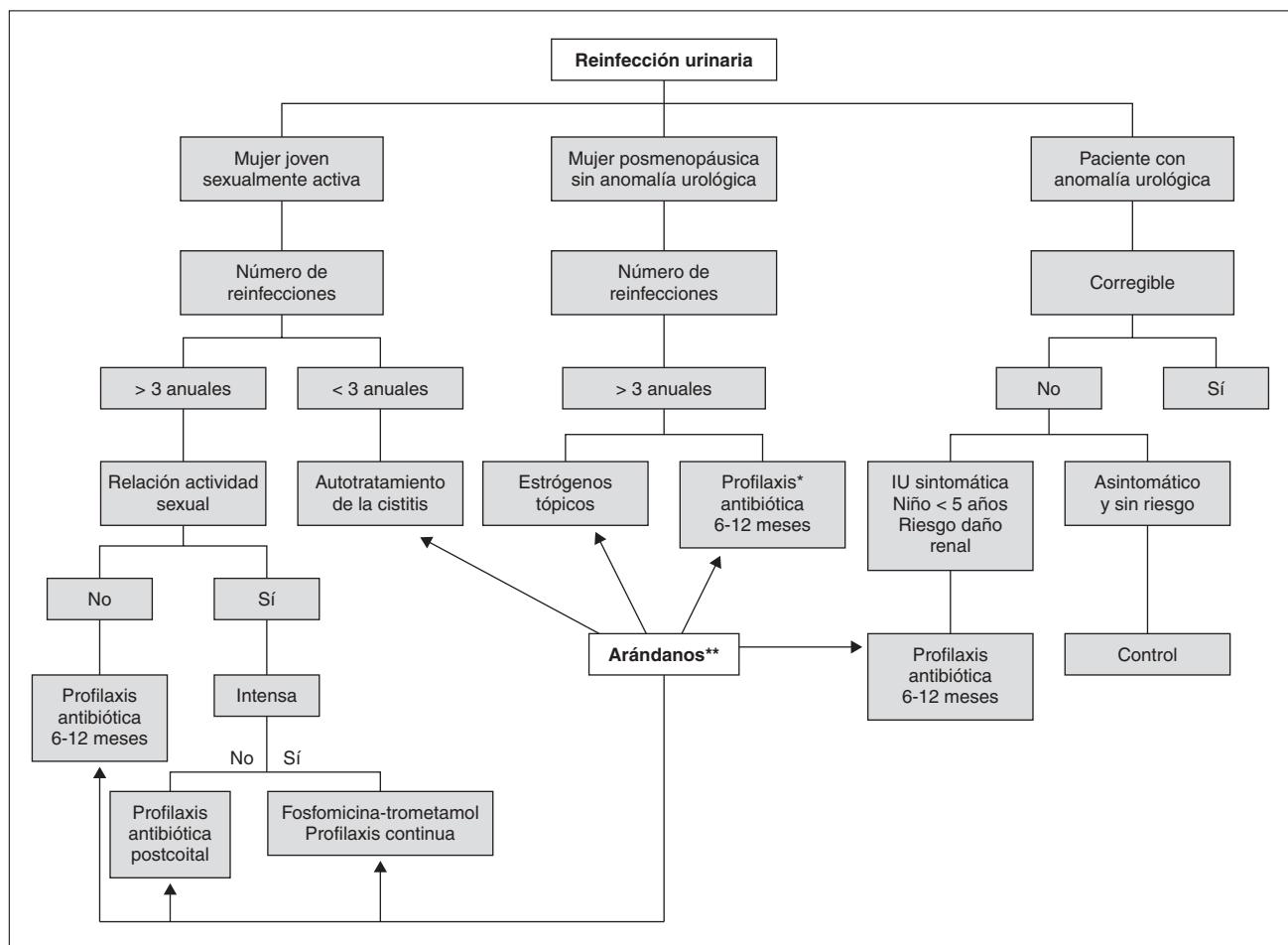


Figura 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las infecciones urinarias recurrentes por reinfección. IU: infección urinaria. *Profilaxis antibiótica a dosis bajas: cotrimoxazol 1/2 comprimido/día (40/200 mg); quinolonas (ciprofloxacino, 100 mg/día; ofloxacino, 200 mg/día; norfloxacino, 200 mg/día); nitrofurantoína (50-100 mg/día); cefalexina (250 mg/día); fosfomicina-trometamol (3 g cada 7-10 días). **Arándanos: alternativa a los antibióticos, estrógenos en pacientes reacias a tomarlos o si fracasa la profilaxis anterior.

radiourológicas en las cistitis, y sólo tras 2 episodios de pielonefritis^{68,69}.

A pesar de no existir evidencia de su eficacia^{32,70}, y de fracasar en nuestra experiencia en muchas pacientes, por su simplicidad se aconseja la adquisición del hábito de orinar con frecuencia y realizar una micción poscoital⁶⁸. Si la paciente utiliza cremas espermicidas, sobre todo conjuntamente con la aplicación de un diafragma, se le aconsejará un cambio de método anticonceptivo¹⁷.

Si persisten las IU de repetición después de aplicar las medidas anteriores, se considerará alguna de las 3 siguientes estrategias terapéuticas^{17,45-47}: profilaxis antibiótica continua, profilaxis antibiótica poscoital y autotratamiento de las cistitis. La elección de una u otra pauta dependerá del número de IUR y del malestar que experimente la paciente en los episodios de cistitis, de su relación con la actividad sexual y de las preferencias de la mujer (en especial en pacientes reacias a tomar tratamiento antibiótico). En la figura 3 se muestra un algoritmo de actuación de las IUR por reinfección.

En general, si las IUR son poco frecuentes (menos de 3 al año), cada episodio de cistitis se tratará aisladamente (autotratamiento). Si las IU recurren más de 3 veces al

año se aconsejará profilaxis antibiótica con dosis bajas de antibióticos. Si las IUR se relacionan con la actividad sexual, se aconsejará profilaxis poscoital^{10,17,45,47}.

Antes de iniciar un tratamiento profiláctico debe haberse erradicado de la última IU (urocultivo negativo practicado a la 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento). La elección del antibiótico profiláctico se efectuará basándose en la historia previa de alergias y en los patrones de sensibilidad de las IU previas.

Profilaxis antibiótica continua

La profilaxis continua, realizada característicamente mediante la administración de una dosis nocturna de antibióticos, suele indicarse en pacientes con IUR frecuentes que no tengan clara relación con la actividad sexual. En nuestra experiencia, dado que a menudo la actividad sexual suele ser intensa, también la utilizamos en estos casos.

Numerosos estudios aleatorizados y comparativos con placebo han demostrado que la profilaxis continua con dosis bajas de antibióticos reduce un 85-95% las IUR (desde 2-3 episodios por paciente y año a 0,1-0,2 episodios por paciente y año)^{4,17,45-47}. Se ha sugerido que su acción

profiláctica se produce mediante 3 mecanismos: disminuyendo la concentración de *Enterobacteriaceae* uropatógenas del reservorio fecal, como se ha observado tras la administración de fluorquinolonas o cotrimoxazol^{71,72}; esterilizando la orina intermitentemente, como se ha sugerido con la utilización de nitrofurantoína^{71,73}, o bien porque las concentraciones subinhibitorias del antimicrobiano inhibirían la adhesión bacteriana a las células de la mucosa vesical^{71,74}, efecto también demostrado recientemente con la fosfomicina⁷⁵.

Los antibióticos más utilizados en la profilaxis de las IUR han sido el cotrimoxazol (40 mg de trimetoprim/200 mg de sulfametoxazol/día) y dosis bajas de quinolonas (p. ej., ofloxacino, 200 mg/día; ciprofloxacino, 250 mg/día, o norfloxacino, 200 mg/día)^{1,2,35,43,73}. También puede emplearse trimetoprim, a dosis de 100 mg/día; cefalexina, a dosis de 250 mg/día; otras cefalosporinas de primera generación (cefadroxilo, cefradina), o bien 50-100 mg de nitrofurantoína, que debe utilizarse con cautela, por el riesgo de aparición de efectos adversos³⁴. Sin embargo, en un metaanálisis que incluyó a 219 mujeres con IUR, la nitrofurantoína, en una dosis diaria nocturna de 50 mg, se consideró como una alternativa apropiada y con un buen perfil de tolerabilidad en esta indicación².

En un estudio reciente, aleatorizado y comparativo con placebo (144 pacientes), en mujeres con IUR, la administración de fosfomicina-trometamol a dosis de 3 g cada 10 días (158 pacientes) mostró una reducción en las IUR desde 2,97 a 0,14 episodios/paciente y año ($p < 0,001$); además, la fosfomicina-trometamol fue más eficaz que el placebo para evitar IUR a los 6 meses de haber suspendido la profilaxis antibiótica⁷⁶.

Las tasas de efectos adversos observadas con los diferentes antibióticos oscilan entre el 7 y el 40% para las pautas que contienen trimetoprim, el 7 y el 21% para las fluorquinolonas, el 0 y el 40% para la nitrofurantoína⁴⁶, y sólo 1 de 302 casos en el estudio con fosfomicina-trometamol⁷⁷.

En una revisión reciente publicada en la Cochrane⁷⁷ en la que se abordaban 6 estudios comparativos entre 2 antibióticos y que incluían un total de 517 pacientes no se detectaron diferencias entre un antibiótico y otro^{1,78-82}. Como no disponemos de ningún estudio comparativo entre los distintos antibióticos que tenga suficiente potencia estadística, no podemos recomendar un régimen profiláctico determinado. Sin embargo, la comodidad y la buena aceptación por parte de las pacientes de la utilización de fosfomicina-trometamol, administrada cada 10 días, tanto en el estudio referido anteriormente, como en el trabajo multicéntrico en el que hemos participado (pendiente de análisis de resultados), sugieren que ésta será una opción atractiva en el futuro.

La mayoría de los autores aconsejan la administración de la profilaxis antibiótica por la noche durante un mínimo de 6 meses, basándose en que las IUR suelen producirse en acumulaciones (episodios repetitivos de IUR a intervalos cortos seguidos de períodos prolongados libres de IU)³⁷. Si las IU recurren una vez cesada la profilaxis, situación que sucede en el 60% de las pacientes^{71,73}, se aconseja una terapia prolongada durante 1-2 años o, incluso, durante un período más prolongado^{13,73}. La administración de bajas dosis de cotrimoxazol u otros agentes durante períodos de incluso 5 años ha demostrado

ser efectiva y bien tolerada^{45,83}. La emergencia de bacterias resistentes al régimen antibiótico profiláctico administrado es un hecho infrecuente, aunque puede ser problemático. La monitorización de la flora rectal o vaginal para detectar la presencia de microorganismos resistentes no predice el desarrollo de recurrencias⁷¹.

Profilaxis antibiótica poscoital

La profilaxis poscoital es una estrategia terapéutica útil en las pacientes en que las infecciones urinarias se relacionan con la actividad sexual. Generalmente suele comportar la utilización de menores dosis de antibióticos.

En un estudio controlado con placebo, la administración poscoital de cotrimoxazol (40 mg de trimetoprim/200 mg de sulfametoxazol) redujo las infecciones del 3,6 al 0,3 por paciente y año³⁹. Otros estudios, no controlados, han demostrado que la administración poscoital de fluorquinolonas^{26,45,84,85} (cinoxacino, 250 mg; ciprofloxacino, 125 mg; norfloxacino, 200 g; ofloxacino, 100 mg), cefalexina a dosis de 250 mg⁸⁶ o nitrofurantoína a dosis de 50-100 mg⁴⁵ reduce las tasas de reinfección en porcentajes similares. La eficacia de la profilaxis poscoital es similar a la de la profilaxis continua. En mujeres con una actividad sexual intensa probablemente sea más cómoda la profilaxis continua, en especial la administración de fosfomicina-trometamol cada 10 días.

Autotratamiento de la cistitis

En las mujeres con pocas IU anuales (< 3 al año) y en las pacientes que prefieren reducir la toma de antibióticos puede utilizarse el autotratamiento. Tres estudios han demostrado que, en pacientes con un nivel intelectual suficiente, el autodiagnóstico de la cistitis se estableció correctamente en aproximadamente el 90% de los casos^{31,43,87}. Las tasas de curación clínica y microbiológica, utilizando cotrimoxazol o quinolonas (ofloxacino, levofloxacino), fueron superiores al 90%. Sólo el 6% de las mujeres precisó posteriormente realizar una pauta de profilaxis antibiótica continua⁸⁷. En nuestra experiencia, la utilización de fosfomicina-trometamol también ha resultado eficaz.

Aunque con esta estrategia terapéutica las pacientes tienen más IU sintomáticas que las pacientes que utilizan profilaxis antibiótica continua o poscoital, la autoadministración de antimicrobianos eficaces frente a la cistitis reduce rápidamente los síntomas. Esta estrategia debe aplicarse sólo en mujeres con IUR documentadas previamente, en pacientes motivadas, con una buena relación médico-paciente y con un nivel intelectual suficiente para poder establecer el diagnóstico de cistitis y comprender las instrucciones médicas. Si los síntomas no se resuelven en 48 h, la paciente debe contactar con un facultativo. Esta estrategia no es aconsejable en pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedades de transmisión sexual, ya que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento de las mismas.

En la mujer con cistitis no complicada de origen extrahospitalario no es necesario realizar un urocultivo, excepto en caso de recidiva. Se inicia tratamiento antibiótico empírico según los estudios de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en el área geográfica. En nuestro medio, dados los elevados niveles de resistencia a la amoxicilina (alrededor del 50%), al

cotrimoxazol (aproximadamente el 40%), al ácido pipemídico (superior al 30%) y a las cefalosporinas de primera generación, no se aconseja su empleo como tratamiento empírico. En el tratamiento de la cistitis existen varias opciones terapéuticas:

– Betalactámico con inhibidor de las betalactamasas: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam (mayores tasas de recidiva que con cotrimoxazol o quinolonas⁶⁸).

– Cefalosporinas de segunda-tercera generación. Alternativa válida, aunque el precio es elevado.

– Fluorquinolonas. En nuestro medio, las tasas de resistencias de *E. coli* (y otras enterobacteriáceas) son del 20-25%; sin embargo, en la cistitis no complicada las tasas y los fracasos clínicos son inferiores (5-10%), probablemente debido a la elevada concentración del fármaco en la orina, por lo que aún pueden utilizarse como tratamiento empírico.

– Fosfomicina-trometamol: constituye una de las pautas de elección en nuestro medio, tanto por su comodidad de administración (con una monodosis de 3 g se consiguen valores urinarios por encima de la concentración mínima inhibitoria [CMI] durante 48-72 h), como por las bajas tasas de resistencia (inferiores al 5%) y precio^{25,90}.

Con respecto a la duración de la terapia de la cistitis, los estudios de revisión muestran diferentes grados de erradicación bacteriológica:

– Las pautas de 3 días con fluorquinolonas o cotrimoxazol tienen una eficacia similar a la pauta convencional de 7 días.

– En un metaanálisis, la eficacia de 3 días con betalactámicos fue inferior a 3 días de cotrimoxazol o quinolonas (82% frente al 95 y al 93%, respectivamente)^{88,89}.

– En el mismo metaanálisis, la eficacia de las pautas de 5 días con betalactámicos fue superior a las pautas de 3 días con los mismos fármacos (88% frente al 82%)^{88,89}.

– La monodosis fue inferior a la terapia de 3 días con el empleo de betalactámicos (66% frente al 82%), cotrimoxazol (89% frente al 95%), fluorquinolonas (81% frente al 93%) o con aminoglucósidos. La eficacia de 3 días de nitrofurantoína es inferior a la de 7 días^{88,89}.

– En niñas/os menores de 5 años, en embarazadas, en diabéticas, en la insuficiencia renal, en inmunodepresión, en caso de IU previa en el último mes, en clínica de más de una semana de evolución (mayor riesgo de pielonefritis), en la utilización de diafragmas o cremas espermicas, en IU por *Proteus* spp., en anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria y en pacientes > 65 años, se aconseja prolongar el tratamiento durante 7-10 días, dado el elevado porcentaje de recidivas que se presentan con las pautas más cortas. En estas situaciones se aconseja realizar un urocultivo de control postratamiento (1-2 semanas después).

En la mujer con cistitis no complicada de origen extrahospitalario no es necesario realizar un urocultivo de control, a no ser que la IU sea una recidiva precoz (primer mes).

En cuanto a la alteración de la flora fecal, hay que destacar que de entre las alternativas descritas anteriormente, la nitrofurantoína, el cotrimoxazol, las fluorquinolonas y la fosfomicina producen escasas modificaciones de la flora fecal normal. Por el contrario, los tratamientos que incluyen a betalactámicos se relacionan con una incidencia superior de efectos adversos, porque alteran drásticamente la flora vaginal y fecal⁴⁰.

Infección urinaria recurrente en la mujer posmenopáusica

Las IUR son relativamente frecuentes en las mujeres posmenopáusicas; entre el 15-20% de las mujeres mayores de 60 años presentarán una recurrencia⁴⁷, y este porcentaje es superior en pacientes institucionalizadas⁹¹.

Patogenia

En un estudio controlado se observó que los factores anatómicos o funcionales que afectaban el vaciado de la vejiga urinaria eran los que más se asociaban a IUR²⁸. En este trabajo, los factores asociados a IUR fueron la incontinencia urinaria (41% frente al 9%; odds ratio [OR] = 5,79), presencia de cistocele (19% frente al 0%), presencia de residuo posmictorial (28% frente al 2%), historia previa de IU antes de la menopausia (OR = 4,85%), estado no secretor para el grupo sanguíneo ABO (OR = 2,9) y cirugía ginecológica previa²⁸.

En ancianas, la residencia en instituciones geriátricas, el sondaje urinario y la exposición a antimicrobianos son otros factores relacionados con IU recurrentes³⁸.

En posmenopáusicas no se había estudiado el papel de los hábitos sexuales, ni si los factores de virulencia de los uropatógenos tenían relación con las IUR. En un estudio reciente, que incluyó a 899 pacientes sanas > 55 años con IU y a 911 controles, se observó que las pacientes con IU eran con mayor frecuencia sexualmente activas (OR = 1,42), diabéticas (OR = 2,78), tenían antecedentes de IU (OR = 4,2) o incontinencia (OR = 1,36). El tratamiento hormonal sustitutivo por vía oral no redujo el riesgo de IU⁹².

En mujeres posmenopáusicas con IUR no relacionadas con patología urológica, se ha sugerido que las IU estarían relacionadas con valores bajos de estrógenos vaginales, lo que condicionaría un descenso en la concentración vaginal de glucógeno y secundariamente de *Lactobacillus* spp. y que produciría un aumento del pH vaginal, lo cual favorecería la colonización vaginal por *Enterobacteriaceae*^{38,47}.

Estrategias terapéuticas en pacientes menopáusicas con IU recurrentes

En pacientes menopáusicas con IUR secundarias a una patología urológica (incontinencia urinaria, cistocele, residuo urinario, etc.), los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a corregirla. Si ésta no puede corregirse y las IUR son sintomáticas, estará indicada la profilaxis con dosis bajas de antibióticos durante 6-12 meses, administrados preferentemente por la noche, como se ha comentado anteriormente (figura 3).

La administración de estrógenos por vía oral no reduce el número de IU ni previene las IUR^{47,93-95}. Sin embargo,

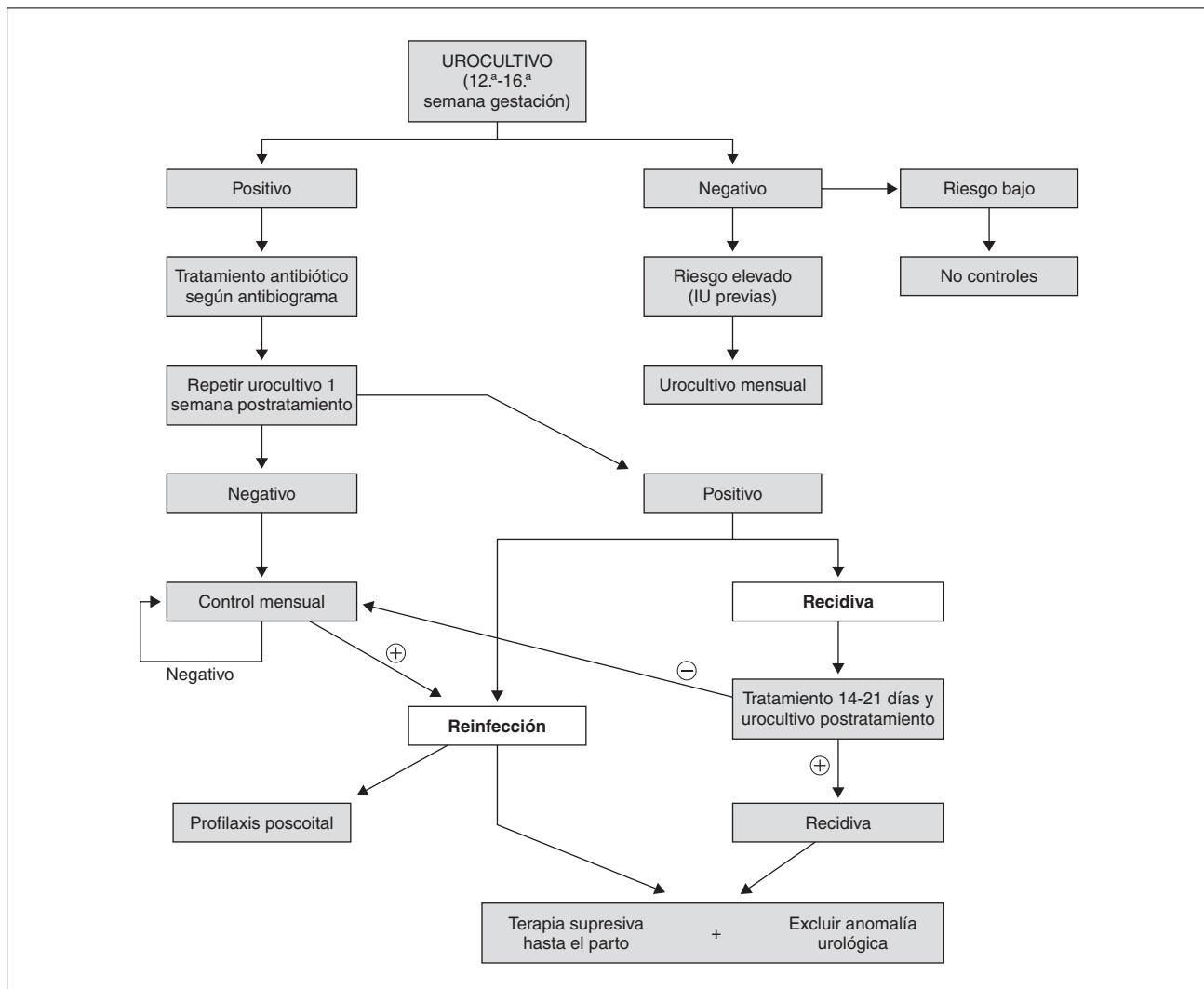


Figura 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la bacteriuria en la embarazada. IU: infección urinaria; recidiva: recurrencia de la infección urinaria por el mismo microorganismo; reinfección: recurrencia por distinto microorganismo (ambos pueden ser el mismo *E. coli*).

en un estudio aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo, la aplicación intravaginal de cremas de estrógenos redujo la incidencia de infecciones recurrentes de 5,9 infecciones por paciente y año a 0,5 infecciones por paciente y año. Además, se demostró que la aplicación tópica de estrógenos aumentaba la concentración de *Lactobacillus* en la vagina y disminuía el pH vaginal y la colonización vaginal por *E. coli*^{27,28,45,96}.

En otro estudio aleatorizado, abierto y paralelo, se demostró que, transcurridos 36 meses, la aplicación de un dispositivo vaginal de liberación de estrógenos disminuía significativamente la posibilidad de padecer un episodio de IUR⁶, aunque la eficacia fue inferior a la observada con la crema vaginal de estrógenos²⁷.

El papel protector de la aplicación de los estrógenos tópicos probablemente sea multifactorial. En un estudio reciente realizado en mujeres jóvenes con IUR y tratamiento prolongado con contraceptivos orales, la aplicación de estriol vaginal se asoció a cambios en el flujo sanguíneo vesical y también redujo la incidencia de IUR⁹⁷.

En un estudio reciente, la efectividad de un pesario vaginal con estrógenos fue menos eficaz que la administración diaria de 100 mg de nitrofurantoína⁹⁸. Quedan pendientes estudios que comparan los antibióticos con la utilización de cremas vaginales.

Por lo tanto, en las mujeres posmenopáusicas sin patología urológica de base que presentan IUR con una frecuencia superior a 3 al año puede realizarse profilaxis antimicrobiana continua durante 6-12 meses o bien aplicar cremas vaginales de estrógenos. En las pacientes con menos de 3 episodios anuales aconsejamos realizar autotratamiento de cada episodio de cistitis⁹⁹ (fig. 3).

Infección urinaria recurrente en la embarazada

Las IU y la recurrencia de las mismas son frecuentes en las mujeres embarazadas. La prevalencia de bacteriuria asintomática (BA) en la embarazada es del 2-11%, y es superior en pacientes multíparas, mujeres con

nivel socioeconómico bajo, infección urinaria previa, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario y/o edad avanzada^{99,100}.

En ausencia de tratamiento antibiótico, un tercio de las embarazadas con BA desarrollan una pielonefritis. En un metaanálisis, la BA comportó el doble de riesgo de parto prematuro y aumentó en un 50% el riesgo de recién nacido de bajo peso. Por otro lado, la erradicación de la bacteriuria reduce en el 80-90% la incidencia de infección urinaria sintomática y disminuye el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso¹⁰¹. Por dicho motivo, en la actualidad, para detectar la presencia de una BA se recomienda realizar a todas las embarazadas un urocultivo entre la 12.^a y la 16.^a semanas de gestación. En la figura 4 se recogen las recomendaciones para su detección sistemática y un algoritmo terapéutico de las recurrencias.

La elección del antibiótico se efectuará en función del resultado del antibiograma y de la categoría de riesgo del fármaco para el feto. Se incluyen en la categoría B, y por tanto pueden utilizarse sin riesgo, las penicilinas, los inhibidores de las betalactamasas como amoxicilina-ácido clavulánico, las cefalosporinas, la nitrofurantoína y la fosfomicina. El trimetroprim (categoría C), al ser un antagonista del ácido fólico, debe evitarse en el primer trimestre. Las sulfamidas (entre ellas el sulfametoxazol, componente del cotrimoxazol), que también pertenecen a la categoría C, deben evitarse en el tercer trimestre por el riesgo de ictericia, anemia hemolítica y querníctero en el recién nacido. Existe poca experiencia con el empleo de fluorquinolonas (categoría C) por el riesgo de afectación osteoarticular (cartílago de crecimiento)²⁴.

La duración de la terapia de la BA en la mujer embarazada es motivo de controversia. Inicialmente, por la elevada tasa de recidivas, se aconsejó tratamiento hasta el parto. En la actualidad la mayoría de autores, entre los que nos incluimos, se inclina por pautas más cortas, seguidas de urocultivos de control²⁴. Aproximadamente en el 70-80% de los casos la BA se erradica con una pauta de 7 a 10 días. Los resultados con pautas más cortas (3-4 días) o con una monodosis de 3 g de fosfomicina-trometamol son similares¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Independientemente de la terapia utilizada, la BA recurre en el 20-30% de los casos. Por dicho motivo se aconseja realizar un urocultivo de control a la semana de finalizado el tratamiento (fig. 4). Si el urocultivo es negativo, se efectuarán urocultivos mensuales hasta el parto. Si es positivo y se aísla el mismo microorganismo (recidiva), se aconsejan 14-21 días de tratamiento (probable pielonefritis silente) con un antibiótico que alcance concentraciones suficientes en el parénquima renal y que no sea tóxico para la embarazada ni para el feto. Si la IU recidiva tras un tratamiento prolongado debe excluirse la existencia de una anomalía urológica (litiasis, absceso renal, etc.) mediante ecografía. Si no se identifica una causa evidente de la recidiva, se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto (fig. 4).

En las embarazadas con frecuentes IUR por reinfección se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto con cefalexina, nitrofurantoína o cotrimoxazol (evitar en el último trimestre). La profilaxis poscoital con los mismos antibióticos tiene la misma eficacia si las recurrencias se relacionan con la actividad sexual⁷¹.

Otras estrategias preventivas

Arándanos

Los arándanos son un remedio casero utilizado por la medicina alternativa para la prevención de las IUR³⁵. Inicialmente se había sugerido que los arándanos, que tenían un contenido ácido superior a la de otras frutas, incluyendo un precursor bacteriostático del ácido hipúrico, ejercían su acción acidificando la orina. Posteriormente se comprobó que la capacidad acidificante era insuficiente¹⁰⁷.

Se ha demostrado que los arándanos inhiben la adherencia de los uropatógenos a las células uroepiteliales^{113,106,107}. Las sustancias implicadas en este efecto antiadherente son la fructosa, que interfiere con la adhesión de las fimbrias-I de *E. coli*, y las proantocianidinas, taninos de naturaleza polifenólica que inhiben la adherencia de las fimbrias P de *E. coli*^{41,106-108}. Además, al incubar en medio agar suplementado con zumo de arándanos, las proantocianidinas disminuyen la producción de fimbrias de *E. coli* *in vitro*¹⁰⁹. Por otro lado, los arándanos tienen actividad antibacteriana contra un amplio grupo de microorganismos uropatógenos^{107,110}. A diferencia de otras frutas, el contenido en proantocianidinas A es más elevado en los arándanos que en otras frutas¹⁰⁷.

Experiencia clínica

En un estudio aleatorizado realizado en ancianas institucionalizadas y en el que existían diferencias significativas basales en el número de IU entre ambos brazos, la administración de zumo de arándanos redujo la incidencia de BA respecto al placebo¹¹¹.

Posteriormente, en otro trabajo aleatorizado doble ciego, pero que incluía pocas pacientes, la administración de 400 mg de arándanos en forma sólida redujo la incidencia de infecciones urinarias recurrentes⁴².

En un estudio aleatorizado, abierto, realizado en 150 mujeres finlandesas con IU previas, la administración de 50 ml de concentrado de zumo de arándanos (7,5 g) redujo la incidencia de recidivas del 39 al 16%, mientras que la administración de 100 ml de un preparado que contenía *Lactobacillus* fue ineficaz¹¹².

En otro estudio aleatorizado con placebo, doble ciego, realizado en 150 mujeres sexualmente activas con IUR, de edades comprendidas entre 21 y 72 años, la incidencia al año de IU sintomática fue inferior en el grupo tratado con arándanos (32% frente al 20%; $p < 0,05$)¹¹³; en este estudio, la administración de arándanos fue coste-efectiva, y la eficacia de las cápsulas fue similar a la del jugo de arándanos.

Si bien en la revisión inicial publicada en la Cochrane Library¹⁸ no existía suficiente evidencia para recomendar los arándanos en la prevención de las IUR, en la reciente actualización realizada por los mismos autores¹¹⁴, y que incluía 2 estudios recientes ya mencionados^{112,113}, se concluyó que los arándanos reducían significativamente la incidencia de IU a los 12 meses de seguimiento (riesgo relativo = 0,619) respecto al placebo. Queda por definir la cantidad y concentración de arándanos, y el tiempo necesario para ejercer dicho efecto protector¹¹⁴.

Sin embargo, los arándanos no parecen prevenir las IUR relacionadas con sondajes urinarios intermitentes¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Acidificación de la orina

Durante años se había sugerido que la acidificación de la orina podría ser una medida eficaz en la prevención de las IUR. Se ha demostrado que con el empleo de ácido ascórbico, en dosis de aproximadamente 2 g, no se consigue la acidificación de la orina, por lo que no es eficaz en la prevención de las IU recurrentes⁹⁹.

Existe controversia en cuanto a la eficacia de la metenamina, profármaco del formol, en el tratamiento y en la prevención de las IU. En un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, con un seguimiento de 2 años, el hipurato de metenamina se mostró efectivo como preventivo de la recurrencia de la cistitis³. Sin embargo, este antiséptico urinario, no disponible en España desde hace pocos años, debería reservarse para cuando fracasen otras alternativas, principalmente en la prevención y el tratamiento de las IUR en pacientes con vejiga neurógena.

Lactobacillus

La administración de *Lactobacillus* por vía oral no es efectiva en la prevención de las IUR^{107,112,117}. La utilización de *Lactobacillus* en aplicación vaginal es una estrategia profiláctica atrayente¹⁰⁷. Se ha sugerido que los *Lactobacillus* competirían con los uropatógenos vaginales a través de diversos mecanismos^{107,118}, creando un pH ácido, lo cual dificulta el crecimiento de las enterobacteriáceas; produciendo peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, que destruirían a los uropatógenos; bloqueando la adhesión y fijación bacterianas, directamente o a través de un mecanismo competitivo, o bien mediante la producción de otros factores que inhibieran el crecimiento bacteriano.

Algunos estudios, aunque sólo incluían un grupo reducido de pacientes, sugieren que la aplicación vaginal de *Lactobacillus* puede ser eficaz en la prevención de las IUR¹¹⁹⁻¹²². La selección de la cepa adecuada, en especial su capacidad de producir peróxido de hidrógeno y su capacidad para inhibir la adhesión de *E. coli* a las células vaginales, son fundamentales para determinar su eficacia en la prevención de las IUR¹⁰⁷.

Se requieren más estudios, a ser posible con preparados comercializados que demuestren la eficacia e inocuidad de estos probióticos en la prevención de las IUR, especialmente tras la reciente publicación de dos casos de sepsis por *Lactobacillus* spp. asociados con la administración de estos productos¹²³.

Instilación intravesical de cepas avirulentas

También se ha empleado, como método preventivo, la administración de cepas de *E. coli* avirulentas creadas mediante ingeniería genética¹². En 2 estudios realizados en lesionados medulares en los que habían fallado las medidas profilácticas convencionales, la instilación intravesical de cepas avirulentas de *E. coli* redujo 50 veces la incidencia de IU^{5,124}. Si se confirman estos hallazgos, esta terapia, denominada de interferencia bacteriana, podría ser una opción terapéutica en pacientes seleccionados con IUR.

Sustancias inhibidoras de la adherencia

Otra estrategia preventiva sería la utilización de sustancias análogas de los receptores uroepiteliales, tales como determinados oligosacáridos que, al inhibir un

mecanismo competitivo la fijación de las bacterias, redujeran el número de IUR⁴⁴. Estas sustancias, todavía en fase experimental y cuyo principal problema es la hidrólisis de las mismas por glucosilasas bacterianas o humanas, tendrían la ventaja de no inducir la aparición de cepas resistentes a los antibióticos¹⁰⁷.

Vacunas

La administración oral, transdérmica o intravaginal de vacunas que emplean combinaciones de cepas uropatógenas, inactivadas mediante calor, tiene una eficacia transitoria (algunas semanas) en la prevención de las IUR^{45,125}. Aunque existe amplia experiencia con la vacuna Uro-Vaxon, compuesta de fracciones inmunoestimulantes de 18 serotipos de *E. coli*, y un reciente metaanálisis ha demostrado su eficacia, los estudios realizados no permiten extraer conclusiones de su eficacia a largo plazo¹²⁶.

En un estudio reciente, utilizando un extracto de *E. coli* (OM-89) administrado diariamente por vía oral durante 3 meses, seguido de 3 meses sin tratamiento y 3 recuerdos los primeros 10 días del 7.^o, 8.^o y 9.^o meses, demostró una reducción en la tasa de IUR a los 12 meses¹²⁷.

Un avance prometedor es el desarrollo de una vacuna basada en la utilización de proteínas con capacidad adhesiva de las fimbrias tipo 1 (FimH)²⁰. En un modelo murino de cistitis, la inmunización de los animales con la vacuna FimH redujo un 99% la colonización de la mucosa urinaria por uropatógenos. Además, se ha demostrado que el suero de los animales vacunados inhibía también la fijación de *E. coli* uropatógenos a las células uroepiteliales¹⁰⁷.

En monos, la vacuna con FimH induce la formación de anticuerpos y protege al 75% de los animales del desarrollo de piuria y bacteriuria al instilar *E. coli* uropatógenos intravesicales¹²⁸. En la actualidad se están desarrollando estudios en humanos.

Bibliografía

1. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Smith GW, al-Wali W. Comparative trial of norfloxacin and macrocrystalline nitrofurantoin (Macrodrantin) in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Q J Med*. 1991;81:811-20.
2. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:363-71.
3. Cronberg S, Welin CO, Henriksson L, Hellsten S, Persson KM, Stenberg P. Prevention of recurrent acute cystitis by methenamine hippurate: double blind controlled crossover long term study. *BMJ*. 1987;294:1507-8.
4. Chew LD, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med*. 1999;170:274.
5. Darouiche RO, Hull RA, Donovan WH. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection (UTI). En: Program and abstracts of the IDSA 38th annual meeting. New Orleans, LA 2000. Abstract 180.
6. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1072-9.
7. Fekete T. Approach to the patient with asymptomatic bacteriuria. (Up to Date 2000). Disponible en: <http://www.medscape.com/UpToDate/2000/12.00/utd1201.10.fekete-01.utd1201.10.fekete-01.html>
8. Fihn SD, Boyke EJ, Chen CL, et al. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med*. 1998;158:281.
9. Gomolin IH, McCue JD. Urinary tract infections in the elderly. *Infect Urol*. 2000;13:S7-13.
10. Grau S, Monterde J, Drobnić L, Salvadó M. Management of urinary tract infections: a comprehensive review. *Pharm World Sci*. 1997;19:236-45.
11. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol*. 1999;17:415.

12. Hagberg L, Bruce AW, Reid G, et al. Colonization of the urinary tract with bacteria from the normal fecal and urethral flora in patients with recurrent urinary tract infections. En: Kass EH, Svanborg Eden C, editores. Host-parasite interactions in urinary tract infections. Chicago: University of Chicago Press; 1989. p. 194.
13. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis.* 1994;19:274.
14. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335:468.
15. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1600.
16. Hooton TM, Scholes D, Stapleton A, Roberts P, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343:992-7.
17. Hooton TM, Stamm E. Recurrent urinary tract infections. Disponible en: <http://www.medscape.com/UpToDate/2000/12.00/utd1201.09.hoot/utd1201.09.hoot.html>
18. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. En: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
19. Kallenius G, Winberg J. Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary-tract infections. *Lancet.* 1978;2:540.
20. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, et al. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science.* 1997;276:607.
21. Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, et al. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1986;51:919.
22. Nicolle KE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 1987;1:793.
23. Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75:98-109.
24. Pahissa A, Pigrau C. Tratamiento de las infecciones del tracto urinario en las embarazadas. En: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, editor. Infecciones del tracto urinario en las embarazadas. Barcelona: Ediciones Mayo; 2001. p. 37-54.
25. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin trometamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs.* 1997;53:637-56.
26. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol.* 1994;152:136.
27. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Eng J Med.* 1993;329:753-6.
28. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30:152.
29. Schaeffer AJ, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. *J Urol.* 1975;113:214.
30. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of *vitro* *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med.* 1981;304:1062.
31. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1999;161:207.
32. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta A, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182:1177-82.
33. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, et al. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med.* 1989;320:773.
34. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 875-905.
35. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use treatment of urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131:1013.
36. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med.* 1971;115:1.
37. Stamm WE, McEvitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis.* 1991;13:77-84.
38. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;28: 723-5.
39. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *JAMA.* 1990;264:703.
40. Stapleton A. Prevention of recurrent urinary-tract infections in women. *Lancet.* 1999;353:7-8.
41. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:513.
42. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, et al. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis (letter). *J Fam Pract.* 1997;45:167.
43. Wong ES, McEvitt M, Running K, et al. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med.* 1985;102:302.
44. Zopf D, Roth S. Oligosaccharide anti-infective agents. *Lancet.* 1996;347: 1017.
45. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:259-68.
46. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349:259-66.
47. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:537-43.
48. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:631-5.
49. Gupta K, Stamm WE. Urinary tract infections. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/505095>, 2005;1-18.
50. Turck M, Anderson KN, Petersdorf RG. Relapse and reinfection in chronic bacteriuria. *N Engl J Med.* 1966;275:70-4.
51. Andreson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science.* 2003;301:105-7.
52. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990;80:331-3.
53. Brumfitt W, Gargan RA, Hamilton-Miller JM. Periurethral enterobacterial carriage preceding urinary infection. *Lancet.* 1987;1:824-6.
54. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infection. *J Urol.* 1975;113:214-7.
55. Foxman B, Manning SD, Tallman P, et al. Uropathogenic *E. coli* are more likely than commensal *E. coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1133-40.
56. Stauffer CM, Vander Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Family history and behavioural abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol.* 2004;171: 1663-5.
57. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis.* 1997;25:63-8.
58. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Yarbro B, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infections in young women. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:512-20.
59. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro B, Grafton JR, et al. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infections caused by *S. saprophyticus*. *Arch Intern Med.* 1998;158:281-7.
60. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. AB0 blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J.* 1982;285:7-9.
61. Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, Jodal U, Leffler H, Svanborg EC. Correlation of P blood group, vesicouretral reflux and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *New Engl J Med.* 1983;308:1189-92.
62. Tomisawa S, Kogure T, Kuruome T, Leffler H, Lomberg H, Shimabukuro, et al. P blood group and proneness to urinary tract infection in Japanese children. *Scand J Infect Dis.* 1989;21:403-8.
63. Freudeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to pyelonephritis. *J Infect Dis.* 2001; 183:556-60.
64. Floege J, Boddeker M, Solte H, Koch KM. Urinary IgA, secretory IgA and secretory component in women with recurrent urinary tract infection. *Nephron.* 1990;56:50-5.
65. Reinhart HH, Obedenau N, Hooton T, Stamm W, Sobel J. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1990;144:1185-7.
66. Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:499-512.
67. Kunin CM. The natural history of recurrent bacteriuria in schoolgirls. *N Engl J Med.* 1970;282:1443-8.
68. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:551-81.
69. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria: a case-control study. *Ann Intern Med.* 1987;107:816-23.
70. Johnson JR, Vincent LM, Wang K, Roberts PL, Stamm WE. Renal ultrasonography correlates of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 1992;14:15-22.
71. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:719-33.
72. Stamm WE, Counts GW, Wagner K, Martin D, Gregory D, McEvitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:770-5.
73. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infections in women. *Infection.* 1992;20 Suppl 3:203-5.
74. Zhanell GG, Nicolle LE. Effects of sub-inhibitory antimicrobial concentrations on *in-vitro* bacterial adherence to uroepithelial cells. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29:617-27.
75. Pérez T, Andreu A, Sabate M, Moreno E, Prats G. Sub-mic effects of fosfomycin and ciprofloxacin on the expression of type-1 fimbriae in *Escherichia coli*. Proceedings of the 7th European Congress of Chemotherapy and Infection (poster 1849). Octubre 2005, Florencia, Italia.
76. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin-trometamol. Double blind, randomised, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:420-7.

77. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001209. Disponible en: <http://www.update-software.com>
78. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrodantin and trimethoprim for women with recurrent urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16:11-20.
79. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection*. 1995;23:98-102.
80. Núñez U, Solís Z. Macrocystalline nitrofurantoin versus norfloxacin as treatment and prophylaxis in uncomplicated recurrent urinary tract infection. *Current Ther Res, Clin & Exper*. 1990;48:234-45.
81. Stamm WE, Counts GW, Mckevitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. Efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria and cost control. *Rev Infect Dis*. 1982;4:450-2.
82. Sepanen J. Cinoxacin vs trimethoprim – safety and efficacy in the prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs Exp Clin Res*. 1988; 14:669-71.
83. Nicolle LE, Harding KM, Thonson M, Kenedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years continuous, low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1988;157:1239-41.
84. Nicolle LE, Harding GKM, Thompson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Prospective, randomised, placebo-controlled study of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1032-6.
85. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingartner K, Naberg KG. Post-inter-course versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997;157: 935-9.
86. Pfau A, Sachs TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by post-coital administration of cephalaxin. *J Urol*. 1989;142:1276-9.
87. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in women. *Ann Intern Med*. 2001;135:9-16.
88. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis*. 1990;12:458-64.
89. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*. 1999;29:745-58.
90. Gupta K, Hooton TM, Stamm E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med*. 2001;135:41-50.
91. Ikaheimo R, Sitonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting; analysis of 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22: 91-9.
92. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen L, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch intern Med*. 2004;164:989-93.
93. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2003;62:45-51.
94. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, et al; HERs Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: The Herat and estrogen/progestin replacement study. *Obstet Gynecol*. 2001;97: 116-20.
95. Bennes C, Abbott D, Cardozo L. Estrogen prophylaxis for recurrent UTIs in elderly women (abstract). *Int Urogynecol J*. 1995;8:240.
96. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:269-71.
97. Pinggera GM, Feuchtner G, Frauscher F, Rehder P, Strasser H, Bartsch G, et al. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *Eur Urol*. 2005;47:243-9.
98. Raz R, Colodner R, Royana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasse 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*. 2003;36:1362-8.
99. Pigrau C, Grau S, Pahissa A. Estrategia terapéutica de las infecciones urinarias recurrentes. Sociedad Espanola de Ginecología y Obstetricia. Barcelona: Zambon Group; 2002. p. 69-94.
100. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Disease Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643-54.
101. Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2:CD000490.
102. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000491.
103. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin-trometamol: a review. *Infection*. 1992;20 Suppl 2:S313-6.
104. Zinner S. Fosfomycin-trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:S50-2.
105. Stauffer CH, Van der Weg B, Donadi R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Family history and behavioural abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol*. 2004;171:1663-5.
106. Zafriji D, Ofelek I, Adat R, Pocino M, Sgharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *E. coli* to eukariotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(1):99-8.
107. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:457-71.
108. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P fimbriated *E. coli* in vitro. *Phytochemistry*. 2000;54:173-81.
109. Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *E. coli*. *J Urol*. 1998;159:559-62.
110. Lee YL, Owns J, Thrupp L, Cesario TC. Does cranberry juice have antibacterial activity? *JAMA*. 2000;283:1691.
111. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnosky, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*. 1994;271:751-4.
112. Kontokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Poca T, Kosela M, Uhari M. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322:1571-3.
113. Stothers L. A randomised trial to evaluate effectiveness and cost-effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*. 2002;9:1558-62.
114. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD001321.
115. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible population. *Can J Urol*. 1995;2:98-102.
116. Schlagler TA, Anderson S, Trudell J, Henley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterisation. *J Pediatrics*. 1999;135:698-702.
117. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;30:49-52.
118. Osset J, Bartolome R, Gracia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*. 2001;183:485-91.
119. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care*. 1994;12:239-43.
120. Bruce AW, Reid G, Mc Grarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. *Can J Microbiol*. 1988;34:339-43.
121. Reid G, Bruce AW, Mc Grarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:335-44.
122. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther*. 1990;14:11-6.
123. Land MH, Roush-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Pediatrics*. 2005;115:178-81.
124. Hull R, Rudy D, Donowan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, et al. Urinary tract infection prophylaxis using *E. coli* 83972 in spinal injured patients. *J Urol*. 2000;163:872-7.
125. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, Kriger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis*. 2001;183 Suppl 1:S81-3.
126. Bauer HW, Rahlf VW, Lauener PA. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:451-6.
127. Bauer HW, Alloussi S, Egger C, Blumlein HM, Cozma G, Sculman CC, et al. A long-term, multicenter, double blind study of an *E. coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Europ Urol*. 2005;47:542-8.
128. Langermann S, Ballou WR. Vaccination utilizing the FimCh complex as a strategy to prevent *E. coli* urinary tract infections. *J Infect Dis*. 2001;183 Suppl:84-6.