

Infecciones recurrentes del tracto urinario

Se consideran infecciones recurrentes cuando las mujeres tienen 2 o más infecciones en 6 meses o 3 o más infecciones en 1 año. Aquí una revisión de su fisiopatología, factores de riesgo, tratamiento y prevención.

Autor: Dres. *BMJ* 2013;346:f3140 *BMJ* 2013;346:f3140

Introducción

La cistitis aguda recurrente o infección recurrente del tracto urinario recurrente (ITUr), es común en las mujeres y una consulta frecuente en atención primaria. Se puede considerar que las mujeres que tienen 2 o más infecciones en 6 meses o 3 o más infecciones en 1 año sufren una ITUr, definición que ha sido utilizada en estudios de profilaxis, factores de riesgo y autogestión. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, muchos de los segundos episodios de ITU son considerados como una **recurrencia** y requieren un abordaje informado para su diagnóstico y tratamiento.

La mayoría de esas recurrencias son clasificadas como reinfecciones y no como recaídas o fracaso del tratamiento inicial, aunque puede ocurrir que la reinfección esté provocada por la misma cepa. Los factores de riesgo modificables son pocos; un estudio retrospectivo y otro estudio de observación de casos y controles indican que puede influir la predisposición genética.

Las recomendaciones están limitadas a **mujeres adultas no embarazadas** sin comorbilidades, aparte de la diabetes. Es importante distinguir entre esta población y otras -incluyendo niñas prepúberes, hombres y otros pacientes con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario conocidas-. Esto se debe a que en las mujeres adultas sanas las ITUr son parte de un proceso de la enfermedad natural y esperado, que no implica el fracaso de la terapia o la necesidad de una investigación más intensiva. Los autores incluyen en el estudio a las mujeres diabéticas por ser un problema común en la práctica general.

¿Cuán común es la infección recurrente del tracto urinario?

La cistitis aguda no complicada ocurre en el **50-80%** de las mujeres de la población general. Los estudios sobre su historia natural muestran que el 30-44% de las mujeres que tienen un episodio de cistitis aguda sufrirán una recurrencia, frecuentemente **dentro de los 3 meses**. Los estudios de observación de cohorte han hallado una tasa de recurrencia de 0,3-7,6 infecciones por paciente año, con un promedio de 2,6 infecciones por año. El 50% de las mujeres que han tenido 2 episodios de cistitis dentro de los 6 meses sufrirá una recurrencia. Luego de una infección inicial ocurrirán varias recurrencias, **dando como resultado un racimo de episodios**.

¿Cuáles son las mujeres en riesgo de recurrencia de la infección del tracto urinario?

La **identificación de los factores de riesgo** puede ayudar a determinar con precisión aquellos modificables, lo que permitirá aplicar estrategias para la prevención de la enfermedad. Los factores de riesgo conocidos en las mujeres premenopáusicas son: el uso de productos **espermicidas** y ser **sexualmente activas**. En un estudio de casos y controles de buen poder estadístico se estudiaron mujeres de 18-30 años con anomalías conocidas del tracto urinario que experimentaron más de 3 ITU en el último año o más de 2 en los últimos 6 meses y se compararon con mujeres sin ITU en el último año y sin antecedentes de ITUr.

Las mujeres que experimentaron ITU eran 10 veces más propensas a haber tenido relaciones sexuales más de 9 veces al mes en el año anterior y casi 2 veces a haber usado un espermicida en el año previo, en comparación con las mujeres del grupo control. Un factor de riesgo de recurrencia independiente fue el tener una nueva pareja sexual.

Los **factores no correlacionados con la recurrencia** fueron la micción poscoito, la ducha, el consumo de cafeína, el antecedente de enfermedad crónica o de enfermedad de transmisión sexual, el índice de masa corporal, el uso de ropa interior de algodón y el baño de espuma.

También llama la atención que los factores relacionados con el comportamiento, como la micción después del coito y el mayor consumo de líquido no protegen contra la recurrencia. Sin embargo, estos factores de riesgo no han sido evaluados por completo y muchos especialistas **recomiendan la micción poscoito** porque remueve los uropatógenos de la uretra y es una práctica de bajo riesgo.

Los **factores genéticos** también representan un papel en la susceptibilidad a la recurrencia de la ITU en las mujeres. Otros factores de riesgo de recurrencia independientes son el antecedente de una primera ITU antes de los 15 años y de ITU en la madre. Un estudio de casos y controles de 431 mujeres con ITUr halló que el antecedente de enfermedad en la madre, hermana

o hija de la mujer se asoció con ITUr; tener un pariente de sexo femenino en primer grado que haya experimentado ≥ 5 ITU también se asoció con la recurrencia de la enfermedad.

En el 70,9% de los casos se comprobó la existencia de ≥ 1 familiares mujeres con cistitis, comparado con el 42,4% de los controles sin ITU. Las variaciones en la respuesta inmunitaria innata, incluyendo el polimorfismo de los receptores *Toll* que reconocen los patógenos en el tracto urinario, se asociaron con la susceptibilidad a la ITUr en la adultez. Las mujeres no secretoras de ciertos antígenos de grupos sanguíneos pueden tener mayor riesgo de que la *Escherichia coli* se una a sus células uroepiteliales y por lo tanto están en mayor riesgo de ITUr. También están implicados los receptores de la quimiocina CXC.

Para la activación y la migración apropiada de los neutrófilos hacia el sitio de la infección es esencial que estas células expresen esos receptores. La baja expresión de CXCR1 ha sido relacionada con la **pielonefritis recurrente**; en las mujeres premenopáusicas con ITUr se ha comprobado la disminución de CXCR1 y CXCR2. Los avances en las técnicas moleculares y los estudios genómicos personalizados han mejorado el conocimiento de la **predisposición genética a la ITU**.

Estudios de casos y controles han comprobado que en las mujeres posmenopáusicas, **la incontinencia**, el **antecedente de ITU** en la premenopausia, el estado **no secretor** y la presencia de **orina residual** luego de la micción se han asociado con la **recurrencia** de la enfermedad.

En un estudio de 149 mujeres posmenopáusicas con enfermedad recurrente versus 53 mujeres control comparables por la edad, las mujeres con ITUr tenían mayor volumen residual posmiccional (23% ITUr vs. 2% en los controles) y reducción de la diuresis (45% de ITUr no complicada vs. 23% en los controles).

Las mujeres posmenopáusicas también tienen una depleción relativa de lactobacilos vaginales y un aumento de *E. coli* vaginal comparadas con las mujeres premenopáusicas. Esta alteración de la flora vaginal normal relacionada con la edad, especialmente la pérdida de lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno, puede predisponer a las mujeres a la colonización del **introito** por *E. coli* y también a la ITU.

¿Cuándo se debe considerar que en la infección recurrente del tracto urinario subyace una enfermedad del tracto urinario?

La decisión de remitir al especialista en mujeres con ITU para la evaluación de la recurrencia se basa principalmente en la opinión de los expertos y el criterio clínico. No hay ensayos aleatorizados de derivación al especialista versus no derivación para identificar cuáles son los factores asociados con anomalías anatómicas importantes que justifiquen una evaluación adicional.

Los estudios de observación de mujeres que han sido remitidas a especialistas en urología han demostrado que la cistoscopia y las imágenes tienen un valor limitado en las mujeres con ITUr. Un estudio de 100 mujeres remitidas al urólogo para la evaluación de la enfermedad recurrente no halló anomalías en la cistoscopia, salvo la confirmación de la cistitis.

Estos resultados confirman los de estudios de similar diseño. Una evaluación retrospectiva de la base de datos de 118 mujeres con una edad media de 55 años que fueron remitidas para realizar la cistoscopia halló que 9 (8%) tenían una anomalía, incluyendo la estenosis ureteral o, un cálculo o fistula en la vejiga. En este estudio, la ausencia de anomalías en la tomografía computarizada o la ecografía fue altamente predictiva de resultados negativos en la cistoscopia (99%).

La Guía Urológica Canadiense da una idea general de los factores clínicos que pueden indicar la necesidad de más investigaciones, incluyendo imágenes y derivaciones al especialista. Las guías recomiendan proseguir las evaluaciones de la enfermedad recurrente en mujeres con antecedentes de cirugía del tracto urinario, anomalías anatómicas conocidas, inmunodepresión, cálculos, presencia de organismos resistentes a múltiples fármacos, anomalías del flujo documentadas, hematuria, fecaluria, hematuria macroscópica persistente o hematuria microscópica asintomática después del tratamiento de la cistitis aguda. Una vez más, estas recomendaciones se basan principalmente en la opinión de especialistas.

Clínicamente, a la recurrencia se la clasifica como una **recaída** si se produce dentro de las 2 semanas siguientes al episodio previo, lo que **indica el fracaso del tratamiento inicial**, ya sea debido a la falta de acción del antimicrobiano o a la persistencia del nicho de la infección. En estas pacientes **debe realizarse un urocultivo** para mostrar que el fármaco tenía actividad contra el patógeno urinario. Además de la derivación al especialista o la realización de imágenes se debe tener en cuenta si la mujer cumple con cualquiera de los criterios antes mencionados o si hay deterioro.

¿Cuáles son los organismos responsables de la infección recurrente del tracto urinario ?

La patogénesis de la ITUr es similar a la de infección esporádica; el **68-77%** de las recidivas causadas por **E. coli** implican cepas genéticamente indistinguibles de las que causaron las infecciones anteriores. Los estudios prospectivos han demostrado que la misma cepa de *E. coli* puede causar recurrencia 1 a 3 años más tarde, incluso con cultivos de orina negativos durante la infección inicial y la recurrencia. Este hallazgo apoya la idea de que existe un reservorio vaginal o rectal para los microorganismos causales, y que la recurrencia ocurre cuando el patógeno urinario proveniente de la flora intestinal coloniza la zona periuretral y asciende hacia la vejiga. Una hipótesis alternativa y más reciente derivada de experimentos en animales es que las bacterias invaden y persisten dentro del epitelio vesical causando recurrencias por re-emergentes vesicales.

Estos nichos de organismos infecciosos intracelulares alojados en el epitelio vesical han sido demostrados en modelos de ratón con infección del tracto urinario pero no está clara cuál es la importancia de este fenómeno en los seres humano. Este concepto plantea la cuestión de si las características de la propia cepa bacteriana como la propensión a la invasión celular es la que predispone a la enfermedad recurrente del huésped.

¿Cómo se diagnostica la infección urinaria recurrente y se confirma el diagnóstico?

La presentación clínica de la ITUr es la misma que la de la cistitis aguda esporádica. Los síntomas genitourinarios locales de disuria, polaquiuria o urgencia miccional aparecen en forma repentina. La hematuria macroscópica y el dolor suprapúbico también pueden estar presentes como parte de la cistitis no complicada. Los

síntomas suelen ser los mismos que en los episodios previos, y las mujeres ambulatorias con ITUr no complicada hacen con precisión un autodiagnóstico correcto.

A pesar de que generalmente no se necesita hacer el urocultivo para diagnosticar la cistitis esporádica, la opinión especializada afirma que el urocultivo es útil para las mujeres que se presentan con enfermedad recurrente, en particular si antes no se había hecho el cultivo de orina. El propósito de este cultivo es confirmar el diagnóstico y elegir el antimicrobiano apropiado. Esto es importante en la enfermedad recurrente para distinguir la infección de la vejiga hiperactiva o de la cistitis intersticial, que también pueden presentarse con urgencia miccional y malestar vesical.

En los estudios de observación de la enfermedad recurrente, *E. coli* sigue siendo el germen predominante, pero cada vez es mayor la probabilidad de que el patógeno urinario sea resistente o no sea *E. coli*. Los episodios futuros responden bien a los regímenes empíricos y pueden ser manejados sin urocultivo. Como se señaló anteriormente, los estudios de observación muestran que las imágenes radiográficas no suelen ser útiles, pero ante la sospecha de un nicho de infección (por ej., un cálculo) se puede hacer una tomografía computarizada o una ecografía.

¿La duración del tratamiento de la infección del tracto urinario recurrente es la misma que la de la enfermedad esporádica no complicada?

Los episodios recurrentes pueden ser tratados con el mismo régimen antibiótico utilizado para la cistitis esporádica. Posteriormente, el tratamiento empírico inicial se adaptará según el resultado del urocultivo o la respuesta clínica.

Las guías internacionales (Infectious Diseases Society of America, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada y la Canadian Urological Association) fueron desarrolladas por consenso de un grupo interdisciplinario de especialistas en urología, atención primaria, medicina familiar, enfermedades infecciosas, obstetricia y ginecología y, medicina de emergencia.

Las recomendaciones son orientadoras, ya que luego pueden ser mejoradas dependiendo de los patrones locales de asistencia, la disponibilidad de agentes específicos y los factores individuales. Ejemplos de precauciones específicas de acuerdo a la geografía son, en el Reino Unido, el uso de trimetoprima y no de trimetoprima-sulfametoxazol (co-trimazol). El British National Formulary alerta acerca de que el co-trimoxazol debe ser usado en las ITU solamente si existe una buena evidencia bacteriológica de sensibilidad a este fármaco y una buena razón para preferir esta combinación y no un solo antibiótico.

Por otra parte, pivmecilinam no está disponible en Estados Unidos y la fosfomicina no está disponible en el Reino Unido. Los conceptos sobre la preferencia de agentes ahorradores de fluoroquinolonas y el uso criterioso de antimicrobianos son universales.

La mayoría de las recurrencias puede ser tratada durante lapsos cortos, como en la cistitis aguda estándar, aunque hay pocos estudios para orientar sobre la duración del tratamiento en las mujeres diabéticas. El argumento para tratar a estas mujeres durante **7 días** es que los datos provenientes de estudios de observación indican que tienen mayor riesgo de complicaciones, como la pielonefritis. Sin embargo, no está claro si un tratamiento más prolongado puede disminuir dicho riesgo.

En ausencia de evidencia específica en cuanto a la duración óptima del tratamiento en estas mujeres, se acepta como razonable un curso de **3 a 7 días**, dependiendo en parte de cualquier secuela urológica de la diabetes, como la vejiga neurogénica. Además del tratamiento antimicrobiano, las pacientes con ITUr deben recibir asesoramiento acerca de los factores de riesgo modificables, como es evitar el uso de diafragma y de espermicidas, incluyendo los condones con espermicida. La posibilidad de recurrencias futuras también debe ser comentada con la paciente a la hora de planificar las estrategias preventivas que mejor se adapten a ella.

¿Cuáles son las medidas preventivas para la infección del tracto urinario recurrente?

La diversidad de estrategias efectivas para prevenir las recurrencias induce a usar un enfoque centrado en la paciente. La decisión más importante es **si hacer profilaxis antimicrobiana o iniciar el tratamiento**. La segunda opción no es verdaderamente preventiva sino que ofrece la ventaja de minimizar la exposición al antibiótico, ya que se deja a la paciente con un nivel elevado de control de las recurrencias: se le indica que inicie el curso de antibiótico cuando aparecen síntomas de ITU o bien, consultar al médico si los síntomas que se presentan son diferentes de los ocurridos en los episodios previos, si no se resuelven con el tratamiento indicado, o si empeoran durante el tratamiento o, si el diagnóstico o la adherencia a los métodos del control de la natalidad están en duda.

Estudios de observación longitudinales han mostrado que este abordaje es seguro y efectivo y ofrece muchas ventajas potenciales para las mujeres que sufren pocas recurrencias; ellas son el uso reducido de antibióticos, mayor comodidad y costos generales más bajos.

¿Cuál es la mejor profilaxis antimicrobiana para la infección del tracto urinario recurrente?

La profilaxis antimicrobiana se hace administrando una dosis baja de antibiótico **después del coito, 3 veces por semana o diariamente**, dependiendo de si la paciente puede relacionar temporalmente la recurrencia a los encuentros sexuales. Si el coito es infrecuente y los antibióticos solo se administran después de cada coito esta estrategia puede ser ahorradora de antibiótico.

Típicamente, la profilaxis se usa **durante 6 meses** y luego se suspende. Si las recurrencias vuelven a producirse durante el periodo de tratamiento profiláctico, su duración debe ser mayor. Más de 10 estudios clínicos aleatorizados han mostrado que la profilaxis con dosis baja de antibiótico es altamente eficaz por la duración del tratamiento antibiótico, comparado con el placebo. Un metaanálisis de 7 estudios clínicos halló un 85% de reducción del riesgo de recurrencias comparado con el placebo, y el número de mujeres necesario de tratar para obtener un beneficio fue 2,2.

La elección del agente antimicrobiano debe basarse en la historia microbiológica de la paciente y la tolerancia a los fármacos, el costo para la paciente y el objetivo de minimizar los efectos sobre la flora intestinal. Los estudios aleatorizados han comparado la nitrofuranoína, la trimetoprima, la cinoxacina y el trimetoprima-sulfametoxazol.

Aunque 1 estudio mostró mejores resultados con 100 mg diarios de nitrofurantoína en comparación con 100 mg diarios de trimetoprima (riesgo relativo 3,58), no hay estudios aleatorizados y metaanálisis que puedan orientar sobre cuál es la mejor clase de antibiótico para la profilaxis.

En otro estudio aleatorizado no se halló diferencia significativa en la tasa de recurrencias con el uso de 125 mg de ciprofloxacina poscoito comparado con 125 mg de ciprofloxacina diarios, indicando que la administración poscoito fue tan efectiva como la administración diaria. Los efectos adversos más comunes son las náuseas y la candidiasis.

Es importante destacar que el uso de una dosis diaria de nitrofurantoína durante años puede causar toxicidad pulmonar, aún en las dosis bajas que se usan para la profilaxis; se desconoce si la aplicación de regímenes intermitentes o durante períodos más cortos también produce toxicidad pulmonar. Por suerte, los informes indican que dicha toxicidad se revierte al suspender la nitrofurantoína.

¿Cuáles son las opciones sin antibióticos para la prevención de la infección del tracto urinario recurrente?

Las estrategias de prevención no antimicrobianas incluyen el uso de **probióticos vaginales**, de productos derivados del **arándano** y la **repleción de estrógenos**. Una revisión reciente de Cochrane de 24 ensayos clínicos, incluyendo a 14 estudios publicados desde 2008, concluyó que los productos de arándanos no ofrecen una protección importante contra las recurrencias (riesgo relativo 0,74), mientras que otro metaanálisis comprobó que el número de eventos se redujo a la mitad (0,53). Por lo tanto, el beneficio potencial del arándano en términos del tipo de producto (sólido versus líquido), dosificación y población de pacientes óptima sigue sin dilucidar.

En un estudio aleatorizado controlado con placebo, el lactobacilo oral fue inferior a la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol en cuanto al lapso hasta la aparición de la recurrencia, pero el grupo de tratamiento antibiótico mostró resistencia antibiótica con mayor frecuencia. Sin embargo, los supositorios vaginales de lactobacilos fueron superiores al placebo para prevenir las recurrencias.

Los **estrógenos orales** no tienen acción preventiva, particularmente debido a sus potenciales efectos adversos sistémicos, pero los estrógenos vaginales prometen ser beneficiosos para las mujeres posmenopáusicas.

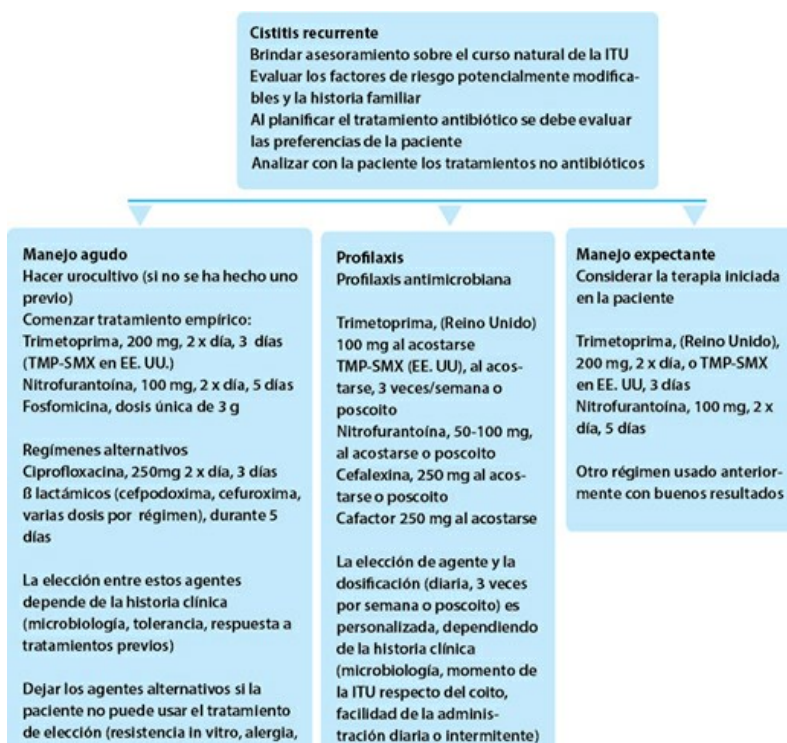
Un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 93 mujeres que usaron durante 8 meses una crema vaginal con estrógenos informó 0,5 de recurrencias/paciente año en el grupo tratado versus 5,9 recurrencias/paciente año en el grupo placebo. Un estudio de un anillo vaginal liberador de estrógeno comparado con controles, en 103 mujeres durante 36 semanas, comprobó un retraso significativo del tiempo hasta la primera recurrencia en el grupo tratado.

Por contraste, otro estudio de pesarios vaginales con estrógeno versus nitrofurantoína en 171 mujeres halló mayor incidencia de ITU sintomática en el grupo estrógeno. Los eventos adversos asociados con las cremas vaginales con estrógeno son la picazón, el ardor y las manchas de sangre ocasionales.

¿El tratamiento de la bacteriuria asintomática previene la infección del tracto urinario recurrente?

Los resultados de ensayos aleatorizados bien realizados muestran que los estudios de detección de la bacteriuria asintomática y su tratamiento no previenen la enfermedad sintomática en las mujeres premenopáusicas no embarazadas, diabéticas y, otras poblaciones no cubiertas por esta revisión.

Las mujeres con bacteriuria asintomática tienen mayor riesgo de ITUr, pero el tratamiento de la bacteriuria favorece la resistencia antimicrobiana sin evitar las recurrencias. Ya en la década de 1970, los estudios de observación de cohorte y ensayos no controlados realizados en el último año indican que el tratamiento de la bacteriuria asintomática puede predisponer a las mujeres a una recurrencia de la cistitis. En efecto, la exposición a cualquier antimicrobiano puede aumentar el riesgo de cistitis aguda por la alteración de la flora vaginal normal.



Estrategias para el manejo de las ITUr en mujeres, provenientes de las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada y la Canadian Urological Association. No todos los agentes de la lista están disponibles o aprobados en el Reino Unido ni en todos los lugares. Los episodios agudos pueden ser manejados de la misma manera que la cistitis esporádica. El inicio de la profilaxis o el automanejo debe ser individualizado de acuerdo a las preferencias de las pacientes, los profesionales y las circunstancias particulares.

♦ Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti

Referencias

- 1 Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001209.
- 2 Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
- 3 Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.
- 4 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.
- 5 Stapleton A. Prevention of recurrent urinary-tract infections in women. *Lancet* 1999;353:7-8.
- 6 Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.
- 7 Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One* 2009;4:e5990.
- 8 Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184:564-9.
- 9 Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):5S-13S.
- 10 Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13:77-84.
- 11 Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkainen 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.
- 12 Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5:316-22.
- 13 Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989;320:773-7.
- 14 Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;195:1227-34.
- 15 Smithson A, Sarrias MR, Barcelo J, Suarez B, Horcajada JP, Soto SM, et al. Expression of interleukin-8 receptors (CXCR1 and CXCR2) in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1358-63.
- 16 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.
- 17 Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004;171:768-70.
- 18 Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-50.
- 19 Van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology* 2001;57:1068-72.
- 20 Nickel JC, Wilson J, Morales A, Heaton J. Value of urologic investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections. *Can J Surg* 1991;34:591-4.
- 21 Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, Naidu KS, Bolton DM. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol* 2006;13:350-3.
- 22 Ejrnaes K, Sandvang D, Lundgren B, Ferry S, Holm S, Monsen T, et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of *Escherichia coli* strains from samples collected before and after pivmecillinam or placebo treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infection in women. *J Clin Microbiol* 2006;44:1776-81.
- 23 Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis* 1995;172:440-5.
- 24 Ejrnaes K, Stegger M, Reisner A, Ferry S, Monsen T, Holm SE, et al. Characteristics of *Escherichia coli* causing persistence or relapse of urinary tract infections: phylogenetic groups, virulence factors and biofilm formation. *Virulence* 2011;2:528-37.
- 25 Arya LA, Northington GM, Asfaw T, Harvie H, Malykhina A. Evidence of bladder oversensitivity in the absence of an infection in premenopausal women with a history of recurrent urinary tract infections. *BJU Int* 2012;110:247-51.
- 26 Amna MA, Chazan B, Raz R, Edelstein H, Colodner R. Risk factors for non-*Escherichia coli* community-acquired bacteriuria. *Infection* 2013;41:473-7.
- 27 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
- 28 Gorter KJ, Hak E, Zuihoff NP, Hoepelman AI, Rutten GE. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract* 2010;27:379-85.
- 29 Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
- 30 Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935-9.

- 31 Madani Y, Mann B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *Prim Care Respir J* 2012;21:337-41.
- 32 Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980;69:733-8.
- 33 Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
- 34 Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:988-96.
- 35 Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12.
- 36 Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1212-7.
- 37 Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005131.
- 38 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
- 39 Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-9.
- 40 Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;36:1362-8.
- 41 Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992-7.
- 42 Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
- 43 Hansson S, Caugant D, Jodal U, Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. *BMJ* 1989;298:853-5.
- 44 Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VIII. Clinical course during a 3-year follow-up. *J Pediatr* 1978;92:194-9.
- 45 Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55:771-7.
- 46 Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis* 1997;25:63-8.

Fuente: Departments of Medicine, VA Boston Healthcare System and Boston University School of Medicine, Boston, MA 02132 and National Center for Occupational Health and Infection Control, Office of Public Health, Veterans Health Administration, Gainesville, FL 32608, USA; 2Health Services Research and Development (HSR&D) Center of Excellence, Michael E DeBakey Veterans Affairs (VA) Medical Center and Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA.

