

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.



COMEGO

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



INFECCIÓN RECURRENTE EN LAS VÍAS URINARIAS DE LA MUJER

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

Fecha de búsqueda de información: agosto 2009

Fecha de elaboración: septiembre 2009

Fecha de actualización: mayo 2011

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

COORDINADOR DEL GRUPO

DRA. MARÍA DEL PILAR VELÁZQUEZ

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia certificada. Especialista en Urología Ginecológica, certificada. Jefa de la Clínica de Urología Ginecológica y Piso Pélvico del Hospital Ángeles México. Coordinadora del Capítulo Urología Ginecológica del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia en el periodo 2006-2008. Miembro del Comité de Guías de Práctica Clínica del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia en el periodo 2008-2010.

AUTORES

DR. LUIS EDUARDO ROMERO NAVA

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia certificado. Especialista en Urología Ginecológica, certificado. Médico del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles del Pedregal.

DRA. DENIA RUTH LÓPEZ DE ÁVALOS

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Urología Ginecológica. Miembro de la Clínica de Urología Ginecológica y Piso Pélvico del Hospital Ángeles México.

DR. GERARDO QUIROZ GARZA

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia certificado. Especialista en Urología Ginecológica. Miembro del Hospital Ángeles Mocel.

REVISORES INTERNOS

DR. RAFAEL SOLANO SÁNCHEZ

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia certificado. Especialista en Urología Ginecológica certificado. Maestría en Ciencias Médicas. Médico del servicio de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico ABC.

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Urología Ginecológica. Maestra en Ciencias Médicas. Médica adscrita a la Coordinación de Urología Ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología.

DR. SEBASTIÁN IRIS DE LA CRUZ

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Urología Ginecológica. Miembro del Hospital Ángeles México.

REVISORES EXTERNOS

DR. ROBERTO VILLAGRANA ZESATTI

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Infectología Perinatal. Adscrito al servicio de Infectología, Instituto Nacional de Perinatología.

DR. JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA

Médico pediatra infectólogo. Jefe de la Unidad de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Pediatría. Presidente y Director del Livemed Institute. Investigador Nacional. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y Mexicana de Pediatría.

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN

Médico internista. Especialista en Infectología Perinatal. Adscrito al servicio de Infectología. Instituto Nacional de Perinatología.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta Guía de Práctica Clínica lo hizo el COMEGO con apoyo de los autores participantes.

ÍNDICE

Resumen estructurado	S440
Resumen de las recomendaciones	S440
Introducción	S441
Objetivos de la guía	S443
Alcance de la guía	S444
Material y métodos	S444
Resultados	S445
Anexo	S456
Referencias	S457

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: la infección de las vías urinarias es la segunda causa de prescripción empírica de antibióticos. Es más frecuente en la mujer sexualmente activa y con enfermedades asociadas. Cuando se padecen más de tres episodios por año, se cataloga como recurrente; el diagnóstico debe realizarse con urocultivos, y de acuerdo con la evaluación individual se orientará el tratamiento que incluya la profilaxis a largo plazo.

Objetivo: desarrollar una guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección recurrente de vías urinarias en la mujer, resaltar la evidencia de la sensibilidad y la resistencia bacteriana a los antibióticos en México.

Material y métodos: describir las opciones de tratamiento antibiótico con base en la etiología y sensibilidad, con insistencia en las opciones de prevención y profilaxis.

Resultados: se obtuvieron criterios homogéneos de diagnóstico y tratamiento en las mujeres con infección recurrente de las vías urinarias y para disminuir los episodios, la morbilidad asociada y la resistencia bacteriana.

Conclusiones: se efectuó una revisión sistemática de las investigaciones clínicas de diagnóstico y tratamiento de la infección recurrente de las vías urinarias. La calidad de la evidencia está relacionada con la aplicación de los criterios descritos en el esquema de Oxford modificado.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. En la infección primaria, o no complicada de las vías urinarias, no es indispensable solicitar urocultivo. *(Grado de recomendación B)*
2. En caso de recurrencia o reinfección debe solicitarse un urocultivo antes de indicar el tratamiento específico para la sensibilidad bacteriana. *(Grado de recomendación B)*
3. Los estudios de imagen deben reservarse para las pacientes sin respuesta adecuada y que no reaccionan rápidamente al tratamiento con antibióticos, y que sufran reinfecciones frecuentes asociadas con factores de riesgo. *(Grado de recomendación B)*
4. La investigación urológica o radiológica sólo está justificada en las mujeres con infección recurrente de las vías urinarias y factores de riesgo. La placa simple de abdomen, el ultrasonido, la urografía excretora y la cistoscopia son los principales exámenes para evaluar el aparato urinario. *(Grado de recomendación B)*
5. En las mujeres con síntomas urinarios recurrentes y urocultivos negativos es necesario investigar, con cultivos y pruebas especiales, qué gérmenes causan la uretritis. *(Grado de recomendación C)*
6. En las mujeres con vida sexual activa y síntomas irritativos recurrentes, con urocultivos negativos y leucocituria, deben investigarse los gérmenes causantes de la uretritis e indicarse tratamiento a la pareja. *(Grado de recomendación D)*
7. El tratamiento de la cistitis no complicada debe ser, mínimo, durante tres días; con menos días sólo desaparecen los síntomas, pero no se eliminan las bacterias por completo, como sí se consigue con el tratamiento prolongado. *(Grado de recomendación B)*
8. En México, los antibióticos de elección son las quinolonas (ciprofloxacina), la nitrofurantoína y la fosfomicina. *(Grado de recomendación B)*
9. Los episodios sintomáticos no complicados de las vías urinarias y confirmados por uroanálisis deben tratarse con antibióticos de acuerdo con la sensibilidad y resistencia local. *(Grado de recomendación A)*
10. La profilaxis a largo plazo se recomienda en pacientes en quienes no se ha identificado la causa, o bien, mientras se estudia a la paciente. *(Grado de recomendación B)*

11. El esquema recomendado es con 50 mg de nitrofurantoína al día en dosis nocturna.

(Grado de recomendación B)

12. En las pacientes alérgicas a la nitrofurantoína o con contraindicación puede indicarse ciprofloxacina a la dosis de 250 mg al día o, bien, fosfomicina 3 g cada 10 días.

(Grado de recomendación D)

13. En las mujeres mayores de 50 años de edad, o con contraindicación para nitrofurantoína o quinolonas, puede indicarse cefaclor o cefalotina, en dosis diaria.

(Grado de recomendación C)

14. Después de identificar la causa vinculada o desencadenante de la recurrencia o identificación de la enfermedad asociada, debe indicarse el tratamiento específico.

(Grado de recomendación C)

15. Cuando el factor asociado o desencadenante es la relación sexual, se recomienda una dosis única de nitrofurantoína o quinolonas y micción poscoito.

(Grado de recomendación C)

16. La aplicación vaginal de estrógenos puede disminuir los síntomas asociados con la infección urinaria, como: urgencia, incontinencia y disuria, y reducir el número de episodios.

(Grado de recomendación D)

17. La ingestión de jugos y productos derivados del arándano puede, a largo plazo, disminuir el número de episodios de infección urinaria.

(Grado de recomendación C)

18. Los lactobacilos vaginales carecen de evidencia suficiente para recomendarlos como medida de profilaxis en mujeres con infección recurrente de las vías urinarias.

(Grado de recomendación D)

19. La vacuna oral puede ser útil para disminuir los episodios de infección urinaria recurrente.

(Grado de recomendación B)

INTRODUCCIÓN

La infección de las vías urinarias es la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, generalmente asociada con bacteriuria, piuria y síntomas como urgencia, incontinencia y disuria. En la práctica médica general es la segunda causa de indicación empírica de antibióticos, y 80% de quienes sufren esta infección son mujeres. A lo largo de su vida 50% de las mujeres experimenta un episodio de infección en las vías urinarias bajas y de 3 a 5% de ellas tendrán múltiples recurrencias.¹

La infección complicada es la que padecen las pacientes con alteración anatómica o funcional de las vías urinarias o con inmunosupresión. La infección urinaria se considera recurrente cuando se manifiestan tres o más cuadros sintomáticos en 12 meses, o cuando se tienen dos o más infecciones sintomáticas en seis meses.²

La recurrencia puede deberse a una reinfección o recaída. En la mayoría de los casos se debe a una reinfección (95%) producida por una bacteria proveniente del exterior de las vías urinarias, cuyo reservorio es la microbiota intestinal y, generalmente, se manifiesta después de dos semanas del inicio del tratamiento del episodio inicial. En las primeras dos semanas después del tratamiento inicial, la recaída o la persistencia bacteriana producida por la misma bacteria es infrecuente (menos de 5%); sus causas son curables.³

La prevalencia de la infección urinaria se incrementa con la edad, y en ello influyen las características anatómicas y funcionales de la mujer. Los exámenes que buscan bacteriuria reportan que la prevalencia es de 1% en niñas escolares entre 5 y 14 años de edad; después del inicio de la actividad sexual la incidencia se incrementa a 4% en la mujer adulta joven y, posteriormente, aumenta entre 1 y 2% por cada decenio de vida.⁴

Las mujeres con dos o más infecciones de las vías urinarias en seis meses tienen sólo 33% de probabilidad de permanecer sin infección en los siguientes seis meses.³

Los factores asociados con la recurrencia incluyen: características de las bacterias, el huésped, las defensas primarias de la vagina y la vejiga, y otros factores de riesgo de infección recurrente en la mujer como: edad, índice de masa corporal, cambios en el pH vaginal y urinario por hábitos higiénicos, alimenticios, cambios hormonales y uso de medicamentos.

Los factores asociados con la recurrencia incluyen: características de las bacterias, el huésped, las defensas primarias de la vagina y la vejiga, y otros factores de riesgo de infección recurrente en la mujer como: edad, índice de masa corporal, cambios en el pH vaginal y urinario por hábitos higiénicos, alimenticios, cambios hormonales y uso de medicamentos, así como las condiciones que puedan cambiar el medio y favorecer la proliferación bacteriana.³

Los microorganismos que producen la infección recurrente provienen de la microbiota intestinal debida a factores de virulencia que le permiten adherirse y colonizar el introito y la uretra y migrar a las vías urinarias. Se produce, entonces, una interacción entre las cepas infectantes y la célula epitelial de la mujer, gracias a los factores de adherencia bacteriana denominados pili o fimbria, de los que existen dos tipos, el pili tipo 1 (manosa sensible) y el pili P (manosa resistente). Las evidencias que implican al pili tipo 1 como factor de virulencia pueden resumirse de la siguiente forma: las bacterias aisladas de orina de pacientes con infección de las vías urinarias lo expresan; la mayor parte de las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* lo presentan. La inoculación en la vejiga de bacterias piliadas produce mayor colonización que la inoculación de microorganismos no piliados; está demostrada la interacción de una adhesina ubicada en la punta del pili tipo 1 (denominada Fim H) con receptores de la superficie luminal del epitelio vesical conocidos como uroplaquinas, que correspon-

den a complejos hexagonales formados por cuatro proteínas integrales de membrana. El pili P coexiste en la mayor parte de las cepas de *E. coli* que producen pielonefritis aguda en ausencia de reflujo vesicoureteral y reconoce receptores glucolipídicos renales, por lo que tiene menos importancia en la patogenia de la cistitis aguda recurrente en la mujer.

A su entrada a la célula epitelial superficial de la vejiga, *E. coli* uropatógena activa una compleja cascada de fenómenos: crece y se divide rápidamente para formar comunidades bacterianas intracelulares que evolucionan a través de varias etapas y culminan con propiedades similares a las biopelículas bacterianas (grupos de bacterias unidas a una superficie, o entre sí, que desarrollan una conducta comunitaria), lo que les permite evadir la respuesta inmunitaria del huésped y persistir en el aparato urinario, meses después de la infección. Eventualmente, la bacteria se desprende de la biopelícula, atraviesa la membrana celular y brota al lumen de la vejiga, donde nuevamente puede unirse al epitelio e iniciar una nueva ronda de formación de comunidades bacterianas intracelulares. Es posible que estas bacterias inactivas representen un reservorio de patógenos en la vejiga, cuya activación pueda llevar a la recurrencia de la infección urinaria.^{5,6}

A pesar de que la infección de las vías urinarias en la mujer es muy frecuente, los criterios de diagnóstico y prescripción de antibióticos no son uniformes; por esto, contar con una guía que oriente en relación con estas pautas resulta imprescindible, sobre todo para conocer la sensibilidad antibiótica y evitar la resistencia bacteriana, y con ello la recurrencia y la reinfección.

A pesar de ser tan frecuentes, los criterios de diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias en la mujer, así como el uso de antibióticos, no son uniformes.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

- Describir las recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de las vías urinarias en la mujer **no** embarazada.
- Describir el régimen de antibióticos recomendados para el tratamiento de las infecciones urinarias bajas en la mujer **no** embarazada.
- Conocer los uropatógenos más frecuentes causantes de infección urinaria en la mujer **no** embarazada en México, la sensibilidad y la resistencia bacteriana.
- Conocer la indicación y el uso racional de antibióticos para disminuir la resistencia bacteriana en casos de infección urinaria no complicada.
- Identificar a las mujeres con riesgo de infección urinaria recurrente.

- Recomendar el protocolo de estudio y tratamiento de la mujer con infección recurrente de las vías urinarias.
- Disminuir la posibilidad de recurrencia y reinfección a través de la profilaxis antibiótica adecuada.

ALCANCE DE LA GUÍA

Esta guía pretende establecer criterios uniformes de orientación diagnóstica para mujeres no embarazadas con infección recurrente de las vías urinarias; revisar los regímenes de tratamiento adecuados con base en la existencia, sensibilidad y resistencia bacteriana de los uropatógenos en México y, por último, recomendar los esquemas de profilaxis convenientes en caso de recurrencia o complicaciones.

La guía no contempla situaciones como: infección de vías urinarias en el embarazo, infecciones complicadas posquirúrgicas, instrumentación, uso permanente de catéteres, infecciones intrahospitalarias, infecciones de las vías urinarias altas, anomalías del aparato urinario, insuficiencia renal y enfermedades crónicas asociadas, como: diabetes mellitus e inmunocompromiso y el síndrome uretral. Tampoco incluye el tratamiento de menores de 18 años. Está dirigida a médicos generales y de familia que constituyen el primer contacto de la mujer con infección de las vías urinarias, ginecoobstetras, uroginecólogos y urólogos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Base Cochrane se buscó la expresión *urinary tract infection* y se encontraron ocho revisiones y dos protocolos.

En PubMed se buscaron los términos: *infection urinary tract*, *infections urinary tract*, *tract infection urinary*, *tract infections urinary*, *urinary tract infection* y se encontraron 37,105 artículos en los que se establecieron los siguientes límites: publicado en los últimos cinco años, humanos, mujeres, adultos mayores de 19 años. Se encontraron 1,588 artículos y de éstos estaban relacionados con los objetivos de esta guía: una guía clínica, ocho metanálisis donde sólo tres se relacionaban con el tema, y 118 estudios clínico-controlados aleatorizados en los que sólo 21 se relacionaban con el tema de esta guía.

En SUMSearch y TripDataBase se encontraron: ocho guías clínicas útiles para la realización de ésta, tres metanálisis y 20 estudios clínico-controlados.

Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Antes de su publicación, esta Guía de Práctica Clínica fue asesorada por potenciales usuarios de la misma. Asimismo, tres grupos evaluadores revisaron, con metodología AGREE, la calidad del documento. Todos ellos enriquecieron el contenido de la guía con sus aportes y sugerencias. La evidencia descrita se deriva de la revisión realizada inicialmente en guías de práctica clínica existentes, metanálisis, estudios clínico-controlados, revisiones y series de casos cuando fue necesario.

RESULTADOS

Preguntas estructuradas, síntesis de la evidencia y recomendaciones

En las mujeres con infección de vías urinarias ¿cuál es el uropatógeno más frecuente en México?

Escherichia coli sigue siendo el uropatógeno que más se aísla, seguido en orden variable por: *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*; ésta se ve modificada por diversos factores asociados con el huésped.⁷

La colonización del introito vaginal por *Escherichia coli* parece ser uno de los pasos iniciales críticos en la patogénesis de la infección aguda y recurrente del aparato urinario. Las mujeres con infección recurrente tienen mayor susceptibilidad a la colonización vaginal con uropatógenos y con bacilos gramnegativos, lo que aumenta la predisposición a la adherencia de uropatógenos coliformes a las células del urotelio. La causa de esta predisposición no ha sido determinada, aunque en algunos casos pudiera ser de origen genético.⁸

Escherichia coli origina 80% de los episodios de recurrencia. Esta bacteria tiene varios factores de virulencia que incrementan la capacidad para colonizar y persistir en el aparato urogenital.⁸⁻¹⁰

La colonización del introito vaginal por *Escherichia coli* parece ser uno de los pasos iniciales críticos en la patogénesis de la infección aguda y recurrente del aparato urinario.

¿Es indispensable el urocultivo antes de indicar algún tratamiento con antimicrobianos?

No, no es indispensable, sobre todo si la sospecha es de una infección urinaria no complicada en pacientes con síntomas clásicos y con examen de tira reactiva positiva.

El urocultivo debe de realizarse cuando:

- Se tiene un análisis macroscópico positivo para esterasa leucocitaria o nitritos, y el análisis microscópico es positivo para leucocitos.¹¹
- Persisten los síntomas urinarios en las primeras dos semanas después de terminado el tratamiento antibiótico.
- Hay recurrencia o factores de riesgo asociados como: pacientes con inmunosupresión, cuadro febril, dolor lumbar o síntomas obstrutivos.

Recomendaciones

1. En la infección primaria, o no complicada de las vías urinarias, no es indispensable solicitar urocultivo.

(Grado de recomendación B)

2. En caso de recurrencia o reinfección debe solicitarse un urocultivo antes de indicar el tratamiento específico para la sensibilidad bacteriana.

(Grado de recomendación B)

En la mujer con infección recurrente de las vías urinarias ¿cuándo deben realizarse estudios especiales para descartar anomalías del aparato urinario?

La mayor parte de las infecciones recurrentes se origina por reinfección, y no por alteraciones anatómicas o funcionales del aparato urinario. La pielografía endovenosa, la uretrocistografía y la cistoscopia tienen poca utilidad en la detección de padecimientos susceptibles de corrección.^{6,12,13}

La mayor parte de los resultados de estos estudios son normales o demuestran variaciones anatómicas y hallazgos incidentales que no influyen en el tratamiento posterior, por lo que su práctica sólo debe reservarse a casos seleccionados en los que existe sospecha de recurrencia por recaída y antecedentes de: infección urinaria en la infancia, litiasis urinaria, infección urinaria febril documentada, infección por bacterias que desdoblan la urea, antecedentes de hematuria no explicada o de cirugía genitourinaria previa; síntomas obstructivos al vaciado, estudios de función renal anormal, vejiga neurogénica, bacteriuria asintomática persistente y abuso de analgésicos.¹⁴⁻¹⁷

Recomendaciones

3. Los estudios de imagen deben reservarse para las pacientes sin respuesta adecuada y que no reaccionan rápidamente al tratamiento con antibióticos, y que sufran reinfecciones frecuentes asociadas con factores de riesgo.

(Grado de recomendación B)

- 4. La investigación urológica o radiológica sólo está justificada en las mujeres con infección recurrente de las vías urinarias y factores de riesgo. La placa simple de abdomen, el ultrasonido, la urografía excretora y la cistoscopia son los principales exámenes para evaluar el aparato urinario.**

(Grado de recomendación B)

Cuando una mujer tiene más de tres cuadros de infección de vías urinarias por año, y urocultivos negativos ¿cuál es la conducta a seguir?

En los casos de infección urinaria recurrente o complicada es conveniente complementar el estudio de la paciente con cultivos vaginales porque existen cambios en la microflora vaginal con bacterias de las vías urinarias que pueden predisponer la recurrencia de infecciones.

Chlamydia trachomatis, Ureaplasma, Mycoplasma y el virus del papiloma humano pueden trasmítirse por vía sexual y afectar la vía urinaria, esto hace que las mujeres afectadas experimenten síntomas urinarios irritativos como: disuria, frecuencia y urgencia asociadas con piuria estéril; síntomas que pueden ser causados por agentes que no crecen en cultivos tradicionales y que requieren técnicas especiales para su identificación.¹⁸

La persistencia de los síntomas irritativos sin que se logre identificar un agente patógeno, generalmente lleva al diagnóstico de cistitis crónica intersticial; sin embargo, diversos estudios han mostrado que puede tratarse de uretritis. El agente causal se identifica con cultivos específicos, por lo que en las mujeres con leucocituria está indicada la búsqueda de patógenos uretrales.

El tratamiento con doxiciclina para mujeres con síntomas irritativos y con cultivos negativos ha demostrado disminuir significativamente los síntomas. Este tratamiento debe indicarse antes de establecer el diagnóstico de cistitis intersticial, aun cuando los cultivos especiales sean negativos en mujeres con vida sexual activa.¹⁹

El esquema recomendado para las mujeres es: doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 horas durante dos semanas, posteriormente, 100 mg por vía oral cada 24 h durante dos semanas más y con tratamiento a la pareja con doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 h durante dos semanas.

Recomendaciones

- 5. En las mujeres con síntomas urinarios recurrentes y urocultivos negativos es necesario investigar, con cultivos y pruebas especiales, qué gérmenes causan la uretritis.**

(Grado de recomendación C)

6. En las mujeres con vida sexual activa y síntomas irritativos recurrentes con urocultivos negativos y leucocituria, deben investigarse los gérmenes causantes de la uretritis e indicarse tratamiento a la pareja.

(Grado de recomendación D)

En mujeres con infección no complicada de las vías urinarias ¿cuál es el régimen de tratamiento recomendado en México, de acuerdo con la sensibilidad y resistencia bacteriana?

En general, alrededor de la mitad de las cepas de *Escherichia coli* son resistentes a la ampicilina, lo que invalida la prescripción de este antibiótico.²⁰ En los últimos seis años, en las muestras de orina se ha observado un incremento significativo en la frecuencia de *Escherichia coli* productora de β-lactamasas de amplio espectro; esta bacteria muestra una reducción marcada en la susceptibilidad a la mayor parte de los agentes antimicrobianos, y se han encontrado resultados consistentes sólo con carbapenem y fosfomicina.²¹

La prevalencia en México de resistencia a los antibióticos prescritos como primera línea de tratamiento de las infecciones urinarias, incluidas las cefalosporinas de tercera generación, es alta. En un estudio multicéntrico 79% de las bacterias aisladas resultaron resistentes a la ampicilina, 60% a trimetoprima sulfametoxazol, y 24% a ciprofloxacina; además, 70% de las cepas de *E. coli* aisladas resultaron resistentes a trimetoprima sulfametoxazol. Por el contrario, 96% de las bacterias aisladas resultaron sensibles a la nitrofurantoína, específicamente 98% de *E. coli* y 84% de *K. pneumoniae*.²²

Debido a la sensibilidad antibiótica reportada en México, y con la recomendación de no prescribir antimicrobianos con una tasa de resistencia mayor a 20%, los esquemas sugeridos son:^{23,24}

- Ciprofloxacino 250 mg 2 veces al día, por 3 días
- Macrocristales de nitrofurantoína 50 a 100 mg 4 veces al día, por 3 a 5 días
- Levofloxacina 250 mg una vez al día, por 3 días
- Norfloxacina 400 mg 2 veces al día, por 3 días
- Gatifloxacina 200 mg una vez al día, por 3 días
- Fosfomicina trometamina 3 g en una dosis única

La Asociación Europea de Urología recomienda prescribir quinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) como medicamentos de primera línea en el tratamiento empírico de episodios de infecciones de las vías urinarias,

en áreas geográficas donde la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol es mayor de 10 a 20%; sin embargo, es importante considerar que en algunas áreas de México la resistencia a la ciprofloxacina es de 24%.¹⁴

En una revisión efectuada en la Base Cochrane, se encontró que la prescripción de quinolonas a pacientes con cistitis aguda es el esquema recomendado cuando la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol es mayor a 20% (como es el caso de México); en esa revisión se encontró que los diferentes tipos de quinolonas resultan igualmente útiles; sin embargo, la posibilidad de efectos secundarios y reacciones adversas es más frecuente con rufloxacina, lomefloxacina y ofloxacina, y menores con levofloxacina, norfloxacina y ciprofloxacina.²⁵

(Grado de recomendación C)

En los últimos años, la indicación de fosfomicina en el tratamiento de la infección urinaria aguda y recurrente demostró ser útil, incluso en mujeres embarazadas e inmunocomprometidas (diabetes mellitus tipo 2), por eso se recomienda.²⁶⁻²⁸

En el tratamiento de la cistitis aguda no complicada deben considerarse los siguientes aspectos:²⁴

- El cotrimoxazol y las fluoroquinolonas son capaces de eliminar *E. coli* vaginal y deben administrarse durante tres días.
- Los β-lactámicos y la nitrofurantoína no eliminan *E. coli* vaginal y deben administrarse durante 5 a 7 días.^{29,30}
- La dosis única, en general, expone a las pacientes a la desaparición más lenta de los síntomas, menor frecuencia de erradicación y mayor recurrencia;³¹ el esquema recomendado es con fosfomicina en dosis de 3 g.
- Existen condiciones de salud en las que debe evaluarse la prolongación del tratamiento: la cistitis aguda en pacientes con alteración anatómica o funcional de las vías urinarias o estados inmunosupresores (infección complicada), la edad mayor de 65 años, síntomas por más de una semana e infección urinaria previa muy reciente.³²

En las mujeres con infección recurrente debe valorarse un urocultivo con antibiograma y, de acuerdo con ello, orientar el tratamiento específico. Es recomendable tomar una muestra de orina para urocultivo al inicio de los síntomas y dar tratamiento antimicrobiano antes de obtener el resultado. Con base en la evolución de los síntomas clínicos y en el resultado del uroanálisis puede cambiarse el antibiótico por otro más específico.

En las mujeres con infección recurrente debe valorarse un urocultivo con antibiograma y, de acuerdo con ello, orientar el tratamiento específico.

Recomendaciones

7. El tratamiento de la cistitis no complicada debe ser, mínimo, de tres días; con menos días sólo desaparecen los síntomas, pero no se eliminan las bacterias por completo, como sí se consigue con el tratamiento prolongado.

(*Grado de recomendación B*)

8. En México, los antibióticos de elección son las quinolonas (ciprofloxacina), la nitrofurantoína y la fosfomicina.

(*Grado de recomendación B*)

9. Los episodios sintomáticos no complicados de infección de las vías urinarias y confirmados por uroanálisis deben tratarse con antibióticos de acuerdo con la sensibilidad y resistencia local.

(*Grado de recomendación A*)

¿Cuáles son las intervenciones que disminuyen la tasa de recurrencia en la mujer con más de dos infecciones de vías urinarias en un año?

Las medidas generales para prevenir la recurrencia incluyen: limitar el uso de espermicidas y de tampón vaginal, aumentar la ingestión de líquidos, y practicar la micción poscoito temprana.

En la prevención de la recurrencia se han planteado las siguientes opciones de tratamiento:

- Profilaxis antimicrobiana continua a dosis baja, autoprescrita o poscoito
- Terapia de reemplazo estrogénico en la mujer posmenopáusica
- Vacunación
- Ingestión de productos de arándano rojo (*cranberry*)
- Aplicación vaginal de *Lactobacillus*

Profilaxis antimicrobiana

Puede ser continua a dosis baja, autoprescrita o poscoito. La profilaxis continua, a dosis baja, es la piedra angular de la prevención de la recurrencia y está avalada por numerosos estudios realizados en diferentes poblaciones.³³⁻³⁵ La recurrencia disminuye en 95% cuando se compara con la experiencia previa o con placebo.^{3,23,36} La dosis es única, nocturna, y durante seis meses. Esto se fundamenta en el hecho de que en algunas pacientes durante este lapso las infecciones recurrentes se agrupan,³⁷ aunque en otros casos las pacientes vuelven a su patrón inicial de recurrencia seis meses después de suspenderla.³⁸

En un estudio que analiza la eficacia de la profilaxis y los factores asociados con el éxito de la misma, se muestra que el factor más importante

es el cumplimiento del esquema (OR: 0.074; $p < 0.0001$). El régimen antibiótico más eficaz en las mujeres tratadas durante seis o más meses es la nitrofurantoína (96.8%) comparada con trimetoprima y sulfametoxazol (82.8%) y norfloxacina (72.3%) ($p = 0.046$ entre agentes). La falla de la profilaxis y la aparición de resistencia bacteriana se observan con más frecuencia cuando no se cumple el tratamiento en forma adecuada.³⁴

Pueden prescribirse: nitrofurantoína, β -lactámicos o fluoroquinolonas:^{23,39-41}

- Nitrofurantoína. La dosis de 50 o 100 mg es la preferida, actúa a altas concentraciones por períodos cortos en los que se logra la eliminación repetida de bacterias de la orina, no altera la microbiota intestinal, genera menos de 2% de resistencia y 80% de las recurrencias son por microorganismos sensibles. Tiene el problema de los efectos adversos, que son más frecuentes en pacientes a partir de los 50 años; son más comunes las reacciones pulmonares agudas y las alergias cutáneas, así como las discrasias sanguíneas, la neumonitis intersticial crónica y el daño hepático.^{34,38} Cuando se utilizan dosis de 50 mg c/12 h, 100 mg c/24 h y 50 mg c/24 h no hay diferencia entre ellas en la eficacia, y con un decremento en la incidencia promedio de infección de 5.4 veces durante la profilaxis. Es mejor tolerada la administración nocturna a largo plazo de la nitrofurantoína.⁴²
- Aunque se ha sugerido la indicación de β -lactámicos, por la alta tasa de resistencia en México sólo se aconseja su prescripción a pacientes adultos mayores o con contraindicación para la nitrofurantoína o las quinolonas; deben administrarse en dosis mínimas para evitar los efectos deletéreos en la microbiota vaginal e intestinal. Entre los fármacos estudiados se encuentran el cefaclor en dosis de 250 mg y la cefalexina en dosis de 125 o 250 mg; con menores efectos adversos, en los que destaca la candidiasis vaginal en la mujer joven.^{34,43}
- Fluoroquinolonas. Las utilizadas son: ciprofloxacina en dosis de 250 mg y norfloxacina en dosis de 200 mg; estos fármacos son capaces de erradicar las enterobacterias de la microbiota vaginal e intestinal.^{23,44}
- Se ha estudiado que la prescripción de tres gramos de fosfomicina cada 10 días contra placebo disminuye el número de cuadros de infección de vías urinarias ($p < 0.001$) y el tiempo de la recurrencia.⁴⁵

El régimen antibiótico más eficaz en las mujeres tratadas durante seis o más meses es la nitrofurantoína (96.8%) comparada con trimetoprima y sulfametoxazol (82.8%) y la norfloxacina (72.3%).

Profilaxis antimicrobiana poscoito

Está avalada por múltiples estudios y revisiones. Se utilizan los mismos fármacos y dosis de la profilaxis continua, administradas sólo después

de una relación sexual. Se sugiere su uso en pacientes con asociación temporal de la infección con las relaciones sexuales. Es un método más eficaz y aceptable en estas pacientes; sin embargo, los estudios realizados no diferencian este aspecto. Puede ser igual de efectiva que la profilaxis continua.³⁹⁻⁴¹

La profilaxis de autoprescripción, es decir, cuando la mujer tiene los síntomas e inicia con un tratamiento indicado por el médico con los medicamentos para profilaxis a largo plazo, se basa en la evidencia de que la mayoría de las mujeres son capaces de diagnosticarse de forma precisa un cuadro de infección por medio de los síntomas (valor predictivo positivo 92%).⁴⁶ La fortaleza de esta estrategia es la disminución de los efectos secundarios y, por tanto, del abandono de la terapia a largo plazo; la debilidad es que en 85% de las veces los síntomas desaparecen con una toma única y ello predispone a la reinfección. No existe evidencia suficiente que pueda sustentar esta práctica de forma amplia.⁴⁶

En las mujeres con infección recurrente es importante iniciar la profilaxis a largo plazo, aun cuando se encuentre en estudio para identificar la causa, o bien, cuando no se ha identificado la causa específica.⁴⁷ Es útil la administración de antibióticos como prevención de infecciones recurrentes, inclusive hasta por 12 meses.⁴⁵

Recomendaciones

10. La profilaxis a largo plazo se recomienda en pacientes en quienes no se ha identificado la causa, o bien, mientras se estudia a la paciente.

(Grado de recomendación B)

11. El esquema recomendado es con 50 mg de nitrofurantoína al día, en dosis nocturna.

(Grado de recomendación B)

12. En las pacientes alérgicas a la nitrofurantoína o con contraindicación puede indicarse ciprofloxacina a la dosis de 250 mg al día, o bien, fosfomicina 3 g cada 10 días.

(Grado de recomendación D)

13. En las mujeres mayores de 50 años de edad, o con contraindicación para nitrofurantoína o quinolonas, puede indicarse cefaclor o cefalotina en dosis diaria.

(Grado de recomendación C)

14. Despues de identificar la causa vinculada o desencadenante de la recurrencia o identificación de la enfermedad asociada, debe indicarse el tratamiento específico.

(Grado de recomendación C)

15. Cuando el factor asociado o desencadenante es la relación sexual, se recomienda una dosis única de nitrofurantoína o quinolonas y micción poscoito.

(Grado de recomendación C)

¿La administración de estrógenos tiene utilidad en la mujer posmenopáusica con infección de vías urinarias recurrente?

Está demostrado que la administración de estrógenos previene la infección de las vías urinarias en las mujeres con atrofia urogenital.^{48,49} La aplicación local favorece la disminución del pH vaginal, el aumento en el número de lactobacilos vaginales, y la disminución de la recurrencia hasta en 90% de los casos sin causa identificada⁴⁹ y de los síntomas irritativos como urgencia, frecuencia e incontinencia urinaria.^{50,51} El estriol y estradiol vaginal tienen la misma eficacia^{48,50}

La utilidad del reemplazo estrogénico para prevenir la recurrencia de la infección urinaria en mujeres posmenopáusicas se fundamenta en los siguientes hechos: los estrógenos aumentan la producción vaginal de glucógeno, lo que favorece la colonización vaginal por lactobacilos; éstos metabolizan la glucosa y producen ácido láctico, el cual disminuye el pH vaginal y los uropatógenos locales. En el año 2001 se publicó un metanálisis acerca de la participación de los estrógenos en la infección urinaria recurrente, que analizó 334 pacientes de cinco estudios aleatorios, cuatro de ellos controlados con placebo.²⁹ En ese estudio se describe una ventaja significativa de los estrógenos sobre el placebo (OR: 2.51; intervalo de confianza del 95%: 1.48-4.25), con resultados más convenientes al aplicarlos por vía vaginal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el reducido número de estudios publicados, los cuales usan diferentes estrógenos y vías de administración, lo que dificulta las comparaciones. El estriol tendría la ventaja de ser un metabolito final de baja potencia, con acción urogenital específica que no produciría proliferación endometrial;^{29,52} la dosis vaginal recomendada es dos veces por semana 0.5 mg estriol.

Recomendación

16. La aplicación vaginal de estrógenos puede disminuir los síntomas asociados con la infección urinaria, como: urgencia, incontinencia y disuria, y reducir el número de episodios.

(Grado de recomendación D)

En la mujer con infección recurrente de las vías urinarias ¿es útil la administración de productos de arándano para disminuir los episodios?

El consumo de jugos frescos, especialmente de bayas y productos fermentados de lácteos que contengan probióticos, se asocia con decremento de

la recurrencia de infección urinaria (RR: 0.66, IC 95%: 0.48, 0.92), por lo que los hábitos dietéticos son un factor de riesgo importante para la infección recurrente.^{53,54}

El arándano rojo (*cranberry*) es el fruto de la planta *Vaccinium macrocarpon* que puede consumirse como fruta fresca, concentrado, bebida o como polvo concentrado formulado en cápsulas o tabletas.⁵⁵ Inicialmente se pensó que su efecto en la prevención de la infección urinaria se lograba por su alto contenido de ácido benzoico, el que se excreta en la orina como ácido hipúrico con efecto bacteriostático y acidificante urinario; sin embargo, actualmente se sabe que la baja cantidad de ácido benzoico en la fruta, junto con la máxima ingestión diaria posible de su jugo, impide lograr este efecto en la práctica clínica.⁵⁶ Estudios posteriores *in vitro* demostraron la actividad inhibitoria de la adherencia bacteriana del jugo de arándano rojo a través de dos compuestos: la fructosa que interfiere la adhesión del pili tipo 1 (manosa-sensible) y la proantocianidina que inhibe la adhesión del pili P (manosa-resistente).^{52,57} Este efecto también se ha demostrado en bacterias resistentes a los antimicrobianos.^{56,58}

Es razonable la evidencia que sugiere que los compuestos antocianidina y proantocianidina tienen un potente efecto antiadherencia, lo que disminuye la posibilidad de recurrencia hasta en 35% de las mujeres jóvenes.⁵⁶

En el año 2007, The Cochrane Library publicó una revisión relacionada con el consumo de arándano rojo para prevenir infecciones urinarias recurrentes, donde existe alguna evidencia de que el arándano rojo puede disminuir el número de infecciones sintomáticas en un periodo de 12 meses en la mujer, pero tiene efecto dudoso en otros grupos. No está clara la mejor forma de administración (jugo, tabletas o cápsulas) como tampoco la dosis óptima, por lo que se necesitan estudios con mejor diseño que permitan aclarar estas dudas.⁵⁶

Recomendación

17. La ingestión de jugos y productos derivados del arándano puede, a largo plazo, disminuir el número de episodios de infección urinaria.

(Grado de recomendación C)

¿La administración vaginal de lactobacilos tiene efecto como medida de profilaxis de la recurrencia de infección de las vías urinarias?

Existen cambios en la microflora vaginal con bacterias uropatógenas que predisponen a las mujeres a padecer infección urinaria. No está claro si la aplicación vaginal de lactobacilos reduce la tasa de infección en las mujeres

con cistitis. En Noruega se realizó un estudio doble ciego, controlado en 47 mujeres, donde se utilizaron *Lactobacillus casei* y no hubo diferencias en la tasa de infección urinaria. Un estudio clínico prospectivo evaluó la recurrencia de la infección de las vías urinarias con la aplicación de supositorios de lactobacilos y mostró una reducción significativa en el número de recurrencias ($p = 0.0007$).^{20,59}

Recomendación

18. Los lactobacilos vaginales carecen de evidencia suficiente para recomendarlos como medida de profilaxis en mujeres con infección recurrente de las vías urinarias.

(Grado de recomendación D)

En mujeres con infección urinaria recurrente ¿es conveniente la vacunación oral?

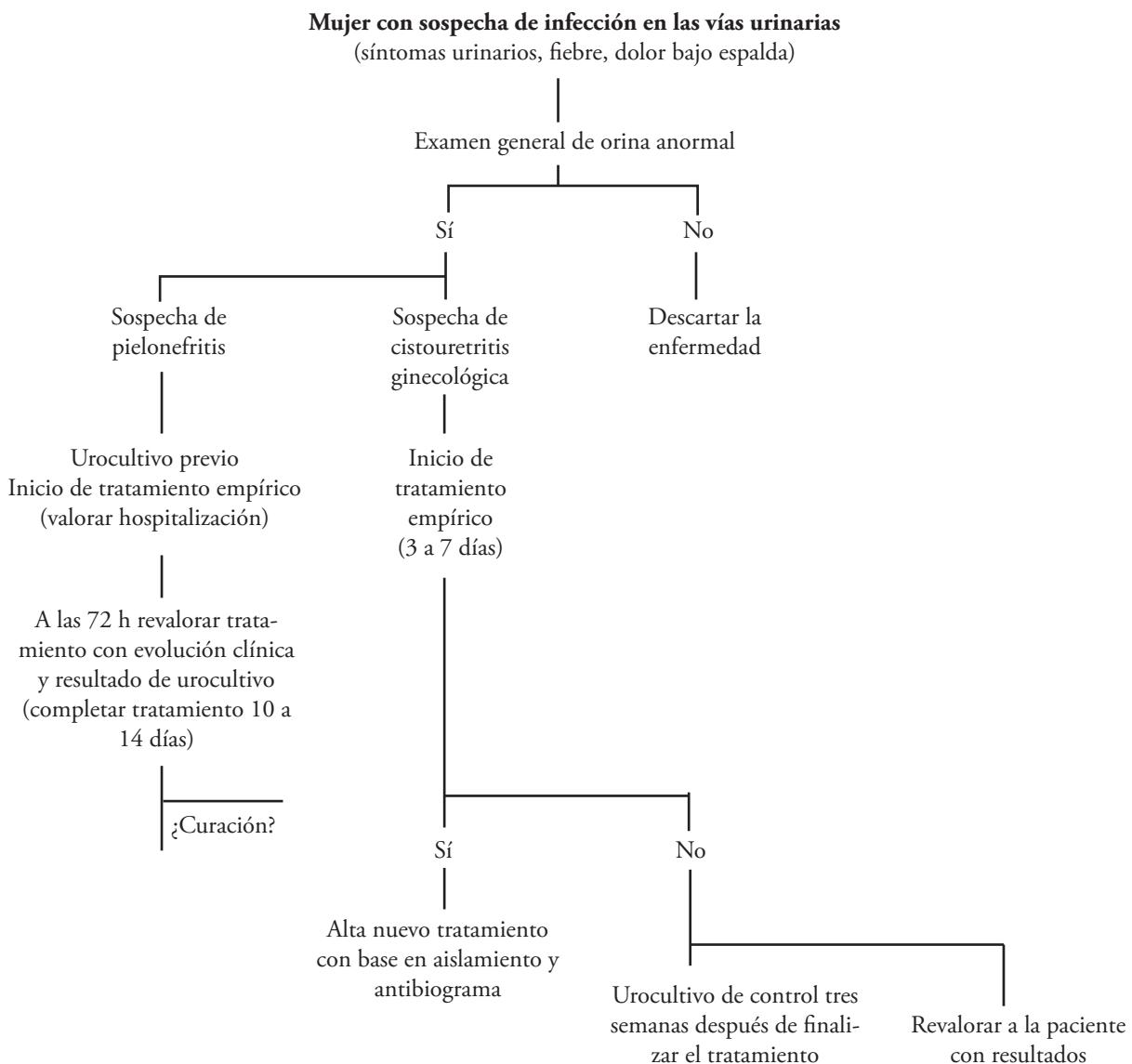
Otra alternativa para prevenir la infección recurrente son las vacunas, sobre todo cuando los antibacterianos están limitados por sus efectos adversos y por el crecimiento de cepas bacterianas resistentes. Las experiencias recientes se centran en dos diferentes vacunas: vaginal y oral, en México sólo existe la oral.

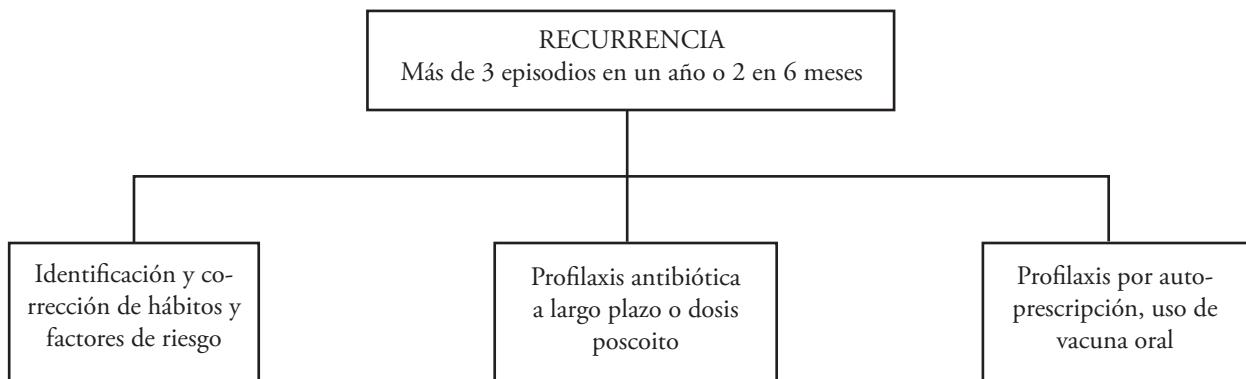
La vacuna oral (Uro-Vaxom[®]) son extractos proteicos liofilizados provenientes de 18 cepas uropatógenas de *Escherichia coli*. El mejor estudio publicado es multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en el que se administró una cápsula por vía oral, diaria, durante 90 días, con refuerzo los primeros 10 días de los meses 7, 8 y 9, y con un seguimiento de 12 meses. Se estudiaron 453 mujeres con tres o más infecciones urinarias durante el último año, al final se evaluó a 81.5% de ellas. La tasa de infección promedio fue significativamente menor en el grupo tratado (0.84) *versus* el grupo con placebo,^{20,31} al igual que el número de pacientes con infección urinaria (40.3 y 55%, respectivamente). El metanálisis de estudios con pacientes que se aplicaron esta vacuna, publicado el año 2002, no considera como criterios de inclusión al sexo femenino, ni la correcta definición de infección recurrente de las vías urinarias.⁶⁰

Recomendación

19. La vacuna oral puede ser útil para disminuir los episodios de infección urinaria recurrente.

(Grado de recomendación B)

Anexo 1**GRÁFICAS 1 Y 2****FLUJOGRAMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN EN LAS VÍAS URINARIAS DE LA MUJER****Gráfica 1.** Flujograma para el tratamiento de la infección en las vías urinarias de la mujer.



Gráfica 2. Recurrencia, identificación y profilaxis de la infección en las vías urinarias.

REFERENCIAS

1. Barclay L. New Guidelines for Management of Urinary Tract Infection in Nonpregnant Women. *Obstet Gynecol* 2008;111:785-794.
2. Schaeffer AJ. Infection of the urinary tract. Walsh PC, editor. *Cambell's Urology*, 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002;p:515-602.
3. Valdevenito SJP. Recurrent urinary tract infection in women. *Rev Chil Infect* 2008;25(4):268-276.
4. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990;80:331-333.
5. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003;301:105-107.
6. Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM, Hultgren SJ. Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Trends Microbiol* 2004;12:424-430.
7. Ochoa SC, Eiros BJM, Pérez MCL, y cols. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 2005;18(2):124-135.
8. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:631-635.
9. Svanborg C, Goldaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:513-529.
10. Romero NLE, Rodríguez CS, Velázquez SMP, Rasch JR. Low urinary tract infection and cystoscopic findings in Urogynecology Service in the Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:508-514.
11. Guidelines & Protocols. Advisory Committee. Urinary Tract Infections-Macroscopic and Microscopic Urinalysis and Investigation of Urinary Tract Infections. British Columbia Medical Association. Ministry of Health. Website: <BCGuidelines.ca>.
12. Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, et al. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol* 2006;13(4):350-353.
13. Fair WR, Mcclennan BL, Jost RG. Are excretory urograms necessary in evaluating women with urinary tract infection? *J Urol* 1979;121:313-315.
14. Curtis N. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2. Modern Management. *J Urol* 2005;173:27-32.
15. Engel G, Schaeffer AJ, Grayhack JT, Wendel EF. The role of excretory urography and cystoscopy in the evaluation and management of women with recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1980;123:190-191.
16. Fowler JE, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection. A prospective study. *N Engl J Med* 1981;304:462-465.

17. Fairchild TN, Shuman W, Berger RE. Radiographic studies for women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1982;128:344-345.
18. Clinical Knowledge Summaries Chlamydia, uncomplicated, genital (women). Last revised in May 2006.
19. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol* 2004;172(1):232-235.
20. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl. 1):1-7; discussion 63-65.
21. Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, et al. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology* 2006;68:1169-1174.
22. Arredondo GJL, et al. Resistance of uropathogenic bacteria to first-line antibiotics in Mexico City: a multicenter, susceptibility analysis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2007;68.
23. Milo G, Katchman E, Paul M, et al. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004682. DOI: 10.1002/14651858.CD004682.pub2.
24. Warren JW, Abrutyn E, Hebel R, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-748.
25. Rafalsky VV, Andreeva IV, Rjabkova EL. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003597. DOI: 10.1002/14651858.CD003597.pub2.
26. Hernández MS, García JA, Muñoz JL. *In vitro* activity of fosfomycin against ESBL-producing enterobacteria of urinary origin. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(1):25-29.
27. Bergogne BE. Lower urinary tract infections: bacterial epidemiology and recommendations *Prog Urol* 2008;18(1 Suppl. FMC):F11-14.
28. Mozdzan M, Loba J, Ruxer J, Markuszewski L. Fosfomycin in the treatment of recurrent tract infections in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2006;115(3):219-226.
29. Katchman EA, Milo G, Paul M, et al. Three-day vs. longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118(11):1196-1207.
30. Curtis JN. FRCSC Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005;7(1):11-17.
31. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-543.
32. Czaja Ch, Hooton T. Update on acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Postgrad Med* 2006;(1):1119. (On line).
33. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *Clin Evid* 2008;2008. pii: 0801. (Online)
34. Alexiou Z, Mouktaroudi M, Koratzanis G, et al. The significance of compliance for the success of antimicrobial prophylaxis in recurrent lower urinary tract infections: the Greek experience. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(1):40-43.
35. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl. 1):S74-S76.
36. Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001209. DOI: 10.1002/14651858.CD001209.pub2.
37. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:55-60.
38. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. Efficacy and safety profile of long term nitrofurantoin in urinary tract infection: 18 year's experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:363-371.
39. Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980;69:733-738.
40. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. *JAMA* 1990;264:703-706.
41. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, et al. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935-939.
42. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42(3):363-371.

43. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-268.
44. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;147:128-134.
45. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55(7):420-427.
46. Chew LD, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med* 1999;170(5):274-277.
47. UMHS Urinary Tract Infection Guideline, May 2005, University of Michigan. Guidelines for Health System Clinical Care Urinary Tract Infection. Taubman Medical Library <<http://cme.med.umich.edu/iCME/uti05/purpose.asp>>.
48. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(1):15-20.
49. Shawna L, Johnston SL, Farrell SA, et al. MD, FRCSC, Halifax NS. SCOG Clinical Practice Guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503-508.
50. Rozenberg S, Pastijn A, Gevers R, Murillo D. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49(2):71-74.
51. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003;62(4 Suppl. 1):45-51.
52. Zafiriri D, Ofek I, Adar R, et al. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eukaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-98.
53. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, et al. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2005;34(3):256-261.
54. Kontiokari T, Laitinen J, Jarvi L, et al. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):600-604.
55. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(6):861-873.
56. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69(7):775-807.
57. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173-181.
58. Howell A B, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002;287:3082-3083.
59. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994;12(4):239-243.
60. Baeur HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. 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;19:451-456.