



# **Infecciones urinarias recurrentes en mujeres y niños: prevalencia, causas y tratamiento**

*Br. Bruno Miguez, Br. Agustina Ricca,  
Br. Antonio Santana, Br. Adrian Santelli,  
Br .Adrian Scotti*

*Orientador: Dra. Luciana Robino*

*Grupo 87*

Departamento de Bacteriología y Virología, Instituto de Higiene,  
Facultad de Medicina, UDELAR

Montevideo, 15 de Setiembre de 2014

## **ÍNDICE**

Índice	2
Resumen	3
Introducción y fundamentos	4
Objetivos	4
Metodología	5
Epidemiología	5
Mecanismos patogénicos en ITU y factores de riesgo para ITU-R	8
Tratamiento	18
Anexos	27
Bibliografía	38

## **RESUMEN:**

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones bacterianas adquiridas más frecuentes, con alto porcentaje de recurrencias.

Objetivos: realizar una actualización de la epidemiología, patogenia y factores de riesgo de ITU recurrente (ITU-R) en mujeres y niños, y establecer un plan de tratamiento y profilaxis de las mismas.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica incluyendo estudios en mujeres y niños con ITU adquirida en la comunidad, complicada y no complicada, e ITU-R. Se excluyeron: estudios en pacientes con cistostomía, sondados, hospitalizados, nefrectomizados, de sexo masculino, y bacteriuria asintomática.

Resultados: En mujeres el porcentaje de ITU-R alcanza el 44% mientras que en niños se estima un 12% a 20% dentro de los 12 meses siguientes al primer episodio. *Escherichia coli* es el patógeno aislado más frecuentemente tanto para ITU como para ITU-R (80-90%). Las ITU-R ocurren debido al re ascenso y reinoculación de la luz vesical por cepas de *E.coli uropatógena* (UPEC) que han persistido en la zona peri uretral o en la flora fecal transitoria luego de una ITU previa. Recientemente se ha asociado la ITU-R con la persistencia de *E.coli* en la pared vesical (formando comunidades bacterianas intacelulares: CBI) resistiendo a la acción de los antibióticos y respuesta inmune. De acuerdo a los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en Uruguay, proponemos cómo tratamiento empírico en adultos para la cistitis aguda un esquema de nitrofurantoína por 3-7 días y para niños nitrofurantoina, amoxicilina clavulánico y cefuroxime. En niños con ITU-R siempre es necesario descartar anomalías anatómo-funcionales. Se aconseja realizar tratamiento quimioproláctico en niños en casos puntuales, mientras que en adultos su utilidad es controversial.

Conclusiones: La alta prevalencia de las ITU-R y los nuevos modelos patogénicos propuestos (CBI) hacen necesario el desarrollo de estudios para la evaluación de nuevos tratamientos y medidas preventivas óptimas.

## **INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN:**

La infección del tracto urinario (ITU) constituye la segunda infección más frecuente en el ámbito de la asistencia primaria en salud. Se estima que aproximadamente 150 millones de personas sufren esta patología alrededor del mundo, lo cual representa altos costos sanitarios. Se define ITU recurrente (ITU-R) en adultos cuando un paciente presenta 3 o más ITUs sintomáticas en un plazo menor a 12 meses o 2 o más ITUs sintomáticas en un plazo de 6 meses. En los niños la reiteración de una ITU en un plazo de 12 meses se considera ITU-R. Entre un 50 a 70% de las mujeres presentarán al menos un episodio de ITU durante la vida, en más del 20 % ocurrirá más de un episodio y 80% de las que presentan reincidencias tendrán 2 a 3 episodios de infecciones urinarias por año, lo que constituye un elemento de cronicidad. En los niños el riesgo de desarrollar una ITU es del 3-5% en el sexo femenino y 1% masculino hasta los 11 años de edad, y entre un 12 a 20% presentarán ITU-R en los 12 meses siguientes. Dada la elevada prevalencia de la ITU-R nos propusimos realizar una actualización de la patogenia, factores de riesgo y tratamiento de la ITU-R tanto en niños y adultos.

## **OBJETIVOS:**

Los objetivos principales de esta revisión son determinar la situación epidemiológica actual de las ITU-R e identificar las causas de la misma en mujeres y niños, evaluar los costes en salud, analizar los agentes etiológicos e identificar características propias del huésped y patógeno que favorecen la recurrencia de dichas infecciones para así lograr formular planes terapéuticos y profilácticos.

## **METODOLOGÍA:**

Durante un período comprendido entre Junio - Agosto del 2014 se realizaron búsquedas bibliográficas sin restricciones de región ni tipos de estudios en los diferentes portales de búsqueda The Cochrane Library, Portal Timbó, Bireme, Scielo, PubMed y The New England Journal of Medicine. Se incluyeron estudios basados tanto en mujeres pre-menopáusicas como pos-menopáusicas

y niños de todas las edades con ITU adquirida en la comunidad, complicada y no complicada, e ITU-R. Se excluyeron estudios en pacientes con cistotomía, sonda vesical, hospitalizados y/o pacientes nefrectomizados, de sexo masculino, así como estudios de bacteriuria asintomática.

Definiciones operacionales:

-ITU comunitaria: variable cualitativa dicotómica. Consiste en la respuesta inflamatoria del urotelio en respuesta a la colonización y multiplicación microbiana, habitualmente bacteriana, del tracto urinario que lleva a la aparición de síntomas y signos. Se confirma con el desarrollo significativo de bacterias en el urocultivo. Su adquisición no ocurre en la internación o no está asociada a los centros cuidados de salud.

-ITU complicada: ocurre en individuos de ambos sexos que presentan alguna anomalía estructural o funcional en su tracto urinario, o bien en personas con una enfermedad de base que predisponga a sufrir este tipo de infecciones.

-ITU-R: cuando un paciente adulto presenta tres o más ITUs sintomáticas en un plazo menor a 12 meses ó dos o más ITUs sintomáticas en un plazo de 6 meses. En niños 2 o más episodios de ITU en un año.

-Recidiva: Se debe a la persistencia del mismo microorganismo en la vía urinaria tras el tratamiento de una ITU. Por tanto, se detecta el mismo germen de la infección anterior, y suele aparecer antes de las dos a cuatro semanas de finalizar el tratamiento previo.

-Reinfección: Se considera una infección no relacionada con la anterior y aparece en general después de un mes de finalizar el tratamiento.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

### **1.1 Infección urinaria en población adulta**

Las ITU son una de las infecciones bacterianas adquiridas más frecuentes tanto a nivel comunitario como asociadas a los cuidados de salud. Las mujeres son más propensas a padecer ITU que los hombres. Cerca de 1 cada 3

mujeres habrá tenido un episodio de ITU para los 24 años y prácticamente el 50% de las mujeres habrá experimentado una ITU a lo largo de su vida (1). En mujeres entre 18 y 24 años se describe la máxima incidencia de ITU siendo de aproximadamente un 11% en USA (2).

La frecuencia de las ITU es extremadamente alta y no sólo interfiere en la calidad de vida sino que también conlleva a importantes gastos en salud. En un estudio realizado en USA se estimó un gasto anual de 2 a 3 billones de dólares los cuales se ven incrementados en 1.6 billones por la alta tasa de ITU-R (3, 4). La prevalencia de las ITU-R varía según la población. En mujeres universitarias un 27% presentaron un nuevo episodio de ITU a los 6 meses siguientes y un 2.7% tuvieron una segunda recurrencia durante este mismo período (5). En otro estudio se observó que en mujeres entre 17 y 82 años de edad con cistitis, el 44% tuvo al menos una recurrencia en el año siguiente (6). Glover et al observaron que en mujeres entre 16 y 65 años la mayor cantidad de recurrencias (48%) ocurría durante los primeros 2 meses post-tratamiento y entre un 25 a 35% en los próximos 3 a 6 meses (7).

La frecuencia de los agentes etiológicos varía según la edad, sexo y si se trata de una ITU complicada y no complicada, siendo *Escherichia coli* el principal agente etiológico en todos los casos (8–12) En las tablas 1 y 2 se muestra la distribución de diferentes agentes etiológicos según lo reportado por distintos autores en ITU no complicadas y complicadas respectivamente. Si bien *E.coli* es el principal patógeno aislado tanto de ITU complicada como no complicada, otras bacterias como *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella spp* cobran importancia para el caso de ITU complicadas.

En Uruguay en mujeres mayores de 15 años con ITU adquirida en la comunidad el agente más frecuentemente aislado fue *E. coli* (80%) seguido de *S. saprophyticus* (6%) y *Klebsiella spp* (6%). *Enterobacter spp* fue aislado únicamente en caso de IU complicadas (8). En cuanto a la etiología para las ITU-R no hemos encontrado estudios que analicen específicamente los

patógenos aislados.

## 1.2 Infección urinaria en población pediátrica

Las ITU en pediatría están asociadas a una morbilidad considerablemente mayor que en los adultos, así como también mayores consecuencias a largo plazo, incluyendo función renal disminuida e insuficiencia renal crónica. Es una de las infecciones bacterianas más comunes en lactantes y niños. Hasta el año de edad se calcula una incidencia global del 2%, siendo más variable entre los varones durante los primeros meses de vida y existiendo luego un predominio femenino a partir del año hasta la edad adulta. Hasta los 6 años la incidencia de ITU es de 5% a 7% en las niñas y de 1% a 2% en los niños (13). En cuanto a las ITU-R cobran importancia debido a que aumentan el riesgo de cicatrices renales, hipertensión, proteinuria y disminución en la función renal. La probabilidad de que la ITU recurra es de 10% al 30% en los siguientes 6 a 8 meses (14). Luego de dos episodios de ITU el riesgo de recurrencia aumenta a un 50% (15). El riesgo de ITU-R difiere según la edad: en niños menores a 6 meses la tasa de recurrencia es de 25,8 %, en cambio en niños mayores de 7,7%. En niños de sexo masculino que habían padecido pielonefritis aguda, dicha tasa aumenta (16).

En cuanto a la etiología de las ITU en niños se ha observado el predominio de *E.coli* entre el 86% a 90% de los pacientes, siguiendo en frecuencia *Proteus mirabilis* (3,1%), *Klebsiella pneumoniae* (3,1%) y *Enterobacter cloacae* (2,3%) (17,18). Otros agentes etiológicos reportados son: *Enterococcus spp* y *Pseudomonas sp*. La proporción de estas últimas bacterias se eleva principalmente en infecciones intrahospitalarias, siendo un uropatógeno frecuentemente hallado *Candida spp* en un 18% (18). En un estudio realizado en Uruguay sobre ITU adquiridas en comunidad en niños se observó que *E.coli* fue el agente más frecuentemente aislado en el 88,7% de los casos (12).

## **MECANISMOS PATOGENICOS EN ITU Y FACTORES DE RIESGO PARA ITU-R**

La orina y las vías urinarias, en condiciones normales, son estériles y solo la uretra distal está colonizada por la flora cutánea y vaginal: corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc; en ocasiones de forma transitoria pueden albergar *Escherichia coli* y otros bacilos gram negativos. Previamente a una ITU se produce una colonización vaginal y periuretral persistente a partir de microorganismos que provienen del colon (19).

Desde estas localizaciones, un pequeño número de bacterias ascienden a la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y parénquima renal. En circunstancias normales estas bacterias son eliminadas por el flujo y propiedades antibacterianas de la orina y en menor medida por la presencia de IgA secretoria y los escasos polimorfonucleares (PMN) presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas se inicia o bien una colonización (adhesión del microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por la orina) o bien una infección (implica lesión del epitelio vesical), dependiendo del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas y/o funcionales del tracto urinario (3,10).

La pielonefritis de origen hematógeno es extremadamente rara, está producida sobre todo por *Staphylococcus aureus* y por levaduras, y se da en pacientes graves.

Las ITU-R se clasifican en recidivas y reinfecciones. Las recidivas se deben a la persistencia de la cepa original en el foco de infección. Representa el 20% de las recurrencias, ocurren en general en las primeras semanas tras la aparente curación y la persistencia del microorganismo es debida o bien a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, o bien a la existencia de una anomalía genitourinaria o al acantonamiento de las bacterias en un lugar inaccesible para el antibiótico. Las reinfecciones son nuevas infecciones

causadas por bacterias distintas, facilitadas por diversos factores predisponentes (19,20)

Más adelante se profundizará en los modelos patogénicos de las ITU-R.

## **2.1 Factores de Virulencia: Agente bacteriano**

Debido a la prevalencia de *E.coli* como agente de ITU se hará hincapié en éste microorganismo.

### ***Escherichia Coli Uropatogénica (UPEC)***

Se debe diferenciar las cepas uropatógenas de *E.coli* (UPEC) de aquellas comensales del tracto intestinal. Estudios filogenéticos han demostrado la existencia de 4 grupos: A, B1, B2 y D. Las cepas patógenas pertenecen al grupo B2 y en menor medida al grupo D. Mientras que las cepas comensales intestinales pertenecen a los grupos B1 y A (21).

La habilidad de *E.coli* de producir ITU depende en parte de la presencia de distintos factores de virulencia (FV). Estos FV facilitan la colonización e invasión del huésped, evadiendo o impidiendo la respuesta inmunológica, dañando tejidos o estimulando una respuesta inflamatoria nociva para el huésped (22).

### **Factores que favorecen la adherencia**

Las adhesinas presentes en UPEC son de los FV más importantes en la patogenia de la ITU.

#### **Pili tipo 1:**

El pili tipo 1 está presente en las bacterias aisladas en orina de pacientes con ITU-R, lo expresan la mayoría de las cepas uropatógenas de *E.coli* así como también lo expresan las cepas comensales. La inoculación de bacterias piliadas en vejiga de ratones producen una significativa mayor colonización que la inoculación de microorganismos no piliados y su bloqueo protege al ratón de la ITU experimental (19). Las adhesinas contribuyen a la virulencia en distintas

formas: gatillando directamente la señalización celular tanto del huésped como del agente; facilitando la invasión de otros productos bacterianos a los tejidos del huésped; y promoviendo la invasión bacteriana y crecimiento similar a biopelícula (23,24).

El receptor primario para las pili tipo 1 es una glicoproteína integral de la membrana uroepitelial conocida como uroplakin 1a (UP1a) (25) que junto a la uroplakina (UPIII Y UPII) ensamblan complejos hexagonales cubriendo gran parte del urotelio luminal. La adhesión ocurre a través de un sector del pili tipo 1 denominado FimH. Dicha interacción conlleva a eventos fosforilativos requeridos para las cascadas de señalización involucradas en la invasión y la apoptosis, así como puede contribuir a una elevación del calcio intracelular (24,26). Una de las proteínas urinarias más abundantes, la proteína de Tamm-Horsfall, puede actuar como receptor soluble de FimH obstruyendo de esa manera la interacción célula huésped-bacteria, previniendo o limitando la invasión de UPEC pili mediada (27).

#### **Pili P:**

Las fimbrias P son codificadas por el gen papA-K y consisten en fibras heteropoliméricas compuestas por diferentes subunidades proteicas. Juegan un rol fundamental en la patogenia de las ITU en especial en las Pielonefritis (ITU alta). Se adhieren a la mucosa y a la matriz celular de los tejidos así como estimulan la producción de citoquinas (28). Las fimbrias P reconocen aquellos glicoesfingolípidos que contienen Gal  $\alpha$  (1-4) presente en el epitelio renal a través de una adhesión papG mediada (20). La unión a su receptor provoca la liberación de ceramidas quien actúa como agonista de los receptores Toll-like 4 (TLR4) activadores de la respuesta inmune celular provocando inflamación local y dolor típico de las ITU (29, 30).

#### **S/ F1C Pili:**

La subunidad mayor de las pili S denominada SfaA media la adherencia bacteriana al urotelio, a los glicolípidos de las células endoteliales y al plasminógeno. Las subunidades SfaG, SfaH y SfaS son las subunidades menores y se cree que las tres pueden modular las propiedades de adhesión y

unión de las pili S (23,31). Las pili F1C son genéticamente homólogas a las pili S pero con distinta especificidad de receptor. Estas pili se pueden unir a residuos de  $\beta$ -GalNac-1, 4 $\beta$ -Gal presentes también en los glicolípidos expresados por las células epiteliales de los túbulos distales y túbulos colectores renales; epitelio vesical, y células endoteliales renales. Se han aislado en un 14% de las muestras de UPEC (23,33).

#### **Fimbrias Dr/ adhesinas afimbriales AFA:**

Ambas se relacionan con ITU en particular con ITU altas durante el embarazo así como en las ITU bajas recurrentes (34). Utilizando un modelo experimental de ratones con pielonefritis crónica (PNC) a causa de *E.coli*, Kaul et al observaron que casi el 90% de los ratones embarazados infectos con *E.coli* Dr-positivos concluían en una gestación pretérmino comparado con un 10% en aquellos *E.coli* Dr-negativos. Las adhesinas Dr se unen al colágeno tipo IV y al DAF (“decay-accelerating factor”) en el riñón y han demostrado un tropismo hacia la membrana basal del intersticio renal en modelos animales siendo crítico para el desarrollo de PNC (35). Las adhesinas Afa también han mostrado un gran tropismo por el parénquima renal, sugiriendo también propiedades favorecedoras de ITU-R y/o crónicas (36).

#### **Lipopolisacárido (LPS):**

El LPS es una molécula anfipática anclada a la pared bacteriana de las bacterias gram-negativas a través del lípido A. Es ampliamente conocido el rol del LPS en modelos de sepsis y se sabe que estimula la respuesta inmune en el huésped induciendo la liberación de Óxido nítrico y producción de citoquinas (37). Varios productos bacterianos, entre ellos el LPS, actúan como patrones moleculares asociados patógenos (PAMPs) activando una familia de proteínas transmembrana llamada TLRs lo cuales forman parte de la inmunidad innata (38). A través del receptor TLR4, LPS activa las células del huésped la rápida liberación de TNF e IL-1. TLR 4 está presente sobre todo en leucocitos pero también en muchos órganos incluido el parénquima renal. Estudios recientes señalan que hay una diferencia en la respuesta al LPS entre las células sistémicas TLR4/CD14 y aquellas células endoteliales TLR4 presentes en la

mucosa en continuo contacto con flora gram-negativa. Se plantea que las células endoteliales tienen la capacidad de discriminar y modular su respuesta según sean cepas patógenas ó no patógenas (flora) a pesar de la presencia de LPS en ambos (39).

### **Flagelos:**

Es un organelo responsable de la motilidad bacteriana e involucrado en la interacción de distintas cepas de *E.coli* con las células epiteliales del tracto urinario. Las UPEC flageladas causan entre el 70% y el 80% de las ITU. Se cree que además cumple un rol como invasiva a nivel del túbulo colector distal y como un factor de importancia para el ascenso de UPEC desde la vejiga hasta el riñón (40).

### **Factores de virulencia secretados por UPEC**

#### **Hemolisina A:**

El FV secretado más importante de UPEC es una lipoproteína denominada  $\alpha$ -hemolisina A (HlyA). Es una toxina formadora de poros presente en 50% de las *E.coli* causantes de PNA y se la ha asociado con las cicatrices renales permanentes. Se cree que podría inducir daño endotelial y vasoconstricción renal (22,30,41). Se han descrito distintos mecanismos de daño además de la lisis celular para estas toxinas, Uhlén et al observaron que en células tubulares proximales de ratones expuestas a hemolisina se producía una oscilación en la concentración de Calcio, estimulando la producción de mediadores proinflamatorios como las interleuquinas IL-6 e IL-8. Esta toxina presenta dos propiedades distintas en las células renales proximales: a concentraciones altas HlyA es capaz de lisar eritrocitos y células nucleadas del huésped, un proceso que podría permitir que patógenos extraintestinales como UPEC atraviesen fácilmente la barrera mucosa, dañar células efectoras de la inmunidad y acceder a nutrientes del huésped tales como depósitos de hierro (22,42), a bajas concentraciones puede inducir apoptosis de neutrófilos, linfocitos T, células renales y promover la exfoliación del urotelio (43,44).

### **Factor citotóxico necrotizante 1 (CNF1)**

Este factor es producido por un tercio de todas las cepas de UPEC que producen PNA. Estimula la reorganización de las fibras de actina favoreciendo la entrada de *E.coli* a la célula [Mills 2000] [Bower 2004]. El rol detallado de CNF1 en el proceso de invasión aún no está del todo claro. Estudios in vitro también han demostrado que CNF1 interfiere en la fagocitosis mediada por polimorfonucleares y estimula la apoptosis de la células uroteliales (45).

### **Toxina secretada autotransportadora (Sat)**

Esta toxina es una proteína serosa que se haya principalmente en UPEC y pertenece a un subgrupo de autotransportadores clasificados como SPATE (proteína-serosa autotransportadora de Enterobacteriaceae). Guyer et al demostraron que tiene efectos citotóxicos sobre las células renales y también vesicales.

### **Comunidades bacterianas intracelulares**

Así como ocurre en las ITU iniciales, se piensa que las ITU-R ocurren debido al re ascenso y reinoculación de la luz vesical por cepas de UPEC que han persistido en la zona peri uretral o en la flora fecal transitoria luego de una ITU previa.

Recientemente se ha demostrado que UPEC tiene la capacidad de formar reservorios intracelulares o nichos. Una vez que UPEC ha invadido la célula epitelial superficial de la vejiga, se divide rápidamente a nivel intracelular formando grupos de bacterias llamadas comunidades bacterianas intracelulares (CBI) que progresan a través de varias etapas y culminan con propiedades similares a una biopelícula bacteriana (conducta comunitaria) lo cual les permite evadir la respuesta inmunológica del huésped y persistir en el tracto urinario hasta meses después de la primoinfección (46,47). Eventualmente la bacteria se desprende de la biopelícula, atraviesa la membrana celular y brota al lumen de la vejiga, pudiendo unirse nuevamente al epitelio e iniciar una nueva ronda de formación de CBI (23,48). Estos reservorios intracelulares pueden persistir varias semanas a pesar del tratamiento antibiótico y ser indetectable por el sistema. Los pili 1 median la

adhesión a la uroplakina y una vez dentro de la célula UPEC se divide rápidamente manteniendo una morfología de CBI desorganizada (19,23,46,48). Luego las CBIs sufren un cambio importante en su fenotipo y la tasa de división cae bruscamente adquiriendo propiedades de biofilm (46). Se denomina biofilm a una cantidad de bacterias unidas unas a las otras ó a una superficie que desarrollan una conducta comunitaria quedando envueltas en una matriz polisacárida extracelular. Estas características hacen que ni el antibiótico ni el huésped puedan actuar por varias razones entre ellas: la incapacidad de penetrar en la CBI y la baja tasa de reproducción bacteriana en el caso del antibiótico; la imposibilidad de opsonización mediada por anticuerpos y nula respuesta de polimorfonucleares por parte del huésped (49). Una vez que la CBI madura, comienza la formación de una segunda CBI a partir de bacterias que escapan de la CBI primaria. Se cree que ocurren múltiples ciclos de CBI pero luego de varios días sólo un reservorio pequeño de grupos bacterianos intracelulares permanece. El uroepitelio permanece intacto a esta altura, y se cree que el epitelio subyacente a las células superficiales estaría en una fase de crecimiento y renovación precediendo un proceso de exfoliación de las células superficiales originales quedando las mismas expuestas a una nueva invasión por UPEC. En esta etapa (previo a una nueva invasión), no hay acciones tomadas ni por UPEC ni por el huésped, pudiendo residir la bacteria hasta meses antes de una nueva infección (19,23).

Estudios recientes en humanos han demostrado que tanto la presencia de CBI como de bacterias intracelulares se asocian a ITU-R y en el caso de los niños especialmente en aquellos sin malformaciones del tracto urinario

## 2.2 Factores de riesgo del huésped para el desarrollo de ITU-R

### Factores de riesgo en mujeres premenopáusicas

#### Factores conductuales:

Las mujeres jóvenes sexualmente activas son las que muestran una mayor predisposición a presentar ITU-R siendo el principal factor predisponente el número de relaciones sexuales (aumenta el riesgo 9 veces en aquellas mujeres que mantienen relaciones diarias). Aumentan también el riesgo el uso de espermicidas durante 12 meses y el cambio de pareja sexual durante el año anterior. Gupta et al. demostraron que el espermicida contenido en los métodos anticonceptivos ocasionaba un aumento de la concentración de *Escherichia coli* y una disminución de los lactobacilos vaginales (protectores) (50).

#### Edad, agente etiológico de la primera ITU y uso de antibióticos:

Se encuentra una mayor predisposición a ITU-R, cuando el primer episodio ocurrió antes de los 15 años y si fue causado por *E. coli*, así como el uso reciente de antibióticos, dado que altera la flora vaginal normal y facilita la colonización por uropatógenos.

#### Factores Inmunológicos:

Se ha demostrado que las células epiteliales del tracto urinario de las pacientes no secretoras para el grupo ABO, son más susceptibles a la adherencia por uropatógenos, debido a que expresan dos glucoesfingolípidos en su membrana celular y estos tienen una mayor afinidad para los receptores de *E. coli*. También la expresión del fenotipo P1 se ha asociado con pielonefritis recurrente (51). En los casos de ITU-R, además de las características particulares de las bacterias, las pacientes pueden tener alteraciones en los TLRs y/o de los receptores específicos de los neutrófilos (CXCR1/2). Los receptores TLRs se localizan en la superficie celular o dentro de organelos como los fagosomas, donde detectan algunos ligandos microbianos tales como

la flagelina, ciertos LPS y lipopéptidos bacterianos favoreciendo la activación de ciertas vías de señalización (como NF-kB y la secreción de quimiocinas, como CXCL-8 (IL-8)) interactuando con sus receptores específicos CXCR1 y CXCR2, existentes en los neutrófilos y facilitando su migración hacia la vejiga o riñones (30). Al llegar a su destino, los neutrófilos se unen, fagocitan y eliminan las bacterias. De este modo, en mujeres y niñas con ITU-R se ha comprobado tanto una expresión reducida de TLR4 como la existencia de ciertas variaciones genéticas en el promotor del gen que codifica TLR4 que reducen su expresión. Se ha descrito que ciertos polimorfismos presentes en los genes que codifican tanto los TLR2 como los receptores específicos de los neutrófilos CXCR1, favorecen la recurrencia (52).

#### Factores anatómicos:

La distancia menor entre la uretra y el ano es un factor predisponente de ITU-R (53).

#### **Factores de riesgo en mujeres postmenopáusicas**

La incontinencia urinaria y la historia de infecciones urinarias previo a la menopausia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ITU-R en la mujer postmenopáusica (OR 5.79, IC 95% 2.05-16.42, p.000 y OR4.85, IC95% 1.7-13.84, p0.003). La diabetes mellitus insulino dependiente también se ha asociado con la ITU-R (54). La relación sexual reciente, también se vincula con ITU-R en mujeres posmenopáusicas sanas (55).

Dentro de este grupo poblacional, los factores anatómicos o funcionales que afectan el adecuado vaciado de la vejiga se asocian a ITU recurrente. En algunas mujeres en quienes las ITU-R no tienen relación con patología urológica subyacente, se plantea como causa la disminución de estrógenos vaginales, lo que condiciona un descenso en la concentración vaginal de glucógeno y secundariamente de los lactobacilos, con el consecuente aumento del pH vaginal y predisposición para la colonización de uropatógenos (51).

En la Tabla 3 se resumen los principales factores de riesgo del huésped según

el rango etario (56).

### **Factores de riesgo en niños**

Entre un 25-35% de los niños con infecciones urinarias agudas pueden evolucionar a la recurrencia.

El riesgo de ITU-R se asocia en las niñas a diferentes factores según las etapas de la vida, En menores de un año predomina en los varones debido a la presencia de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario como lo son el Reflujo vesico-ureteral (RVU) o las valvas uretrales persistentes. En niñas mayores de un año el riesgo de ITU-R casi duplica al masculino, debido a condiciones como: la sinequia de labios menores, el aseo incorrecto de los genitales y la postura durante la micción.

En escolares, el inicio de las clases (con un cambio brusco en el régimen de evacuación de la vejiga), la pubertad (donde aparece la menarca) y los malos hábitos higiénicos aumentan el riesgo de recurrencia.

En la adolescencia, el inicio de las relaciones sexuales, es otro factor favorecedor de las ITU-R.

La primera ITU puede traducir una anomalía funcional o anatómica del tracto urinario, por lo que se requiere de un estudio imagenológico de las vías urinarias; éstas se han detectado hasta en 38% de los niños con infecciones urinarias.

El factor de riesgo más importante para ITU-R en niñas y niños es el RVU. Este trastorno puede ser secundario a la misma ITU o primario debido a la inserción anormal del uréter en la vejiga, ya sea por implantación anómala o por tener un trayecto submucoso intravesical muy corto.

De acuerdo a reportes internacionales, la incidencia reportada es la siguiente: menores de 1 año, 45%; de 1 a 3 años, 30%; de 3 a 4 años, 16%, de 5 a 12 años, 10 %; adolescentes y adultos, 5%. Es 3,4 veces más frecuente en la raza blanca en comparación con la afrodescendiente (57). El RVU primario afecta al 1% de la población infantil y se presenta en el 30-50% de niños con ITU. Tradicionalmente se ha considerado que las ITU en los niños con RVU son la

principal causa de daño permanente del parénquima renal y de la progresión a insuficiencia renal crónica e hipertensión

## **TRATAMIENTO**

El objetivo del tratamiento de las ITU-R es curar la infección, corregir los factores predisponentes y evitar la recurrencia. El tratamiento consta de medidas generales y tratamiento antibiótico.

El tratamiento empírico inicial de la ITU requiere conocer el patrón de resistencia local de los microorganismos (el cual cambia en el tiempo) y no debe incluir antimicrobianos cuyas tasas de resistencia superen el 10 a 20% (58). La elección de un antibiótico en la ITU-R, depende de la concentración que este alcanza en el parénquima renal (en el caso de pielonefritis) y en la capa más profunda de la pared de la vejiga. Por lo tanto, la excreción-concentración urinaria y la determinación de la actividad del antibiótico en la orina son importantes para la decisión de si su uso se justifica o no en el tratamiento de la ITU. En el caso de los betalactámicos, el éxito terapéutico depende del tiempo en el que la concentración del antibiótico permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM), por lo tanto cuanto mayor es el tiempo mejor será el resultado terapéutico. Los puntos de corte que definen sensibilidad o resistencia se basan en las concentraciones que alcanza el fármaco en sangre y no en orina. La excreción urinaria que presentan algunos antibióticos como los betalactámicos, hace que su concentración allí sea superior a la que alcanza en el plasma, superando ampliamente los valores de CIM de resistencia. En el caso de los antimicrobianos con actividad dependiente de los picos de concentración máxima sobre la CIM, como los aminoglicósidos y las quinolonas, el resultado adecuado de la terapia se basa en dosis que garanticen picos máximos de concentración antibiótica en relación al CIM con relativa independencia al tiempo de concentración mantenido bajo la curva (59).

### 3.1 Tratamiento en niños/as:

#### ***Tratamiento no farmacológico***

Hidratación adecuada. Educar sobre hábitos miccionales: Micción cada 3 hrs, no posponer deseo miccional. Educar sobre hábitos defecatorios: evitar constipación, aseo adecuado, cambiar pañales frecuentemente. La lactancia materna tiene efecto protector en los primeros meses de vida. En casos de enuresis se debe realizar terapia conductual. En pacientes con incontinencia urinaria, el estudio urodinámico orientará la decisión del uso de anticolinérgicos. Se deben tratar adecuadamente las alteraciones anatomofuncionales detectadas.

#### ***Tratamiento farmacológico.***

##### Perfil de susceptibilidad antibiótica y resistencia

En la tabla 4 se muestran los perfiles de susceptibilidad a antibióticos en cepas de *E. coli* y no *E. coli* (*Proteus* spp, (5.7%), *Klebsiella pneumoniae* (4.0%), y *Enterobacter* spp (1.6%) aisladas de niños con ITU adquirida en la comunidad en Uruguay (12)

Recientemente, la Academia Americana de Pediatría publicó nuevas directrices para el diagnóstico y manejo de la primera infección urinaria en lactantes febriles y niños de 2-24 meses de edad, sugiriendo para el tratamiento oral; cefalosporinas de 1ra y 2da generación, TMP-SMZ o amoxicilina-clavulánico (60).

De acuerdo a los perfiles de susceptibilidad de los principales agentes de ITU en niños en Uruguay, nitrofurantoína, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima serían los antibióticos adecuados para el tratamiento pediátrico de ITU (nitrofurantoína sólo en ITU baja). Los elevados porcentajes de resistencia a TMP-SMZ impiden su uso para el tratamiento empírico. Estos datos sustentan la vigencia de las Normas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Infección Urinaria en Niños donde se sugiere cefuroxime o

cefuroxima-axetilo (cuando se requiere tratamiento intravenoso o para el tratamiento oral en niños menores de 1 año respectivamente), amoxicilina-clavulanico o nitrofurantoína para la cistitis no complicada en niños mayores de 1 año.

### **3.2 Profilaxis en niños/as**

Los factores que se deben considerar antes de iniciar profilaxis antibiótica luego de una ITU son:

- Riesgo de recurrencia de ITU, especialmente pielonefritis
- Riesgo individual de daño o cicatriz renal
- Alteración del vaciamiento de la vejiga
- RVU severo (grado 3, 4 o 5)
- Uropatía obstructiva
- Efectos adversos del uso de antibióticos por largo tiempo
- Adherencia al tratamiento (del paciente o su familia)

Las dosis recomendadas de antibióticos profilácticos son:

- Nitrofurantoina 2mg/kg/d
- Cefadroxilo 3-5mg/kg/d o cefalotina 25/mg/kg/d

Los datos sobre la profilaxis antimicrobiana son contradictorios según diferentes trabajos. Por un lado, las indicaciones de profilaxis antibiótica para prevenir ITU-R han disminuido significativamente, varios estudios han demostrado que la profilaxis no disminuye el riesgo de la recurrencia de ITU febril en los 12 meses después del primer episodio en niños con o sin reflujo (61). Por otro lado, se han reportado una reducción estadísticamente significativa en reducir el riesgo de ITU recurrente cuando se realiza profilaxis antimicrobiana de larga duración (variando desde las 10 semanas hasta los 12

meses) (62).

En un estudio prospectivo, metacéntrico y aleatorizado en el cual se evaluaron tres opciones de manejo del paciente con RVU: profilaxis antibiótica, tratamiento endoscópico o vigilancia como único control en niños entre 1 y 2 años con RVU grado III y IV se encontraron diferencias en las tasas de recurrencia de ITU en las niñas (no en los niños) entre el grupo de tratamiento con profilaxis (19%), el grupo de tratamiento endoscópico (23%) y el grupo de vigilancia (57%) ( $p < 0,0001$ ); no existiendo diferencias entre profilaxis antibiótica y tratamiento endoscópico. En niñas, la tasa de recurrencia se asoció con la persistencia del reflujo a los dos años, con más ITU en las que tenían mayor RVU ( $p = 0,0095$ ). Existe acuerdo en que los niños con RVU de bajo grado (I y II) no se benefician de ninguna intervención preventiva. Los niños con reflujo de alto grado (IV y V) deben manejarse con cautela ya que los únicos trabajos que los incluyen apuntan el beneficio de la profilaxis e, incluso, de la corrección endoscópica. Es en los grados intermedios (grado III) donde existen controversias en cuanto a la recomendación de intervención. La recomendación actual de la Conferencia de Consenso “Manejo diagnóstico y terapéutica de las infecciones del tracto urinario en la infancia” en cuanto a la profilaxis con antibióticos en niños con RVU es no administrarla en los grados I-III y administrarla en los grados IV-V al menos durante un año (63).

Se aconseja utilizar profilaxis solo en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico prenatal de anomalías vía urinaria mientras completo estudio
- Menores de 2 años con ITU febril, hasta completar estudio de imágenes
- RVU G3 o mayor
- ITU recurrente
- Disfunción vesical, mientras mejora el patrón miccional.

### 3.3 Tratamiento en mujeres

### ***Tratamiento no farmacológico***

Limitar el uso de espermicidas y el uso de tampón vaginal, aumentar la ingesta de líquidos y practicar la micción post-coital temprana son algunas de las medidas indicadas para evitar las ITU.

### ***Tratamiento farmacológico***

#### Perfil de susceptibilidad antibiótica y resistencia

En mujeres con cistitis no complicada es predecible el germen causal así como la susceptibilidad antimicrobiana por lo que se puede obviar la búsqueda rutinaria del agente microbiano específico, frente al primer episodio de ITU.

En la Tabla 5 se observan los perfiles de susceptibilidad de ITU comunitaria por *E.coli* en Uruguay.

Si bien en varias pautas terapéuticas se propone el uso de trimetoprim sulfametoxazol, según los datos de susceptibilidad antibiótica en Uruguay no sería una opción válida. La resistencia a ciprofloxacina ha ido en aumento de 7 % de aislamientos en el 2004 a 15% en el 2010 (8,64). Según trabajos en Uruguay las cepas resistentes a quinolonas se asocian a cepas de *E.coli* aisladas de pacientes con ITU complicada y mayores de 60 años, por lo que su uso no sería recomendable en estas situaciones (8).

La duración adecuada del tratamiento ha sido un tema largamente estudiado. En la tabla 6 se resumen los diferentes resultados de varios trabajos. Los estudios analizados compartían la población en estudio: mujeres adultas mayores de 18 años, con ITU no complicada, se trataban de ITU baja, e ITU alta en el caso de Talan et al (65). Los porcentajes observados en la tabla corresponden a la erradicación bacteriana en un periodo comprendido entre 10 días y 8 semanas post-tratamiento. En los trabajos Vogel et al (66), Arredondo-García et al (67), Iravani et al (68), las diferencias entre los tres grupos de comparación no fueron estadísticamente significativas concluyendo en que el tratamiento de tres días muestra resultados similares siendo una opción de tratamiento adecuada. Iravani et al observó que se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los controles microbiológicos

alejados, demostrando una mayor persistencia de los patógenos en los grupos de siete días de tratamiento. Talan et al para el caso de PNA no complicada observó diferencias significativas entre los grupos, concluyendo que el tratamiento con mayor tasa de erradicación sería de siete días con ciprofloxacina.

Se concluye que es preferible el régimen empírico de 3 días para ITU baja el cual resulta de alta efectividad y aceptable tolerancia.

En función de los resultados expuestos se propone para la cistitis aguda tratamiento empírico con nitrofurantoína por 3-7 días (tabla 7). Si bien hay aproximadamente 25% de resistencia a ampicilina sulbactam, no contamos con datos de amoxicilina clavulánico. El clavulánico tiene 4-5 veces más poder inhibidor de betalactamasas que el sulbactam y su alta concentración en orina permite superar la CIM incluso en cepas informadas como resistentes, por lo que podría ser una alternativa terapéutica (69). En caso de mujeres menores de 60 años con pielonefritis aguda no complicada se recomienda el uso de cefuroxime axetil via oral o ciprofloxacina (si bien se recomienda restringir su uso con el fin de disminuir la presión selectiva y el desarrollo de resistencia). Para pielonefritis complicadas o que requieren internación se recomienda ceftriaxona i/v por 10-14 días.

### **3.4 Tratamiento profiláctico en mujeres**

Para la prevención de la ITU-R se han planteado diferentes medidas (Tabla 8):

#### **Profilaxis continúa con antibióticos a dosis bajas:**

Disminuye la recurrencia en el 95% al comparar con pacientes que no reciben profilaxis o con el uso de placebo (reduce la frecuencia de ITU de 2-3 a 0.1-0.2 episodios por pacientes al año) (70,71). Su acción profiláctica se produce por tres mecanismos, bien por inhibición de la adhesión bacteriana a la mucosa vaginal por las concentraciones subinhibitorias de antibiótico, por disminución de la concentración de enterobacterias uropatógenas del reservorio fecal, o bien, por conseguir esterilizar de forma intermitente la orina (71). Se lleva a

cabo con una dosis nocturna durante 6 meses. La nitrofurantoína 50-100 mg día v/o, actúa a altas concentraciones por periodos cortos, produciendo la eliminación repetida de las bacterias de la orina; no altera la microbiota intestinal y 80% de la recurrencia son por microorganismos sensibles a la misma. Tiene el problema de los efectos adversos, los que son más frecuentes en los pacientes mayores de 50 años (reacciones pulmonares agudas y alergias cutáneas). En un metaanálisis que incluyó a 219 mujeres con infecciones urinarias de repetición, la nitrofurantoína, a una dosis diaria nocturna de 50 mg, se consideró como una alternativa apropiada y con un buen perfil de tolerabilidad (72). Betalactámicos deben ser administrados en dosis mínimas para evitar los efectos deletéreos en la microbiota vaginal e intestinal. Dentro de estos se destaca la cefalexina 125-250mg/día v/o con menos efectos adversos. Un 60% de las mujeres volverán a presentar recurrencias a los 3–4 meses de haber abandonado la quimioprofilaxis. En estos casos, se puede mantener hasta 2 años, o incluso, durante un período más prolongado (73).

#### **Profilaxis antimicrobiana post-coital**

Se utilizan los mismos fármacos y dosis que la profilaxis continua, administrada solo después de una relación sexual. Se sugiere su uso en casos en que este demostrada la asociación temporal de las ITU con la relación sexual (74). En un estudio prospectivo aleatorio doble ciego que utilizó trimetoprim sulfametoxazol (40/200 mg) se observó que su administración poscoital reducía la incidencia de infección urinaria del 3,6 al 0,3% por paciente-año (75). La administración poscoital de fluoroquinolonas, cefalexina o nitrofurantoína reduce las tasas de reinfección en porcentajes similares.

#### **Terapia de remplazo estrogénico en la mujer post menopausia**

En una revisión publicada en Cochrane Library , en la que se analizaron cinco estudios aleatorios, cuatro de ellos controlados con placebo se establece un beneficio significativo de los estrógenos sobre el placebo (OR 2.5) (76).

## **Uso de vacunas**

Otra alternativa para prevenir las ITU-R en la mujer es el uso de vacunas. Se describen 2 tipos de vacunas una por vía vaginal y la otra por vía oral (77).

Vacuna vaginal: es una vacuna de células completas que tiene 10 cepas uropatogenas humanas muertas por calor (6 cepas de *E.coli* y una cepa de *Proteus mirabilis*, otra de *Enterococcus fecalis* y una de *Klebsiella pneumoniae*). En un estudio se obtuvo un cambio significativo en el porcentaje de pacientes sin ITU por *E.coli* al comparar pacientes vacunados (72.5%) vs placebo (30%), siendo aún mayor en mujeres sexualmente activas, menores de 52 años de edad y sin histerectomía previa (77).

Vacuna oral (Uro-Vaxom): es una vacuna de extractos proteicos liofilizados provenientes de 18 cepas de *E.coli* uropatógenas. En varios estudios donde se aplicó a mujeres con ITU-R la vacuna y a otro grupo placebo, los pacientes con vacuna tuvieron menor recurrencia (78).

## **Ingesta de arándanos rojos**

Estudios in vitro han demostrado la actividad inhibitoria de la adherencia bacteriana del jugo de arándanos rojo a través de dos compuestos: la fructosa que interfiere la adhesión del pili tipo 1 (manosa-sensible) y la pro-antocianidina que inhibe la adhesión del pili P (manosa resistente) (79).

Los datos en cuanto a su efectividad para reducir ITU-R son discordantes. En el año 2004, The Cochrane Library publicó una revisión sobre el uso de arándano rojo para prevenir las ITU (80) y concluye que “existe alguna evidencia de dos estudios aleatorios controlados que el arándano rojo puede disminuir el número de ITU sintomáticas en un período de 12 meses en la mujer”. Por otra parte, no está clara la mejor forma de administración (jugo, tabletas o cápsulas) como tampoco la dosis óptima. Se necesitan nuevos estudios bien diseñados para aclarar estas dudas (81).

## **Lactobacilos**

Son inmunomoduladores y aumentan la producción de IgA secretora vesical,

por lo cual se podrían utilizar como coadyuvantes en el tratamiento profiláctico de ITU. El lactobacilo acidofilo es el único con el cual se han realizado estudios (82). Se han llevado a cabo muchos trabajos con probióticos y los resultados no son concluyentes por lo que aún faltan ensayos clínicos controlados que avalen su uso (83).

### **CONCLUSIONES:**

La alta prevalencia de las ITU-R y los nuevos modelos patogénicos propuestos (CBI) hacen necesario el desarrollo de estudios para la evaluación de nuevos tratamientos y medidas preventivas óptimas. Se proponen 2 algoritmos de manejo de la ITU-R en la mujer sexualmente activa y postmenopáusica (Figuras 1 y 2) (84).

## Anexos

**Tabla 1. Patógenos aislados en ITU no complicada en mujeres**

	<i>E.coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Klebsiella spp</i>
<b>Seija,V (2010)</b> (8)	84,5%	8,4%	3,2%	3,9%
<b>Stamm,WE (1993)</b> (90)	80%	12,5%	1,5%	1,5%
<b>Raka,L (2004)</b> (9)	80,5%	-	6,1%	5,9%
<b>Andreu,A (2008)</b> (10)	70,8%	-	6,6%	6,8%

**Tabla 2. Patógenos aislados en ITU complicada en mujeres**

	<i>E.coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Klebsiella Spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>Seija, V (2010)</b> (8)	77,4 %	3,1%	5%	7,5%	5,7%	-
<b>Arakawa, S (2007)</b> (85)	29,2 %	-	2%	5,2%	-	24,4%
<b>Cox, CE (2002)</b> (11)	52,7 %	-	13%	3,4%	-	6,1%
<b>Koeijers, JJ (2010)</b> (86)	48%	-	6%	3%	-	9%

**Tabla 3. Factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario, identificados en los distintos grupos de edad**

15-50 años	50-70 años	>70 años
Coito	Perdida de estrógenos	Cateterización
Diafragma/espermicida	Cirugía urogenital	Incontinencia
Antibióterrapia previa	Incontinencia	Cirugía urogenital
Infección Urinaria previa	Cistocele	Estado mental alterado
Infección materna	Residuo posmiccional	Antimicrobianos
Infección Urinaria en infancia	Status no secretor	Alteración de flora vaginal
Status no secretor	Infección Urinaria previa	
Alteración de flora vaginal	Alteración de flora vaginal	

Extraído de Andreu "Infección del tracto urinario en la comunidad: Patogenia de las infecciones del tracto urinario".(56)

**Tabla 4. Resistencia antimicrobiana**

<b>Antibiotico</b>	<b><i>E.coli</i> (%) N=110</b>	<b>No <i>E.coli</i> (%) N=14</b>	<b>Valor-p</b>
<b>AMP</b>	46(41.8)	6(42.9)	NS
<b>AMS</b>	78(70.9)	9(64.3)	NS
<b>AMC</b>	96(87.3)	10(71.4)	NS
<b>KF</b>	82(74.5)	10(71.4)	NS
<b>CXM</b>	110(100)	10(71.4)	0.00
<b>TGC</b>	110(100)	12(85.8)	0.01
<b>CN</b>	106(96.4)	13(92.9)	NS
<b>AK</b>	110(100)	14(100)	-
<b>NAL</b>	101(91.8)	13(92.9)	NS
<b>CIP</b>	108(98.2)	14(100)	NS
<b>F</b>	107(97.3)	3(21.4)	0.00
<b>CARB</b>	110(100)	14(100)	-
<b>TMP-SMZ</b>	65(59)	12(85.7)	NS

Extraído de: "Infección del tracto urinario en Uruguay en niños; etiología, la resistencia a los antimicrobianos y uropatógena *Escherichia coli* virulotyping"[Robino. L] (12). Ampicilina(AMP), ampicilina-sulbactam(AMS), amoxicilina-clavulanico(AMC), cefaloxina(KF), cefuroxime(CXM), cefalosporina de tercera generación(TGC), gentamicina(CN), amikacina (AK), ácido nalidixico(NAL), ciprofloxacina(CIP), nitrofurantoina(F), carbapenem(CARB), trimetoprim sulfametoxazol(TMP-SMZ).

**Tabla 5. Perfiles de sensibilidad de *E.coli* en pacientes con ITU comunitaria**

<b>Antibiótico</b>	<b>IU baja Sensible (%)</b>	<b>IU alta Sensible (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Ampicilina</b>	48	46,3	0,79
<b>Ampicilina/sulbactam</b>	75	76,5	0,76
<b>Cefuroxime</b>	99	99,3	0,77
<b>Cefalosporinas tercera generación</b>	100	100	-
<b>Nitrofurantoína</b>	99	98	0,54
<b>TMP-SFZ</b>	70	64,5	0,36
<b>Ac.nalidíxico/pipemidico</b>	79,2	77	0,68
<b>Ciprofloxcina</b>	85,1	84,9	0,95
<b>Gentamicina</b>	95	98,7	0,08
<b>Amicacina</b>	100	100	-
<b>Carbapenemes</b>	100	100	-

Extraído de Seija V, 2010. (8)

**Tabla 6. (%) Cura microbiológica según días de tratamiento para ITU no complicada**

<b>Autores</b>	<b>3días</b>	<b>7días</b>	<b>14días</b>	<b>Valor p</b>	<b>Posología</b>
<b>Vogel 2004</b> (66)	98% [CFX]	93% [CFX]	-	P= 0.16	250mg cada 12 hs
<b>Talan 2000</b> (65)	-	85% [CFX]	74%[STX]	P=.004	CFX:500 mg c/12hs. STX: 160/800mg c/12hs
<b>Arredondo-García 2004</b> (67)	83,5% [CFX]	81,5% [STX] 82,2% [NFX]	-	-	CFX: 250mg c/12hs. STX:160/800mg c/12hs. NFX: 400mg c/12hs
<b>Iravani 1999</b> (68)	88% [CFX]	86% [N]* 93% [STX]*	-	-	CFX:100mg c/12hs. N:100mg c/12hs. STX:160/800mg c/12hs

Ciprofloxacina [CFX] (3 días y 7 días para casos de PNA no complicada), Nitrofurantoína [N] (7 días y otros casos 14 días), Trimetroprim sulfametoxazol [STX] (7días) y Norfloxacino [NFX] (7 días). Todos los antibióticos fueron administrados vía oral. \*Se observó un % mayor de recidivas estadísticamente significativo en el grupo de 7 días en comparación al grupo de 3 días (16% vs 8% respectivamente).

**Tabla 7. Característica de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la cistitis**

<b>ATB</b>	<b>Dosis</b>	<b>Tiempo de tratamiento</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Eficacia antimicrobiana</b>	<b>Eficacia clínica</b>
<b>Nitrofurantoina</b>	100mg 2 veces día	5-7 días	Nauseas, cefalea	88%	93%
<b>TMP/SMX</b>	160/800m g 2 veces día	3 días	Rash, urticaria, nauseas, vómitos, alt. hematologicas	94%	93%
<b>Fosfomicina trometamol</b>	3g	Dosis unica	Diarrea, nauseas, cefaleas	80%	91%
<b>Fluoroquinolonas</b>	Varía según antibiótico	3 días	Nauseas, vómitos, cefaleas, diarrea, insomnio, somnia	91%	90%
<b>Beta lactamicos</b>	Varía según antibiótico	3-5 días	Diarrea, nauseas, vómitos, rash, urticaria	82%	89%

Extraído de: Gupta K et al “International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases” (50)

**Tabla 8. Herramientas profilácticas para ITU**

<b>Método</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>	<b>Evidencia/Significancia</b>
<b>Arándanos Americanos (F. Sánchez et al. 2013) (87) (M. Beerepoot et al. 2011)(88)</b>	Pocos efectos adversos. No generan resistencia microbiológica.	Menos potencial profiláctico. Resultados dependientes de otras causas orgánicas y anatómicas.	No acordes. Distintos estudios muestran distintos resultados.
<b>Cysticlean® (F. Sánchez et al. 2013) (87)</b>	Pocos efectos adversos. No genera interacciones con otros medicamentos. No genera resistencia microbiológica. No altera el metabolismo de la glucosa (uso seguro en DM) Potencial profiláctico.	Los diferentes preparados difieren en concentración de PAC debido a la falta de medidas de medición, influyendo en los resultados.	Al sexto mes se logró un 75% de reducción en recurrencias de ITU. Valor $p < 0,0001$ con un IC 95% (Unico estudio realizado)
<b>TMP-SMX (M. Beerepoot et al. 2011) (88) (X. Albert et al. 2004) (71)</b>	Fácil acceso	Resistencia microbiológica >90% al mes de tratamiento Efectos adversos varios.	Poco nivel de significancia debido a la elevada resistencia.
<b>Hipurato de Metenamina (B. Lee et al.; 2012) (89)</b>	Efecto logrado en uso a corto plazo (< 7 días)	No logra efecto en vejiga neurógena y malformaciones renales.	IC 95% valor $p < 0,0001$ en últimos estudios
<b>Uso prolongado de ATB (X. Albert et al. 2004) (71) (G. Williams &amp; J. Craig 2011) (62)</b>	Fácil acceso	Resistencia elevada. Duración de efecto únicamente mientras el tratamiento fue instaurado. Elevado porcentaje de efectos adversos	Difiere de acuerdo al antibiotico empleado (nitrofurantoina, cotrimazol, norfloxacin, cefalexina, TMP)

Referencias: PAC: Proantocianidinas; Cysticlean®: Preparado natural a base de arándanos rojos americanos, cuya presentación puede ser de 10, 30 o 60 cápsulas para ingesta via oral diaria; Hipurato de Metenamina: Antibiotico bactericida de amplio espectro a base de sales de metenamina combinado con ácido hipúrico; TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol; ATB: Antibioticos; DM: Diabetes Mellitus

Figura 1. Algoritmo de manejo de ITU-R en la mujer posmenopáusica

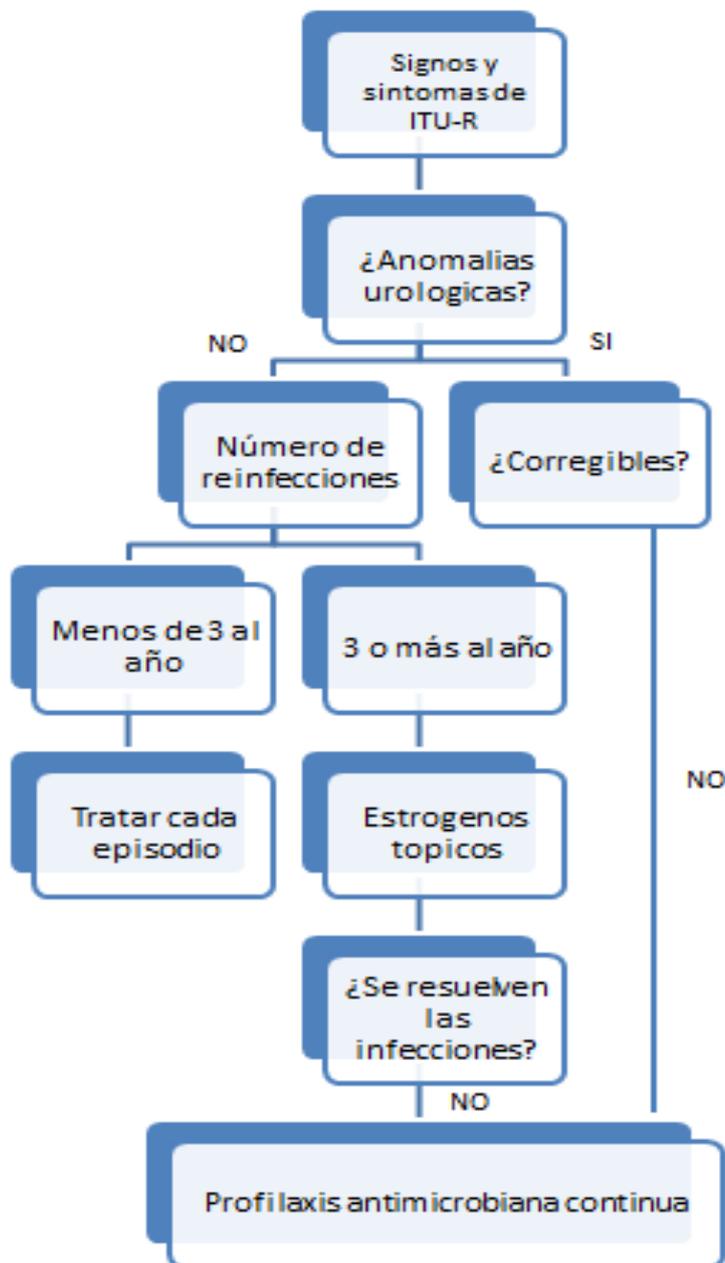
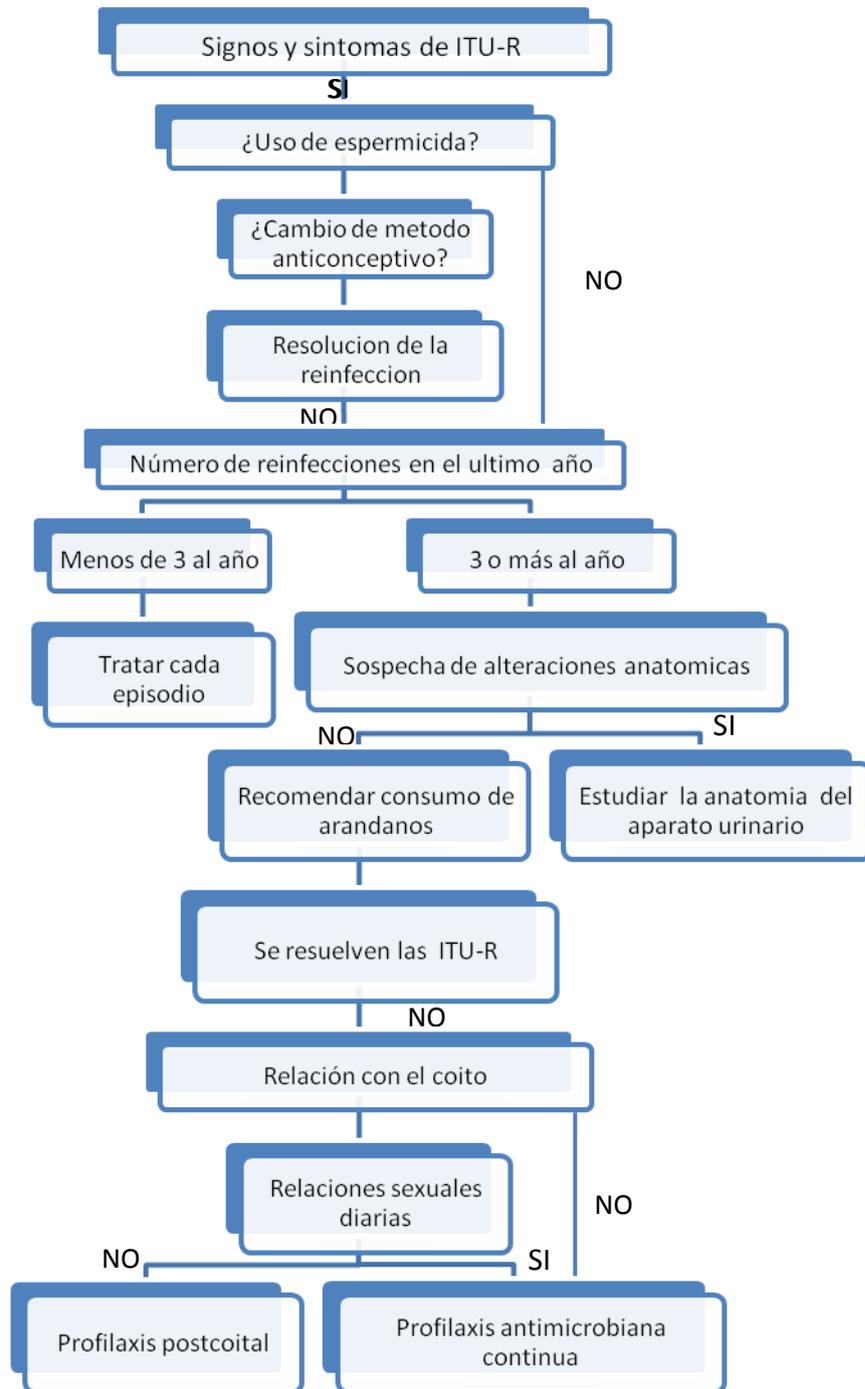


Figura 2. Algoritmo de manejo de ITU-R en mujeres sexualmente activas



## REFERENCIAS

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-Month*. 2003. p. 53–70.
2. Griebing TL. Urologic diseases in america project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol* [Internet]. Elsevier; 2005 Apr 4;173(4):1288–94. Available from: <http://www.jurology.com/article/S0022534705610841/fulltext>
3. Silverman J a, Schreiber HL, Hooton TM, Hultgren SJ. From physiology to pharmacy: developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol Rep*. 2013;14:448–56.
4. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan 1; 52(1):23–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3060891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Foxman B. Recurring urinary tract infection: Incidence and risk factors. *Am J Public Health*. 1990;80:331–3.
6. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22:91–9.
7. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol Sci* [Internet]. Elsevier; 2014 Mar ;25(1):1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879522614000037>
8. Seija DV, Frantchez V, Pintos M, Bataglino MN, Torales M, Díaz Á, et al. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. 2010;
9. Raka L, Mulliqi-Osmani G, Berisha L, Begolli L, Omeragiq S, Parsons L, et al. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosova. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2004 Mar 23(SUPPL. 1):S2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037322>
10. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de

primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2008 Apr ;130(13):481–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775308714842>

11. Cox CE, Marbury TC, Pittman WG, Brown GL, Auerbach SM, Fox BC, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of gatifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and pyelonephritis. *Clin Ther*. 2002;24(2):223–36.
12. Robino L, García-Fulgueiras V, Araujo L, Algorta G, Pérez MC, Vignoli R. Urinary tract infection in Uruguayan children: aetiology, antimicrobial resistance and uropathogenic *Escherichia coli* virulotyping. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. Elsevier; 2014 Sep from: <http://www.jgaronline.com/article/S2213716514000988/fulltext>
13. Mirsoleymani SR, Salimi M, Shareghi Brojeni M, Ranjbar M, Mehtarpoor M. Bacterial pathogens and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infections: a four-year surveillance study (2009-2012). *Int J Pediatr* [Internet]. 2014;2014:126142. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4052188&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälhmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991;66:232–4.
15. Kliegman, Bherman, Jenson S. *Nelson Tratado de Pediatría. Tratado de Pediatría*. 2008.
16. Shim YH, Lee JW, Lee SJ. The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2009 Feb 24(2):309–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830717>
17. Capdevila Cogul E, Martín Ibáñez I, Mainou Cid C, Toral Rodríguez E, Cols Roig M., Agut Quijano T, et al. Primera infección urinaria en el lactante sano: epidemiología y pautas de diagnóstico y tratamiento. *An Pediatría* [Internet]. Elsevier; 2001 Jan;55(4):310–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403301776916>
18. Cavagnaro F. Urinary tract infection in childhood. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22:161–8.
19. Schilling JD, Hultgren SJ. Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for

- uropathogenic *Escherichia coli*. 2002;19:457–60.
20. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:123–40.
  21. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:4555–8.
  22. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1991;4:80–128. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=358180&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  23. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology*. 2002. p. 257–71.
  24. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J*. 2000;19:2803–12.
  25. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci*. 2001;114:4095–103.
  26. Thumbikat P, Berry RE, Zhou G, Billips BK, Yaggie RE, Zaichuk T, et al. Bacteria-induced uroplakin signaling mediates bladder response to infection. *PLoS Pathog*. 2009;5.
  27. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall Protein Binds to Type 1 Fimbriated *Escherichia coli* and Prevents *E. coli* from Binding to Uroplakin Ia and Ib Receptors. *J Biol Chem*. 2001;276:9924–30.
  28. Godaly G, Bergsten G, Freundéus B, Hang L, Hedlund M, Karpman D, et al. Innate defences and resistance to gram negative mucosal infection. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2000 Jan ;485:9–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11109082>
  29. Fischer H, Ellström P, Ekström K, Gustafsson L, Gustafsson M, Svanborg C. Ceramide as a TLR4 agonist; a putative signalling intermediate between sphingolipid receptors for microbial ligands and TLR4. *Cell Microbiol*. 2007;9:1239–51.
  30. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney

damage. *International Journal of Nephrology*. 2012.

31. Hanisch FG, Hacker J, Schroten H. Specificity of S fimbriae on recombinant *Escherichia coli*: Preferential binding to gangliosides expressing NeuGc $\alpha$ (2-3)Gal and NeuAc $\alpha$ (2-8)NeuAc. *Infect Immun*. 1993;61:2108–15.
32. Malagolini N, Cavallone D, Wu XR, Serafini-Cessi F. Terminal glycosylation of bovine uroplakin III, one of the major integral-membrane glycoproteins of mammalian bladder. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2000;1475:231–7.
33. Khan AS, Kniep B, Oelschlaeger TA, Van Die I, Korhonen T, Hacker J. Receptor structure for F1C fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2000;68:3541–7.
34. Servin AL. Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2005 Apr 18(2):264–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1082796&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Nowicki B, Selvarangan R, Nowicki S. Family of *Escherichia coli* Dr adhesins: decay-accelerating factor receptor recognition and invasiveness. *J Infect Dis* [Internet]. 2001 Mar 1;183 Suppl S24–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171008>
36. Bouguéneq C Le. Adhesins and invasins of pathogenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2005 Oct 295(6-7):471–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422105000949>
37. Backhed F, Soderhall M, Ekman P, Normark S, Richter-Dahlfors A. Induction of innate immune responses by *Escherichia coli* and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cell Microbiol* [Internet]. 2001;3:153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260138>
38. Ohashi K, Burkart V, Flohé S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J Immunol*. 2000;164:558–61.
39. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* [Internet]. 2004;72:3179–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155619>

40. Pichon C, Héchard C, Du Merle L, Chaudray C, Bonne I, Guadagnini S, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* AL511 requires flagellum to enter renal collecting duct cells. *Cell Microbiol.* 2009;11:616–28.
41. Ditchfield MR, de Campo JF, Nolan TM, Cook DJ, Grimwood K, Powell HR, et al. Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infection. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:1393–7.
42. Laestadius A, Richter-Dahlfors A, Aperia A. Dual effects of *Escherichia coli* alpha-hemolysin on rat renal proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002;62:2035–42.
43. Chen M, Tofighi R, Bao W, Aspevall O, Jahnukainen T, Gustafsson LE, et al. Carbon monoxide prevents apoptosis induced by uropathogenic *Escherichia coli* toxins. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2005; Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?cmd=prlinks&dbfrom=pubmed&retmode=ref&id=16388391>
44. Russo TA, Davidson BA, Genagon SA, Warholc NM, Macdonald U, Pawlicki PD, et al. *E. coli* virulence factor hemolysin induces neutrophil apoptosis and necrosis/lysis in vitro and necrosis/lysis and lung injury in a rat pneumonia model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289:L207–L216.
45. Mills M, Meysick KC, O'Brien AD. Cytotoxic necrotizing factor type 1 of uropathogenic *Escherichia coli* kills cultured human uroepithelial 5637 cells by an apoptotic mechanism. *Infect Immun.* 2000;68:5869–80.
46. Anderson 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.
47. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 2007;4:1949–58.
48. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:1333–8.
49. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews.* 2002. p. 167–93.
50. Gupta K, Hooton T, Naber K. Clinical practice guidelines for the treatment

of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. ... *Infect Dis* [Internet]. 2011;52:e103–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292654> \n <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/e103.short>

51. CA G. Un Enfoque Práctico Para EL Manejo De Las INfecciones Urinarias Recurrentes. *Rev gastrohnup*. 2013;15(2):S16–S18.
52. V.M. García Nleto, S. González Cerrato, V.E. García Rodríguez\* Mlly, L. Martín Conde epg. Bacteriuria asintomática. *Boletín LA Soc Pediatría Astur*. 2011;51:3–10.
53. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182:1177–82.
54. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000;30:152–6.
55. Jiménez J, Broseta E, Gobernado M. Infección urinaria. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2002;5. Available from: [http://www.segg.es/tratadogeriatria/PDF/S35-05\\_42\\_III.pdf](http://www.segg.es/tratadogeriatria/PDF/S35-05_42_III.pdf)
56. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):15–21.
57. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2006 Jun 21(6):785–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565873>
58. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 1999;29:745–58.
59. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: Presence and future. *European Urology*. 2006. p. 235–44.
60. Roberts KB, Guideline CP. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128:595–

610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873693>
61. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: To prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatric Nephrology*. 2009;24:1605–9.
62. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD001534.
63. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern. *J Urol*. 2010;184:286–91.
64. OPS. Informe Anual de la Red de Monitoreo / Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos Informe Anual de la Red de Monitoreo. Organ Panam la salud. 2005;
65. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of Ciprofloxacin (7 Days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 Days) for Acute Uncomplicated Pyelonephritis in Women. *JAMA [Internet]*. American Medical Association; 2000 Mar 22 283(12):1583. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192526>
66. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *Can Med Assoc J [Internet]*. 2004 Feb 17 ;170(4):469–73. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/170/4/469.short>
67. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, Jáuregui A, Corral M, Costa A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 2004 Oct 1 [cited 2014 Sep 12];54(4):840–3. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/54/4/840.short>
68. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 1999 Mar ;43 Suppl A:67–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225575>

69. Casellas JM. infecciones urinarias. 2008;150–5.
70. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja C a, 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* [Internet]. 2011 May 52(10):1212–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3079401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2004 Jan;(3):CD001209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266443>
72. 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.
73. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection.* 1992;20 Suppl 3:S203–S205; discussion S206–S210.
74. Valdevenito S JP. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chil infectología* [Internet]. Sociedad Chilena de Infectología; 2008 Aug ;25(4):268–76. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182008000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
75. Stapleton A. Prevention of recurrent urinary-tract infections in women. *Lancet* [Internet]. 1999 Jan 2 ;353(9146):7–8. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736\(05\)74875-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736(05)74875-3/fulltext)
76. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2008;CD005131. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425910>
77. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Leverson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* [Internet]. 2007;177:1349–53; quiz 1591. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382730>
78. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein H-M, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*

- [Internet]. 2005 Apr ;47(4):542–8; discussion 548. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774256>
79. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
  80. Stothers L. A randomized 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.
  81. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 May 15 ;38(10):1413–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156480>
  82. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2009 Dec ;60 Suppl 6:13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224146>
  83. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008 Mar ;30(3):453–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0026063/>
  84. Pigrau-Serrallach C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Elsevier; 2005 Dec ;23:28–39. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X05752125>
  85. Arakawa S, Tanaka K, Miura T, Shigemura K, Takenaka A, Matsui T, et al. Usefulness and problems of the urinary tract infection criteria for evaluating drug efficacy for complicated urinary tract infections. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2007 p. 279–84.
  86. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, Bartelds A, Donkers G, Nys S, et al. Urinary tract infection in male general practice patients: Uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology*. 2010;76:336–40.
  87. Sanchez Ballester F, Ruiz Vidal V, Lopez Alcina E, Domenech Perez C, Escudero Fontano E, Oltra Benavent AM, et al. Cysticlean (R) a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. *BMC Urol*. 2013;13.
  88. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract

infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med.* 2011;171:1270–8.

89. Lee BSB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007.
90. Stamm WE and Hooton TM. Management of Urinary Tract Infections in Adults. *N Engl J Med* 1993; 329:1328-133