



Revista de la Facultad de Medicina

ISSN: 2357-3848

revista\_fmbog@unal.edu.co

Universidad Nacional de Colombia

Colombia

Cortés, Jorge Alberto; Perdomo, Diego; Morales, Renán; Álvarez, Carlos Arturo; Cuervo, Sonia Isabel; Leal, Aura Lucía; Gómez, Julio César; Reyes, Patricia; Elizabeth Pinilla, Análida; Castellano, Edgar; Donoso, Wilfredo

Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad

Revista de la Facultad de Medicina, vol. 63, núm. 4, 2015, pp. 565-581

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576363526002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.44185>

## Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad

*Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women*

Jorge Alberto Cortés<sup>1</sup> • Diego Perdomo<sup>1</sup> • Renán Morales<sup>1</sup> • Carlos Arturo Álvarez<sup>1,4</sup> • Sonia Isabel Cuervo<sup>1</sup> • Aura Lucía Leal<sup>2</sup> • Julio César Gómez<sup>3</sup> • Patricia Reyes<sup>4</sup> • Análida Elizabeth Pinilla<sup>1,5</sup> • Edgar Castellanos<sup>6</sup> • Wilfredo Donoso<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna -Bogotá, D.C. - Colombia.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Microbiología -Bogotá, D.C. - Colombia.

<sup>3</sup> Asociación Colombiana de Infectología - Capítulo Central - Bogotá, D.C. - Colombia.

<sup>4</sup> Clínica Universitaria Colombia, Clínica Colsanitas - Bogotá, D.C. - Colombia.

<sup>5</sup> Asociación Colombiana de Medicina Interna - Capítulo Central - Bogotá, D.C. - Colombia.

<sup>6</sup> Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Cirugía -Bogotá, D.C. - Colombia.

Correspondencia: Jorge Alberto Cortés. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, oficina 510. Teléfono: +57 1 3165000, extensión: 15011. Bogotá, D.C. Colombia. Correo electrónico: [jacortesl@unal.edu.co](mailto:jacortesl@unal.edu.co)

### | Resumen |

Mediante un proceso de adaptación de guías de práctica clínica se seleccionaron y evaluaron guías de infección de vías urinarias en mujeres premenopáusicas no embarazadas; se identificaron 3 de alta calidad. Con base en las evidencias y las recomendaciones aportadas por estas guías, se realizó un consenso para realizar recomendaciones para personal de salud —médicos, personal de laboratorio y enfermeros— sobre el diagnóstico de las infecciones urinarias —cistitis y pielonefritis—, sus tratamientos y prevención de la recurrencia.

**Palabras clave:** Infecciones urinarias; Guías de práctica clínica como asunto; Cistitis; Pielonefritis; Terapia (DeCS).

Cortés JA, Perdomo D, Morales R, Álvarez CA, Cuervo SI, Leal AL, *et al.* Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad. Rev. Fac. Med. 2015;63(4):565-81. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.44185>.

### Summary

Using a process of adaptation, guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection in premenopausal non-pregnant women were chosen and

assessed. Three high quality guidelines were identified. Based on the evidence that supported these guidelines and their recommendations, a consensus was made to do recommendations for healthcare workers (physicians, laboratory personnel and nurses) on the diagnosis of urinary tract infections (cystitis and pyelonephritis), their treatment and the prevention of recurrence.

**Keywords:** Urinary tract infections; Practice Guidelines as Topic; Cystitis; Pyelonephritis; Cystitis/Therapy; Pyelonephritis/Therapy.

Cortés JA, Perdomo D, Morales R, Álvarez CA, Cuervo SI, Leal AL, *et al.* [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women]. Rev. Fac. Med. 2015;63(4):565-81. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.44185>.

### Introducción

#### Justificación

La infección de vías urinarias bajas y altas no complicadas es un diagnóstico frecuente en mujeres jóvenes premenopáusicas.

Datos epidemiológicos han descrito que la mitad de las mujeres reportarán al menos un episodio de este tipo de infección (1), y que el 25% tendrá un incidente recurrente (2). En la mayoría de los casos, para el diagnóstico de las infecciones no se requieren pruebas adicionales a una anamnesis dirigida. Un tratamiento apropiado contribuye a la curación clínica y microbiológica, y también a prevenir la reinfección (3).

Existen diferencias en los niveles de farmacoresistencia a los antimicrobianos en Colombia (4-11); debido a esto, se debe escoger una terapia empírica apropiada para disminuir el riesgo de la selección de cepas resistentes y los posibles fallos terapéuticos, basado en la información acerca de la susceptibilidad que *Escherichia coli* presenta frente a los antibióticos disponibles para su tratamiento según la epidemiología local.

Dadas estas circunstancias, es necesario disponer de una guía que facilite la aproximación a las mujeres sin menopausia que presentan infecciones urinarias no complicadas en la práctica clínica diaria desde su diagnóstico, tratamiento y prevención de recurrencias con el fin de que se haga uniforme la actuación de los diferentes trabajadores de la salud. Cabe recordar que el juicio clínico del médico, basado en una adecuada historia clínica y un examen físico completo, es la base de un ejercicio de diagnóstico y no es remplazado por las guías.

## Objetivos

Los objetivos de esta guía son: adaptar guías de alta calidad metodológica para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en la mujer, basados en el mayor nivel de evidencia posible y con las modificaciones necesarias según el contexto epidemiológico local; generar recomendaciones en los aspectos terapéutico, de diagnóstico y de prevención de la infección que puedan ser asumidas por los diferentes profesionales de la salud; contribuir a disminuir la variabilidad de la práctica clínica en este escenario clínico; contribuir al uso racional y eficiente de las pruebas diagnósticas; proporcionar elementos de concientización para que las terapias antimicrobianas se realicen de la mejor forma por parte de los trabajadores de salud y de las pacientes, y contribuir al uso apropiado, seguro, racional y eficiente de los antimicrobianos, disminuyendo el riesgo de la selección de cepas resistentes y eventos adversos.

## Aspectos clínicos abordados

Los aspectos clínicos abordados por la guía incluyen el diagnóstico clínico y paraclínico de las infecciones de vías urinarias bajas y altas no complicadas, el tratamiento para la cistitis aguda no complicada y para la pielonefritis aguda no

complicada y las estrategias de prevención de la infección de vías urinarias.

## Pacientes diana

Las pacientes diana son las mujeres con cistitis o pielonefritis no complicada, enfermedades definidas como aquellas infecciones urinarias que ocurren en personas que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin historia reciente de instrumentación —utilización de sondas o procedimientos urinarios— y cuyos síntomas se presentan confinados en la vejiga —cistitis— o con sintomatología sistémica asociada —principalmente fiebre— y dolor lumbar —pielonefritis—. Las pacientes objetivo de la presente guía se encuentran entre los 16 años y la edad de presentación de la menopausia como límite máximo.

Se excluyen de estas recomendaciones a las mujeres posmenopáusicas, con criterios para infección de vías urinarias complicada, en gestación, con uso de catéteres vesicales, con infecciones del tracto urinario diferentes a cistitis o pielonefritis, la población en edad pediátrica —menores de 15 años— y masculina.

## Usuarios diana

Se refiere a todo profesional de la salud que haga diagnóstico o tratamiento de infecciones de las vías urinarias no complicadas en mujeres: médicos de urgencias, generales, internistas, infectólogos, nefrólogos, ginecólogos, urólogos, familiares, profesionales de laboratorio clínico —microbiólogos, bacteriólogos— y personal de enfermería.

## Metodología

### Equipo desarrollador de la guía (EDG) y participantes en el consenso

El equipo de desarrollo de la guía es parte de la Universidad Nacional de Colombia y tiene formación en medicina interna, infectología, urología y microbiología; contó con la participación de otros miembros de la comunidad académica, miembros representantes de la Asociación Colombiana de Infectología, la Asociación Colombiana de Medicina Interna y prestadores de servicios de salud (Colsanitas).

## Revisión de la literatura

### Búsqueda bibliográfica

Para realizar la búsqueda bibliográfica se tuvo la colaboración de un experto, utilizando diversas fuentes de acuerdo a una estrategia diseñada específicamente. En una primera etapa las

búsquedas fueron restringidas a guías de práctica clínica. Los criterios de inclusión fueron mujeres adultas con infección de vías urinarias en la comunidad no complicada, excluyendo pacientes con sonda vesical permanente. Los términos de búsqueda usados fueron “urinary tract infections”, “lower urinary tract infections”, “upper urinary tract infections” y “practice guidelines”, seleccionados del diccionario de terminología MeSH. Se obtuvieron 130 referencias que fueron evaluadas por el EDG, el cual identificó 28 guías. Al obtener los textos completos, 19 correspondían a guías de práctica clínica y las restantes a revisiones o algoritmos de tratamiento.

Se calificaron las guías obtenidas mediante la herramienta AGREE II (12). Posterior a la calificación inicial se realizó la correspondiente a la guía “Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico” (13) —publicada por la Asociación Colombiana de Infectología—. Según esta calificación, las guías de mayor calidad seleccionadas fueron:

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 (14).

SIGN 88-Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults (15).

ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections - Croatian national guidelines (16).

Se extrajeron, de las guías seleccionadas, las recomendaciones que respondían las preguntas clínicas, se realizó una búsqueda de las referencias que sustentaban las recomendaciones emitidas y se construyeron las tablas de evidencia para las guías IDSA (12) e ISKRA (13). Se obtuvo comunicación directa con el grupo SIGN, que aportó las tablas de evidencia utilizadas para la realización de las guías correspondientes.

## Desarrollo del contenido

### Consenso Delphi en tiempo real

En un segundo momento, y con base en los resultados de la revisión sistemática, se desarrolló un consenso Delphi en tiempo real (17). El grupo elaborador —liderado por un especialista en enfermedades infecciosas y dos médicos residentes de tercer año de la especialidad de Medicina Interna— seleccionó e invitó a los profesionales de la salud —infectólogos, urólogo, nefrólogo, internista y microbiólogo— a participar en la reunión del consenso.

Este mismo grupo formuló las preguntas que fueron puestas a consideración de los expertos como la base de las recomendaciones. Conforme a las indicaciones de RAND/UCLA, se utilizó una escala ordinal de nueve categorías para calificar cada una de las recomendaciones formuladas. Teniendo en cuenta esto, cada pregunta propuesta se calificó como recomendada (apropiada), contraindicada (inapropiada) o dentro de un nivel de incertidumbre de acuerdo al valor de la medida de las respuestas de los expertos. Además, se presentó la información del grado de acuerdo —consenso— con los resultados de los rangos de respuesta a cada una de las preguntas. Esta calificación fue basada en el método descriptivo propuesto por Sánchez *et al.* (18). Finalmente, si después de tres rondas no existió consenso, se determinó la recomendación de acuerdo con el resultado de la última ronda.

### Fuerza de recomendaciones

La evidencia para cada una de las recomendaciones se categorizó de acuerdo con escalas del Centro de Medicina basada en evidencia de Oxford. Se utilizó una escala para los estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones y otra para estudios de diagnóstico (19). Ver Tabla 1 para recomendaciones de estudios de tratamiento o prevención y Tabla 2 para estudios de diagnóstico.

**Tabla 1.** Categorización de las recomendaciones de tratamiento y prevención según el Centro de Medicina basada en evidencia de Oxford.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad, con resultados en el mismo sentido
	1b	Ensayo clínico aleatorizado individual que presenta intervalos de confianza estrechos
	1c	Eficacia en la práctica clínica y no por experimentación
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes de alta calidad
	2b	Estudio de cohorte individual o ensayos clínicos individuales con calidad limitada
	2c	Investigación en resultados en salud
C	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles de alta calidad
	3b	Estudios de caso y controles individuales
	4	Series de caso o estudios de caso y controles de baja calidad

Fuente: (19).

**Tabla 2.** Categorización de las recomendaciones de diagnóstico según el Centro de Medicina basada en evidencia de Oxford.

Estudios de diagnóstico		
Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisiones sistemáticas de estudios de diagnóstico de nivel 1 y guías de práctica clínica validadas
	1b	Estudios de cohortes que validen una prueba específica o de algoritmos de pronóstico
	1c	Estudios de diagnóstico individuales de alta sensibilidad y especificidad
B	2a	Revisión sistemática de estudios de diagnóstico de mediana calidad
	2b	Estudio de factores de riesgo o algoritmos de pronóstico
	3b	Comparación ciega de cohorte con una alteración sin un estándar aplicado a todos los pacientes
C	4	Estudios de diagnóstico de calidad limitada
D	5	Opinión de expertos

Fuente: (19).

### Proceso para difundir y actualizar la guía

Teniendo en cuenta que esta es la primera versión de la guía y con el interés de lograr al máximo los objetivos de esta; favorecer unos mayores niveles de calidad en el ejercicio asistencial de las infecciones no complicadas del tracto urinario en la mujer, en el escenario del Hospital Universitario, y facilitar su difusión y acceso a los profesionales de la salud implicados, se publica el presente documento en la revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

La participación de miembros de diferentes ramas de la medicina y sociedades científicas, en varios de sus niveles, permitió al grupo desarrollador observar las posibles barreras tanto de organización como de aplicación de las recomendaciones que esta guía pudiera presentar. Se propone actualizar la presente guía en un plazo no mayor de 3 años.

### Resumen ejecutivo de las recomendaciones

#### Recomendaciones para el diagnóstico de la cistitis y pielonefritis no complicada

1. Explorar otros diagnósticos y considerar el examen pélvico en mujeres con síntomas de picazón o flujo vaginal. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3a).

2. Realizar Gram de orina sin centrifugar en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas que presentan  $\leq 2$  síntomas de infección del tracto urinario sin síntomas de picazón o flujo vaginal. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3a).

3. Utilizar las tiras reactivas para guiar las decisiones de tratamiento en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas que presentan  $\leq 2$  síntomas de infección del tracto urinario sin picazón o flujo vaginal y Gram de orina sin centrifugar negativo. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2a).

4. Considerar la posibilidad de pielonefritis en pacientes que presentan síntomas o signos de infección urinaria y tienen fiebre o dolor lumbar. (Grado de recomendación D-Nivel de evidencia 5).

5. Realizar cultivos de orina en las pacientes:

- 5.1. Con pielonefritis aguda (sospecha).

- 5.2. Cuyos síntomas se repiten o no se resuelven después de la finalización del tratamiento.

- 5.3. Que presentan síntomas atípicos en sospecha de cistitis.

- 5.4. Con al menos un episodio previo en el último año.

- 5.5. Que hayan recibido tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses por cualquier causa.

(Grado de recomendación C-Nivel de evidencia 4).

6. No se considera necesario realizar estudios diagnósticos adicionales a los criterios clínicos en pacientes sanas premenopáusicas que presentan un primer episodio con tres o más de los síntomas clásicos de infección del tracto urinario. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3a).

#### Recomendaciones para el tratamiento de la cistitis no complicada

1. Se recomienda como primera opción nitrofurantoina 100mg vía oral cada 12 horas por 5 días. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

2. Como alternativa fosfomicina 3g vía oral dosis única. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

3. Otras alternativas de tratamiento son amoxicilina-clavulanato 1g cada 12 horas por 7 días o cefalexina 1g vía oral cada 12 horas por 7 días. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b).

4. No hay recomendación a favor o en contra del uso empírico de trimetoprim-sulfametoxazol en este escenario. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b).

5. No se recomienda el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento empírico de la cistitis aguda. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b).

#### **Recomendaciones para el tratamiento de la pielonefritis no complicada**

1. Se recomienda para pacientes con tratamiento ambulatorio:

1.1. Como primera opción cefalexina 1g vía oral cada 12 horas. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b).

1.2. Como alternativa amoxicilina-clavulanato 1g/250mg vía oral cada 12 horas. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b).

1.3. Otra alternativa es cefuroxima-axetil 500mg vía oral cada 12 horas. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1c).

2. Se recomienda para pacientes con tratamiento hospitalario:

2.1. Como primera opción cefazolina 2g intravenosa cada 8 horas. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

2.2. Como alternativa ampicilina-sulbactam 3g intravenoso cada 6 horas o amikacina 15mg/Kg en dosis única diaria —puede requerir ajuste en falla renal—. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

3. El tratamiento antibiótico deberá dirigirse según el perfil de sensibilidad y se propenderá por el paso a vía oral y dada de alta temprana. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b).

4. No se recomienda el tratamiento empírico con fluoroquinolonas, este solo se sugiere para ser usado de forma ambulatoria según sensibilidad del microorganismo aislado. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b).

5. La duración del tratamiento debe ser de 10 días; en caso de evolución favorable y urocultivo negativo, se deberá continuar el antibiótico seleccionado inicialmente. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b).

6. En caso de urocultivo negativo y ausencia de uso reciente de antibióticos considere otros diagnósticos. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b).

#### **Recomendaciones para la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes**

1. No se recomienda considerar, en las mujeres con recurrencia, el uso de los productos de arándano para reducir la frecuencia de infecciones. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1a).

2. En las pacientes con recurrencia uno de los siguientes regímenes profilácticos se puede recomendar:

#### **En pacientes con 3 episodios de IVU no complicada en el último año asociados a la actividad sexual se recomienda toma de profilaxis después de la relación sexual. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b)**

1. La profilaxis post coital incluye  $\frac{1}{4}$  o  $\frac{1}{2}$  de la dosis terapéutica:

- Nitrofurantoína 50-100mg por vía oral.
- TMP/SMX 80/400mg por vía oral.
- Cefalexina 250mg por vía oral.

2. Las fluoroquinolonas deben ser reservadas para el tratamiento de las infecciones sintomáticas y ser usadas solo excepcionalmente.

#### **En pacientes con dos o más episodios en el año sin factores de riesgo se recomienda una de las siguientes alternativas:**

1. Profilaxis: ingesta continua de la dosis profiláctica cada noche o tres veces por semana dependiendo del agente antibiótico seleccionado. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1a).

1.1. La profilaxis, según antibiograma, debe durar 6 meses o más e incluye  $\frac{1}{4}$  o  $\frac{1}{2}$  de la dosis terapéutica:

- Nitrofurantoína 50-100mg por vía oral (solo para uso diario).
- TMP/SMX 80/400mg por vía oral.
- Cefalexina 250mg por vía oral.

1.2. Las fluoroquinolonas y la fosfomicina deben ser reservadas para el tratamiento de las infecciones sintomáticas y solo usarse excepcionalmente.

2. Autodiagnóstico y tratamiento: se recomienda la automedicación con antibióticos durante 3-7 días según las conclusiones del anterior cultivo urinario y el éxito del



tratamiento durante la última infección urinaria en pacientes con  $\leq 2$  episodios de IU no complicada en el último año. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

## Resumen de la evidencia y recomendaciones

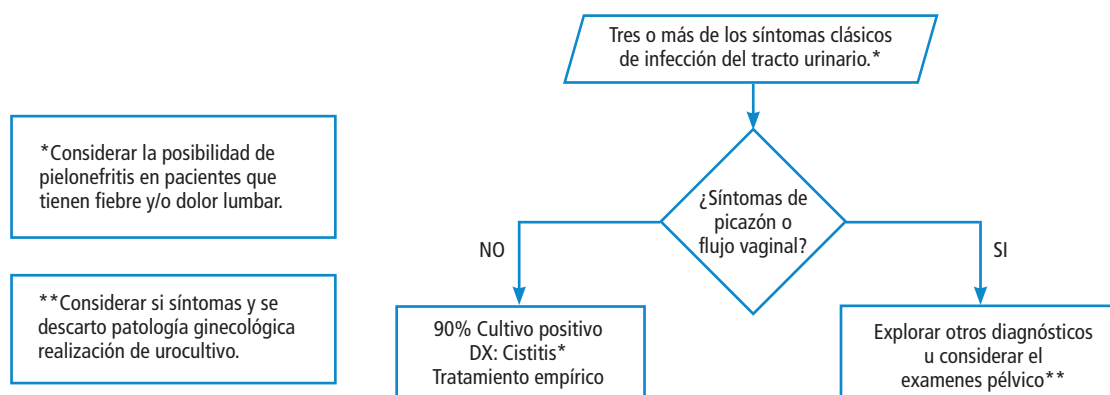
### ¿Cuál es la estrategia diagnóstica de la cistitis no complicada y pielonefritis no complicada?

#### Síntomas de infección urinaria

La probabilidad de bacteriuria en mujeres por lo demás sanas que acuden a su médico de cabecera con síntomas de

infección urinaria aguda se estima en un 50%; si presentan disuria y frecuencia urinaria, entonces la probabilidad de infección del tracto urinario se incrementa a más de 70%; en ausencia de síntomas como flujo o irritación vaginal esta probabilidad aumenta a 90% y el tratamiento empírico está indicado, sin requerir de exámenes adicionales, excepto en los casos que se indique urocultivo por otras causas —ver más adelante indicaciones de urocultivo— (20).

Se consideran síntomas clásicos de infección del tracto urinario: disuria, frecuencia de la micción, dolor supra púbico, urgencia y hematuria. El algoritmo se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de infección de vías urinarias en pacientes con tres o más de los síntomas clásicos. Fuente: Elaboración propia.

#### Recomendación:

No se considera necesario realizar estudios diagnósticos adicionales a los criterios clínicos en pacientes sanas premenopáusicas que presentan un primer episodio con tres o más de los síntomas clásicos de infección del tracto urinario (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3a).

Si hay presencia de flujo vaginal, la probabilidad de bacteriuria disminuye. Se deben considerar diagnósticos alternativos como enfermedades de transmisión sexual (ETS) y vulvovaginitis debido a *Candida* u otros microorganismos para indicar examen pélvico. Una revisión sistemática de estudios de diagnóstico encontró que la presencia de flujo vaginal o irritación vaginal reduce sustancialmente la probabilidad de infección del tracto urinario, a alrededor del 20% (21).

#### Recomendación:

Explorar otros diagnósticos y considerar el examen pélvico en las mujeres con síntomas de picazón o flujo vaginal (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3a).

#### Gram de orina sin centrifugar

La coloración de Gram se ha empleado como prueba de tamización en el diagnóstico de la infección de vías urinarias. La técnica utilizada en la mayoría de los laboratorios y estudios es la de la orina total sin centrifugar, en la cual se considera como criterio de positividad el hallazgo de una o más bacterias por campo de inmersión, lo cual se ha correlacionado con urocultivos con más de  $10^5$  unidades formadoras de colonias (ufc) por mL. La sensibilidad y especificidad de esta prueba varían de 65 a 94%, y de 75 a 98%, respectivamente (22,23).

Sin embargo, para las mujeres que experimentan síntomas de infección del tracto urinario, un menor número de unidades formadoras de colonias pueden también reflejar bacteriurias significativas. Un estudio que comparó muestras por aspirado supra púbico contra especímenes de mitad del chorro urinario encontró que el mejor criterio diagnóstico en este grupo de mujeres (sintomáticas) fue de más de  $10^2$  ufc/mL —sensibilidad 95%, especificidad 85%— (22).

En mujeres con probabilidades intermedias de infección urinaria (50%), es decir aquellas con dos o menos de los síntomas clásicos de esta enfermedad, la presencia de un Gram de orina sin centrifugar positivo aumenta la probabilidad de infección urinaria con urocultivo positivo ( $10^5$ ufc/mL) alrededor del 95%. No obstante, la negatividad de la prueba no logra disminuir la probabilidad de infección urinaria en mujeres sintomáticas, dado que la sensibilidad para identificar bacteriurias significativas ( $10^5$ ufc/mL) en este grupo de mujeres es solo del 51%.

Para la toma de la muestra de orina se recomienda seguir las instrucciones del “Manual para la toma de muestras para análisis microbiológico” de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C. publicado en 2008 (24).

#### Recomendación:

*Realizar Gram de orina sin centrifugar en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas que presentan  $\leq 2$  síntomas de infección del tracto urinario sin síntomas de picazón o flujo vaginal (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3a).*

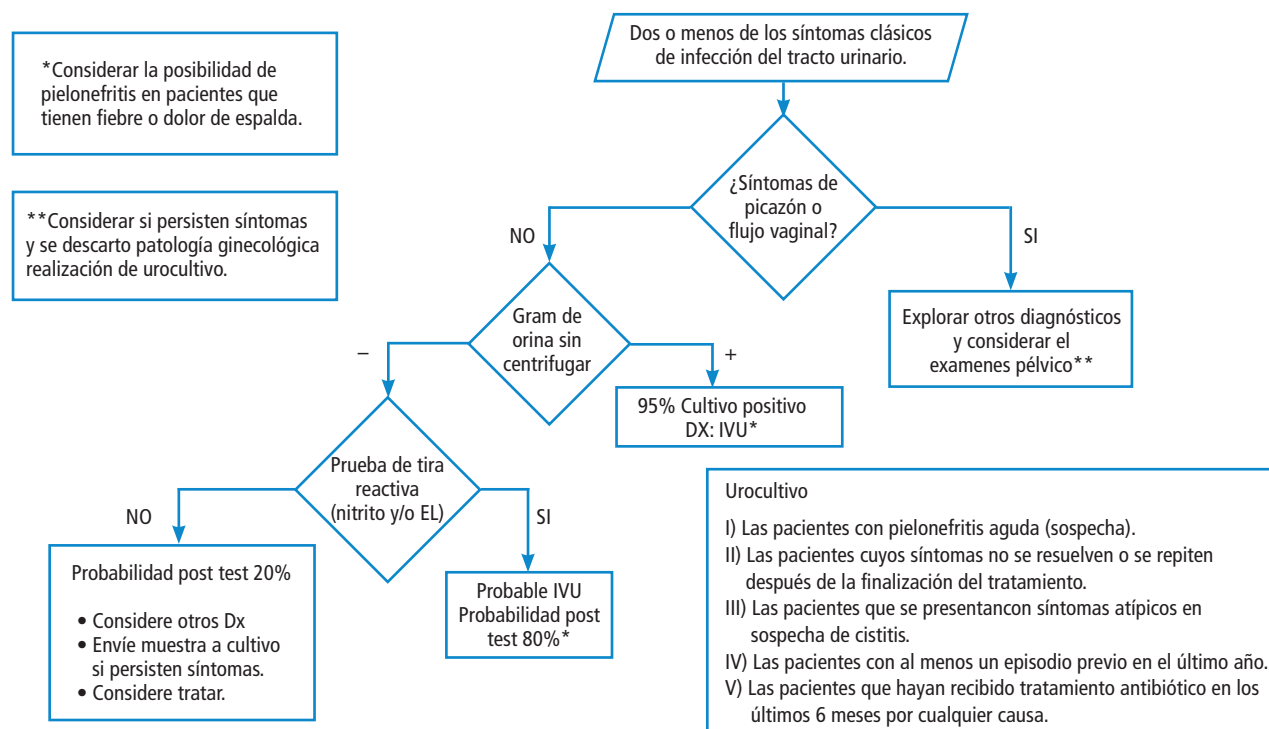
#### Tira reactiva para nitritos y esterasa leucocitaria

Un meta-análisis resume los datos de precisión diagnóstica de la prueba de tira reactiva para nitrito y esterasa leucocitaria

como predictores de infección bacteriana del tracto urinario según el cultivo cuantitativo —prueba de referencia—. El estudio valoró cuatro categorías de pruebas: nitritos positivos solamente, esterasa leucocitaria (EL) positiva solamente, valor positivo de la prueba con cualquiera de los resultados positivos —tira reactiva positiva si nitrito o EL, o ambos son positivos— y resultado positivo con ambas pruebas positivas —tira reactiva positiva solo si nitrito y EL son positivos—. El estudio encontró que la interpretación, con cualquiera de los resultados positivos, es significativamente más precisa que las pruebas de EL o nitrito solas sensibilidad: —75% especificidad: 82%— (24).

Las tiras reactivas solo están indicadas para las mujeres que tienen signos y síntomas mínimos y cuya previa probabilidad de infección del tracto urinario está en el rango intermedio —alrededor de 50%—. Cuando está presente un solo síntoma o signo, una prueba con tira reactiva positiva —EL o nitritos— se asocia con alta probabilidad de bacteriuria (80%) y una prueba negativa se asocian con menor probabilidad —en torno al 20%—.

Aunque la probabilidad de infección del tracto urinario se reduce a menos del 20% con una prueba negativa, esta enfermedad no se puede excluir en mujeres sintomáticas, el juicio clínico se debe utilizar para decidir si se debe obtener orina para un cultivo o invitar al paciente a una visita de control si los síntomas persisten o empeoran. El algoritmo en la Figura 2 ilustra la secuencia de pruebas diagnósticas.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de infección de vías urinarias en paciente con dos o menos de los síntomas clásicos. Fuente: Elaboración propia.



*Recomendación:*

*Utilizar las tiras reactivas para guiar las decisiones de tratamiento en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas que presentan  $\leq 2$  síntomas de infección del tracto urinario sin síntomas de picazón o flujo vaginal y Gram de orina sin centrifugar negativo —Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2a—.*

La presencia de dolor lumbar o fiebre aumenta la probabilidad de infección de vías urinarias altas y se debe considerar el cultivo de orina así como los riesgos clínicos asociados con aumento en el fracaso del tratamiento. Se considera una recomendación de expertos basados en guías y revisiones, pues no se dispone de evidencia fuerte que haya valorado su rendimiento en el contexto diagnóstico de la pielonefritis (25,26).

*Recomendación:*

*Considerar la posibilidad de pielonefritis en pacientes que presentan síntomas o signos de infección urinaria y que tienen fiebre o dolor lumbar —Grado de recomendación D-Nivel de evidencia 5—.*

**Urocultivo**

El criterio para determinar la presencia de bacteriuria significativa se estableció a partir de los primeros trabajos, comparando muestras de aspirado supra púbico con las obtenidas de mitad del chorro urinario en mujeres que sufren infección de vías urinarias altas aguda o que tenían bacteriurias asintomáticas durante el embarazo (26). Una sola muestra de mitad del chorro urinario positiva determina, de forma fiable, la presencia de una infección urinaria con un valor de  $10^5$  ufc/ml en el 80% de los casos estudiados, con dos muestras mejora su sensibilidad a 95%. Para las mujeres que experimentan síntomas de esta infección, un menor número de unidades formadoras de colonias pueden también reflejar bacteriurias significativas (al menos  $10^2$  ufc/ml) con una sensibilidad del 95% y especificidad del 85% (22).

El consenso estuvo de acuerdo en considerar la realización de urocultivo en aquellos casos donde hubiera probabilidad de complicaciones, falla terapéutica, dudas sobre el diagnóstico, recurrencias, exposición previa a antibióticos y pielonefritis.

*Recomendación:*

*Realizar cultivos de en pacientes:*

*1. Con pielonefritis aguda (sospecha).*

*2. Cuyos síntomas se repiten o no se resuelven después de la finalización del tratamiento.*

*3. Que presentan síntomas atípicos en sospecha de cistitis.*

*4. Con al menos un episodio previo en el último año.*

*5. Que hayan recibido tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses por cualquier causa.*

*Grado de recomendación C-Nivel de evidencia 4.*

**¿Cuál es la estrategia de tratamiento de la cistitis aguda no complicada?****Estado de la resistencia antimicrobiana en aislamientos urinarios en el país**

La revisión de la información publicada a nivel nacional muestra que existen muy pocos estudios que evalúan, de manera real, el comportamiento de la resistencia bacteriana en pacientes con infección urinaria originada en la comunidad, más aun en la población objeto de la presente guía. Con relación a la etiología, *E. coli* representa 90% de los casos. Otros microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, se informan en proporciones de 3 a 8%.

La Tabla 3 muestra datos de algunos estudios de infección urinaria en Colombia en aislamientos de *E. coli* (4,5,11,27). Esta misma tabla ilustra el estudio más grande realizado en pacientes con infección de inicio en la comunidad (4), mientras que los otros estudios definen con menor precisión la población en la cual se realizan, incluyendo pacientes hospitalarios en los cuales se confunden las infecciones asociadas al cuidado de la salud con aquellas de la comunidad. Es de destacar la alta susceptibilidad en todos los estudios frente a nitrofurantoína, la ausencia de información con respecto a fosfomicina y los grados variables, usualmente bajos, de resistencia a beta lactámicos y aminoglucósidos. En los estudios se observa uniformemente una baja susceptibilidad de estos aislamientos frente a trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas —usualmente ciprofloxacina—.

Los datos de los últimos dos años evidencian un cambio epidemiológico emergente, que corresponde a la circulación en Colombia de los clones multirresistentes de circulación mundial con marcador de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y que corresponden a genotipos con beta lactamasas de espectro extendido tipo cefotaximasas CTX M15 en la comunidad.

**Tabla 3.** Porcentaje de aislamientos susceptibles a diferentes antimicrobianos en estudios en Colombia.

	Bogotá, 2009 (4) N=287 %	Valledupar, 2011 (5) N= 102 %	Pereira, 2010- 2011 (27) N=210 %	Barranquilla, 2005 (10) N=157 %	Bogotá, 2002-2003 (11) N=263 %
Ciprofloxacina	73.5	61.8	71	52.9	82.9
Ampicilina/sulbactam	80.5			95.5	87.5
Cefalosporina de primera generación	86.4		46.2	68.8	76.5
Cefalosporina de tercera generación	94	87.3	86.3	91.7-98	
Aminoglucósido	89.2	88.2			92.3
Trimetoprim/sulfametoxazol	57.1	50	55.7	5.7	59
Nitrofurantoina			94.8		95.7

Fuente: Elaboración propia.

### Evidencia y recomendaciones de las guías identificadas

Las diferentes guías revisadas (16,28,29) realizan recomendaciones acerca de la elección del antibiótico y duración del tratamiento y recomiendan la nitrofurantoina como el antibiótico de elección en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada, con una duración que varía entre 3-7 días; en general, se asume que a mayor tiempo de tratamiento existe más probabilidad de erradicar bacterias del tracto genital que posteriormente pueden infectar el tracto urinario y por lo tanto generar reinfecciones.

En el consenso se determinó que la duración óptima es la de 5 días dado que, aunque esquemas cortos pueden llevar a reinfecciones, los largos llevan a menor cumplimiento, por lo que se decide entonces uno intermedio en duración. Las diferentes guías sustentan esta recomendación en estudios de adecuada calidad metodológica, en los cuales se ha comparado la nitrofurantoina con medicamentos como el trimetoprim-sulfametoxazol (28), mostrando tasas de curación clínica de 84% versus 79% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas en un estudio de 338 mujeres (28). También hay un estudio comparando con ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol en 531 mujeres, las cuales fueron asignadas a uno de estos tres medicamentos, donde *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado y las tasas de erradicación bacteriológica fueron de 88% para ciprofloxacina, 93% para trimetoprim-sulfametoxazol y 86% para nitrofurantoina, sin diferencias estadísticamente significativas (29). Incluso la nitrofurantoina ha sido evaluada contra placebo, dado que se considera que en la mayoría de los casos la cistitis es autorresolutiva, aunque es claro que el objetivo del tratamiento es disminuir la duración de los síntomas, la incapacidad asociada y las recurrencias, el artículo en mención mostró que el número necesario a tratar, respecto al placebo para lograr la curación clínica, fue 4.4 (30).

La nitrofurantoina se encuentra disponible en nuestro medio en forma de macrocristales, en combinación de estos en conjunto con monohidrato y en cápsulas de liberación retardada. Los estudios incluidos hacen referencia a la combinación de macrocristales y sales de monohidrato (28,29). Un estudio de farmacocinética de antes de los años 80 mostró que la biodisponibilidad y concentración renal no difería entre los macrocristales —administrado 3 o 4 veces al día— y la combinación —macrocristales y sales monohidrato, administrada cada 12 horas— (31). Sin embargo no hay estudios clínicos que hayan evaluado la efectividad clínica de los diferentes intervalos de dosificación.

Las guías hacen mención del uso de fosfomicina como alternativa —aunque algunas recomiendan este agente como primera elección— para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada, este agente presenta la facilidad de su administración en una sola dosis, además que su uso no genera resistencia cruzada contra otros antibióticos. Su eficacia ha sido establecida en estudios que lo comparan con trimetoprim, mostrando tasas de curación microbiológica del 83% para ambos antibióticos (32); otro estudio mostró tasas de remisión clínica del 83% para fosfomicina y 81% para ciprofloxacina y tasas de erradicación bacteriológica del 83% para fosfomicina y 78% para ciprofloxacina, sin diferencias estadísticamente significativas (33). En un estudio en 749 pacientes se comparó el uso de nitrofurantoina versus fosfomicina, donde las tasas de curación clínica fueron de 86 y 78% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (32).

Los beta-lactámicos han sido utilizados frecuentemente en el tratamiento de la cistitis aguda, pero algunos, como el caso de la amoxicilina, han entrado en desuso por resistencia a este antibiótico en microorganismos aislados; además, no se encuentran ensayos clínicos recientes que evalúen su eficacia, dado que la gran mayoría están enfocados a la evaluación de

fluoroquinolonas. La evidencia sugiere que pueden presentar una eficacia similar a los otros antibióticos discutidos, pero al ser comparado con las fluoroquinolonas estas últimas son más efectivas, como en un estudio donde se compara amoxicilina-clavulanato contra ciprofloxacina, donde la curación clínica observada fue de 58 y 77% respectivamente. La hipótesis por parte de los autores para explicar este hallazgo es una menor posibilidad de erradicación de *E. coli* en vagina en las pacientes que recibieron amoxicilina-clavulanato (34).

Otros beta-lactámicos han presentado tasas de eficacia similar al ser comparados con fluoroquinolonas, como es el caso de la cefuroxima axetil que, al ser comparado con ofloxacina, mostró tasas de curación y mejoría clínica del 84.8% versus 95.2% respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas (35).

En Europa el uso de pivmecilinam oral está recomendado para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada, basado en estudios que lo comparan con otras terapias eficaces como es el caso de trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolonas; este medicamento no está disponible en nuestro medio, por lo que no se puede recomendar su uso. Al evaluar la literatura se encontró un estudio que comparó el uso de pivmecilinam con cefalexina —este último sí disponible en nuestro medio— en 216 pacientes que recibieron alguna de las dos terapias, se lograron tasas de curación clínica de 95.3% para pivmecilinam y 93.6% para cefalexina, como también tasas de éxito bacteriológico de 89.7% para pivmecilinam y 80.6% para cefalexina, sin diferencias estadísticamente significativas (36,37), estos resultados indican que la cefalexina es comparable al pivmecilinam en términos de desenlaces clínicos y microbiológicos.

El uso de trimetoprim-sulfametoxazol está recomendado por las guías de las diferentes sociedades revisadas (16,37,38), esto basado en múltiples estudios que muestran eficacia clínica entre el 80 y 90%, las cuales son similares a los antimicrobianos con los que ha sido comparado (29,32); aunque es de anotar que este antibiótico ha sido evaluado en lugares con resistencia mayor al 20%, donde su eficacia cae a menos del 50%.

En un estudio realizado en Israel, el 71% de las pacientes tratadas con trimetoprim-sulfametoxazol presentaban un microorganismo sensible a este antibiótico y un 29% tenían un microorganismo resistente, la tasa de curación microbiológica fue alcanzada en pacientes con cepas sensibles en 86% y con cepas resistentes en 42% (38). Los datos epidemiológicos locales indican que la resistencia a este antibiótico es cercana al 50% (ver arriba), pero se debe aclarar que estos son tomados de urocultivos, lo que indica que se realizan en pacientes

con indicación para la toma del mismo; es decir, sospecha de pielonefritis, uso previo de antibióticos o en caso de recurrencia, dado que corresponde a población seleccionada y por tanto se desconoce la prevalencia y ausencia de factores de riesgo para la resistencia a este agente en pacientes con cistitis aguda no complicada.

Las fluoroquinolonas han sido evaluadas ampliamente en las últimas décadas para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada, siendo incluso el antibiótico de referencia en diferentes ensayos clínicos y comparadas con antibióticos del mismo grupo farmacológico (39,40) y de otros grupos también (29,36,41,42), las guías IDSA (43) recomiendan su uso basados en estos estudios, las SIGN (44) no emiten esta recomendación, y las ISKRA (16) consideran evitar su uso por resistencia local cercana al 10% y en caso de usarlas, no hacerlo por más de 3 días. En nuestro medio, donde la resistencia local se encuentra alrededor del 25%, sería pertinente no recomendar su uso; de igual forma, estudios de seguimiento han comprobado el daño colateral —resistencia antibiótica cruzada con otros grupos farmacológicos— que se genera con el uso de fluoroquinolonas, lo que ha llevado al uso restringido de estos antibióticos.

Existen barreras para la implementación de las recomendaciones, dado que algunos medicamentos se encuentran por fuera del plan obligatorio de salud (POS), específicamente fosfomicina y amoxicilina-clavulanato. Por otro lado, el uso de cefalexina requiere dosificaciones de 1g, lo que significa el uso de dos cápsulas por dosis, y que podría limitar el cumplimiento de esquemas recomendados.

Basados en la evidencia ya descrita, en el consenso se decidió recomendar el uso de nitrofurantoina como primera elección de tratamiento para la cistitis aguda no complicada en mujeres premenopáusicas. Como alternativa se propone el uso de fosfomicina por los resultados de estudios que muestran que es una alternativa eficaz y, además, presenta un esquema fácil de administración que puede mejorar el cumplimiento al mismo.

Se deja como alternativa el uso de amoxicilina-clavulanato, cefalexina y cefuroxima dada la menor evidencia del uso de estos agentes, en algunos casos siendo inferiores a las fluoroquinolonas y en otros de eficacia similar a los agentes contra los cuales fueron comparados.

El consenso no logró emitir una recomendación acerca del uso de trimetoprim-sulfametoxazol pues se sometió a dos sesiones de votación y, dado que no hubo acuerdo, se decidió no emitir recomendación a favor o en contra; esto justificado por el hecho de desconocer la prevalencia local de

la resistencia a este agente en población con cistitis aguda no complicada en ausencia de factores de riesgo para resistencia antibiótica.

Además, el consenso no recomienda el uso empírico de fluoroquinolonas, esto basado en la resistencia local y principalmente en la generación de resistencia cruzada contra otros antimicrobianos, lo cual es un problema de salud pública de gran magnitud. Es importante anotar que el uso de cualquier antimicrobiano debe limitarse a los pacientes en los que exista una probabilidad importante de infección urinaria y se recomienda hacer un uso racional de estos medicamentos.

#### *Recomendación:*

1. *nitrofurantoina 100mg vía oral cada 12 horas por 5 días como primera opción de tratamiento. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).*

2. *Como alternativa fosfomicina 3g vía oral dosis única. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).*

3. *Otras alternativas de tratamiento son amoxicilina-clavulanato 1g cada 12 horas por 7 días o cefalexina 1g vía oral cada 12 horas por 7 días. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b).*

4. *No hay recomendación a favor o en contra del uso empírico de trimetoprim-sulfametoxazol en este escenario. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b).*

5. *No se recomienda el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento empírico de la cistitis aguda. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b).*

#### **¿Cuál es la estrategia de tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada?**

Las diferentes guías revisadas (16,44,45) difieren en sus recomendaciones acerca del tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada:

Las IDSA recomiendan como primera elección de tratamiento el uso de fluoroquinolonas en el contexto ambulatorio u hospitalario y como medida adicional administrar una dosis única de antibiótico parenteral como fluoroquinolona, ceftriaxona o aminoglucósido.

Las SIGN recomiendan como primera elección el uso de amoxicilina-clavulanato o ciprofloxacina; ambas asociaciones descartan el uso de trimetoprim-sulfametoxazol para el

tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada por el riesgo de fracaso terapéutico.

Las ISKRA diferencian dos escenarios posibles, el ambulatorio y el hospitalario, e indica que los pacientes que presenten alguno de los siguientes hallazgos: postración, fiebre mayor a 38.5°C, retención urinaria, imposibilidad de la ingesta oral de antibióticos e indicación para la hidratación parenteral, deberán recibir tratamiento intrahospitalario. Para el tratamiento ambulatorio recomiendan como primera opción el uso de amoxicilina-clavulanato y como alternativas el uso de cefalosporinas de segunda o tercera generación y, por último, ciprofloxacina. En el escenario hospitalario, esta sociedad recomienda amoxicilina-clavulanato, a la cual recomiendan adicionar gentamicina en casos severos, como alternativas, la misma gentamicina como único antibiótico, cefalosporinas de segunda y tercera generación y, por último, ciprofloxacina.

Existen múltiples estudios que han demostrado la eficacia de las fluoroquinolonas para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada, mostrando tasas de curación y erradicación clínica alrededor de 80-90% (42,43), siendo recomendadas, gracias a esto, por la IDSA como primera elección de tratamiento; en nuestro medio, y considerando la prevalencia de resistencia local (ver arriba) y el riesgo de generar resistencia cruzada con otros antimicrobianos, el consenso no recomienda su uso empírico y solo deberían ser utilizadas una vez se conozca el perfil de susceptibilidad y en el contexto ambulatorio preferiblemente.

Los beta-lactámicos son recomendados por algunas sociedades para la primera línea de tratamiento, como es el caso de SIGN (44) e ISKRA (16), o como alternativa en el caso de IDSA (46). La evidencia reciente que soporta su uso es menor a la que existe acerca del uso de fluoroquinolonas, la gran mayoría de estudios con cefalosporinas de primera generación o con amino-penicilinas son antiguos. Entre algunos de los revisados, se encontró un ensayo clínico que comparó ceftriaxona con cefazolina en 178 pacientes con pielonefritis en el embarazo, las tasas de curación clínica fueron de 94.3% para cefazolina versus 96.7% para ceftriaxona sin diferencias estadísticamente significativas (45). A pesar de que este estudio está hecho en población que no hace parte del objetivo de esta guía, estos datos son importantes porque demuestran la eficacia de dos beta-lactámicos en el tratamiento de la pielonefritis aguda.

Otras cefalosporinas usadas incluyen el cefixime oral, el cual fue comparado con ceftriaxona, en un estudio donde las pacientes recibieron una dosis de ceftriaxona 1g IV de forma inicial y posteriormente continuaban con ceftriaxona

o cefixime, las tasas de curación clínica fueron del 91 y 92% para ambos grupos respectivamente (47). Otras cefalosporinas, como el ceftibuten, también han sido evaluadas, mostrando tasas de eficacia clínica cercanas al 85% (48). Aunque algunos de estos medicamentos no están disponibles en nuestro medio,

los estudios descritos demuestran que algunos beta-lactámicos son opciones terapéuticas eficaces para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada. La Tabla 4 muestra los medicamentos mencionados en estas guías así como sus recomendaciones.

**Tabla 4.** Antibióticos, dosis e indicaciones.

Antibiótico	Dosis y vía de administración	Duración	Indicación
Nitrofurantoina	100mg vía oral cada 12 horas*	5 días	Cistitis no complicada
Fosfomicina	3g vía oral	Dosis única	Cistitis no complicada
Amoxicilina-clavulanato	1g vía oral cada 12 horas**	7 días /10 días	Cistitis no complicada/ pielonefritis no complicada
Cefalexina	1g vía oral cada 12 horas**	7 días /10 días	Cistitis no complicada/ pielonefritis no complicada
Cefuroxima-axetil	500mg vía oral cada 12 horas**	10 días	Pielonefritis no complicada
Ciprofloxacina	500mg vía oral cada 12 horas**	7 días	Pielonefritis no complicada en paciente con aislamiento susceptible
Cefazolina	2g intravenosa cada 8 horas**	10 días	Pielonefritis no complicada
Ampicilina-sulbactam	3g intravenoso cada 6 horas**	10 días	Pielonefritis no complicada
Amikacina	15mg/Kg en dosis única diaria**	10 días	Pielonefritis no complicada

\*Betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas deben ajustarse a la función renal del paciente.

\*\*Nitrofurantoina contraindicada en CrCl <50mL/minuto. Fuente: (3,14,16).

Una revisión del año 2012 (49) hace recomendaciones de tratamiento similares a las emitidas por la IDSA, propone como alternativa el uso de beta-lactámicos, aunque no especifica cual recomienda utilizar. Además, las diferentes publicaciones proponen el uso de aminoglucósidos: gentamicina o amikacina basados principalmente en bajas tasas de resistencia local y propiedades farmacológicas, siendo recomendadas como coadyuvantes en presentaciones severas o como alternativas terapéuticas como único fármaco.

Basados en los datos presentados, el consenso recomienda usar como primera opción, en el contexto ambulatorio, el uso de cefalexina y como alternativas el uso de amoxicilina-clavulanato o cefuroxima-axetil. En el escenario hospitalario se recomienda el uso de cefazolina como primera opción y se proponen como alternativas el uso de ampicilina-sulbactam o amikacina.

Se recomienda que, una vez se conozcan los resultados, la terapia antibiótica se dirija según el perfil de sensibilidad del germen aislado y la evolución clínica, la duración de tratamiento sea de 10 días y se procure el paso temprano a la vía oral y el alta temprana.

En caso de que el urocultivo sea negativo, siendo el uso previo de antibióticos la causa principal, deberá continuarse el antibiótico seleccionado de forma empírica hasta completar 10 días si la evolución es favorable. En caso de que no exista

uso previo y el urocultivo sea negativo, deberán plantearse diagnósticos diferenciales, como son otras patologías del tracto urinario (p. ej. patología litiásica) u otras patologías intra-abdominales —patología biliar, anexos, apendicitis—.

Se hacen salvedades para la implementación de estas recomendaciones: algunos medicamentos no se encuentran incluidos en el listado de medicamento POS —amoxicilina-clavulanato y cefuroxima-axetil— y se ha desestimulado el uso de aminoglucósidos basado en el riesgo de falla renal, cuya probabilidad en esta población es baja.

#### *Recomendación:*

*1. Se recomienda para pacientes con tratamiento ambulatorio:*

*1.1. Como primera opción cefalexina 1g vía oral cada 12 horas. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b)*

*1.2. Como alternativa amoxicilina-clavulanato 1g/250mg vía oral cada 12 horas. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 2b)*

*1.3. Como segunda alternativa cefuroxima-axetil 500mg vía oral cada 12 horas. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1c)*



2. Se recomienda para pacientes con tratamiento hospitalario:

2.1. Como primera opción cefazolina 2g intravenosa cada 8 horas. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b)

2.2. Como alternativa ampicilina-sulbactam 3g intravenoso cada 6 horas o amikacina 15mg/Kg en dosis única diaria —puede requerir ajuste en falla renal—. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b)

3. El tratamiento antibiótico deberá dirigirse según el perfil de sensibilidad y se propenderá por el paso a vía oral y alta temprana. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b)

4. El tratamiento empírico con fluoroquinolonas solo se recomienda para ser usado de forma ambulatoria, según sensibilidad del microorganismo aislado. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b)

5. La duración del tratamiento debe ser de 10 días; en caso de evolución favorable y urocultivo negativo, se deberá continuar el antibiótico seleccionado inicialmente. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b)

6. En caso de urocultivo negativo y ausencia de uso reciente de antibióticos considere otros diagnósticos. (Grado de recomendación B-Nivel de evidencia 3b)

### ¿Cuáles son las estrategias de prevención de las recurrencias en mujeres premenopáusicas?

Las infecciones urinarias recurrentes (IUR) pueden clasificarse en recidivas y reinfecciones. Las recidivas o recaídas corresponden a cerca del 20% de las IUR y con frecuencia se identifican en las dos primeras semanas tras la aparente resolución de la infección urinaria, se deben a la persistencia del microorganismo original —los urocultivos tienen el mismo organismo identificado con un perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos exactamente igual— (48).

Las reinfecciones corresponden a 80% de las infecciones que recurren y representan nuevos episodios infecciosos ocasionados por cepas diferentes —pueden ser aislamientos con especies diferentes o con la misma especie, usualmente *E. coli*, pero con un perfil de sensibilidad diferente a los antimicrobianos—. Las reinfecciones con frecuencia aparecen después de 2 semanas tras el episodio de infección urinaria inicial. Estas se ven usualmente en mujeres jóvenes, en relación a la actividad sexual, y posmenopáusicas, en relación

a factores de riesgo ginecológico o urológico no controlado (p. ej. incontinencia urinaria o residuo postmiccional elevado) (49).

La infección urinaria recurrente se refiere en general a 2 o más infecciones en seis meses, 3 o más infecciones en un año. Se considera que la mayoría de las recurrencias corresponden a nuevas infecciones, aunque es posible la presencia de un foco persistente (p. ej. por prostatitis crónica) (50).

Algunas estrategias como orinar con mayor frecuencia, cambios en los hábitos de higiene o realizar una micción posterior al coito fracasan con relativa frecuencia en estas pacientes y se dispone de evidencia de su pobre utilidad en mujeres con infección urinaria recurrente (51,52). Sin embargo, esto no implica que dichas medidas no sean vigentes en aquellas pacientes con episodios aislados.

### Productos de arándano

El efecto antimicrobiano de los productos de arándano se debe a la capacidad que tienen las proantocianidinas, y en concreto las de tipo A, de inhibir de forma dosis-dependiente la adhesión bacteriana.

Aunque existen mecanismos biológicos plausibles para tal efecto, los estudios clínicos hasta la fecha no han demostrado definitivamente su eficacia en la prevención de la cistitis no complicada recurrente. Un meta-análisis de Cochrane actualizado incluyó los datos de 24 estudios y concluyó que los productos de arándano no redujeron significativamente la incidencia de infección urinaria sintomática en mujeres con recurrencias —RR 0.74, IC del 95%: 0.42 a 1.31— (53). Adicionalmente no se han estandarizado las concentraciones ni presentaciones de los diferentes productos derivados de arándano disponibles en el mercado.

#### Recomendaciones:

No considerar, en las mujeres con recurrencia, el uso de los productos de arándano para reducir la frecuencia de infecciones. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1a).

### Profilaxis antimicrobiana

La profilaxis antimicrobiana continua tiene beneficio para reducir la recurrencia en cerca de 80%. Un meta-análisis publicado en 2004 (53) identificó 11 estudios —con pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas— y evaluó la efectividad de la profilaxis en comparación con placebo, con tiempos de administración entre 6-12 meses. Las dosis bajas de los antibióticos —con media dosis de trimetoprim/sulfametoxazol, 200mg de norfloxacin, 250mg de ciprofloxacina, 100mg de



trimetoprim, 50-100mg de nitrofurantoína o dosis bajas de cefalexina— redujeron significativamente la frecuencia de la recurrencia. Sin embargo, la tasa de abandonos por dificultad de cumplimiento o efectos adversos fue relativamente alta (5-20%). No existe información para preferir algún esquema antimicrobiano sobre otro.

Se ha recomendado utilizar la profilaxis en las noches para facilitar la adherencia; y, teniendo en cuenta las tasas de resistencia a las quinolonas y el riesgo de selección de otros microorganismos resistentes —beta lactamasas de espectro extendido o *Staphylococcus aureus* meticilino resistente—, se recomienda evitar el uso de estos antibiótico como profilaxis, por el riesgo a incrementar la resistencia a las mismas, así como por aumentar el riesgo de padecer infecciones por microorganismos multiresistentes.

Con base en la información disponible, el tiempo de utilización de la profilaxis antimicrobiana se encuentra entre 6-12 meses. Es importante terminar el tratamiento del episodio agudo antes de iniciar un esquema profiláctico.

En mujeres que son sexualmente activas, los estudios clínicos aleatorizados han mostrado que el uso de profilaxis antimicrobiana después del coito (54,55) disminuye la frecuencia de infecciones urinarias recurrentes con una eficacia similar a aquella de los esquemas profilácticos continuos.

Otra opción corresponde a la realización de auto-tratamiento en mujeres que identifican los síntomas de infección urinaria. Estos estudios se han hecho en mujeres premenopáusicas, las cuales —con un nivel intelectual adecuado— son capaces de realizar un diagnóstico correcto de cistitis en más del 90% de las ocasiones. En este escenario, el médico deja la prescripción del medicamento para ser iniciado al identificar los síntomas por parte de la paciente con base en el resultado del anterior urocultivo y el éxito del tratamiento durante la última infección urinaria. Esta estrategia se debe aplicar únicamente en pacientes con recurrencias documentadas con anterioridad, motivadas y con una buena relación médico-paciente, y que tengan acceso sencillo al sistema de salud si la infección no parece mejorar en los siguientes dos días (56,57).

### Recomendaciones para la profilaxis antibiótica

1. En pacientes con recurrencia de regímenes profilácticos se recomienda una de las siguientes alternativas:

1.1. Toma de profilaxis después de la relación sexual en pacientes con 3 episodios de IVU no complicada en el último año asociados a la actividad sexual. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

1.1.1. Profilaxis posterior al coito incluye la toma de  $\frac{1}{4}$  o  $\frac{1}{2}$  de la dosis terapéutica:

- Nitrofurantoína 50-100mg por vía oral.
- Trimetoprim/sulfametoxazol 80/400mg por vía oral.
- Cefalexina 250mg por vía oral.

1.1.2. Las fluoroquinolonas deben ser reservadas para el tratamiento de las infecciones sintomáticas y ser usadas solo excepcionalmente.

2. En pacientes con dos o más episodios en el año sin factores de riesgo se recomienda una de las siguientes alternativas:

2.1. Profilaxis: ingesta continua de la dosis profiláctica cada noche o tres veces por semana dependiendo del agente antibiótico seleccionado. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1a).

2.1.1. La profilaxis, según antibiograma, debe durar 6 meses o más e incluye  $\frac{1}{4}$  o  $\frac{1}{2}$  de la dosis terapéutica:

- Nitrofurantoína 50-100mg por vía oral (solo para uso diario).
- TMP/SMX 80/400mg por vía oral.
- Cefalexina 250mg por vía oral.

2.1.2. Las fluoroquinolonas y la fosfomicina deben ser reservadas para el tratamiento de las infecciones sintomáticas y solo usarse excepcionalmente.

2.2. Autodiagnóstico y tratamiento: se recomienda la automedicación con antibióticos durante 3-7 días según las conclusiones del anterior cultivo urinario y el éxito del tratamiento durante la última infección urinaria en pacientes con  $\leq 2$  episodios de IU no complicada en el último año. (Grado de recomendación A-Nivel de evidencia 1b).

### Actualización

El grupo de consenso recomienda la revisión y actualización de la actual guía cada 3 años.

### Conflicto de intereses

Todos los participantes de esta GPC han realizado y firmado una declaración de conflicto de interés y ninguno declara la

presencia de estos con compañías de diagnóstico o tratamiento de la infección urinaria.

## Financiación

La presente guía fue financiada por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Las visiones e intereses del agente financiador no han influenciado las recomendaciones finales.

## Agradecimientos

El grupo elaborador de la guía agradece el apoyo de los profesores Hernando Gaitán y Rodrigo Pardo por el apoyo prestado. También se agradece al doctor Francisco Palencia por el apoyo en las búsquedas.

## Referencias

1. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227-41. <http://doi.org/c2h2qj>.
2. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1194-205. <http://doi.org/63c>.
3. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009;58(2):91-102. <http://doi.org/czv5pd>.
4. Leal AL, Cortes JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(5):298-303. <http://doi.org/f2jttq>.
5. Martínez P, Garzón D, Mattar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(5):420-5. <http://doi.org/f2j8jn>.
6. Hoyos A, Serna L, Ortiz G, Aguirre J. Infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica. *Infectio.* 2012;16(2):94-103. <http://doi.org/63d>.
7. Ruiz SJ, Montealegre MC, Ruiz-Garbajosa P, Correa A, Briceno DF, Martínez E, et al. First characterization of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clones causing community-onset infections in South America. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1993-6. <http://doi.org/bjxtzj>.
8. Gómez C, Plata M, Sejnau J, Rico-Villegas C, Vanegas-González S. Resistencia de la E.coli en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intra y extra-hospitalaria en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Urol Colomb.* 2009;18(1):53-8.
9. Caicedo P, Martínez T, Meneses E, Joaqui W, Imbachi R, Mahe D, et al. Etiología y resistenciabacteriana en infecciones de vías urinarias en el Hospital Universitario San Jose de Popayan, Colombia entre enero y diciembre de 2008. *Urol Colomb.* 2009;18(3):45-52.
10. Álvarez-Barranco L. Infecciones de vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte. *Salud Uninorte.* 2007;23:9-18.
11. Murillo-Rojas OA, Leal-Castro AL, Eslava-Schmalbach JH. Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud, Bogotá, Colombia. *Revista de salud pública.* 2006;8:170-81. <http://doi.org/dhnxfr>.
12. Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. Instrumento AGREE II: instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Consorcio AGREE; 2009.
13. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza G, Motoa G, Blanco VM, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: Consenso para el manejo empírico. *Infectio.* 2013;17:122-35. <http://doi.org/f2pmp>.
14. 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.* 2010;52(5):e103-20.
15. Andre M, Mölstad S, Lundborg CS, Odenholt I. Management of urinary tract infections in primary care: a repeated 1-week diagnosis-prescribing study in five counties in Sweden in 2000 and 2002. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(2):134-8. <http://doi.org/b8xtnm>.
16. Skerk V, Andrasevic AT, Andrasevic S, Susic E, Dzepina AM, Madaric V, et al. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections-Croatian national guidelines. *Lijec Vjesn.* 2009;131(5-6):105-18.
17. de Meyrick J. The Delphi method and health research. *Health Education.* 2003;103(1):7-16. <http://doi.org/c597sd>.
18. Sánchez-Pedraza R, Jaramillo-González LE. Metodología de calificación y resumen de las opiniones dentro de consensos formales. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2009;38(4):777-85.
19. Castillejo MM, Zulaica CV. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *MBE Series Guías Clínicas.* 2007;1(6).
20. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):240-50. <http://doi.org/b3mm43>.
21. López-Vargas JA, Cuartas-Trujillo MC, Molina-Upegui OL, Restrepo-Ceballos AC, Maya-Carmona CY, Jaramillo-Velásquez S, et al. Utilidad del citoquímico y la coloración de Gram en muestras de orina en el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados. *Iatreia.* 2005;18(4):377-84.
22. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307(8):463-8. <http://doi.org/cm835t>.
23. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C. Manual para la toma de muestras para análisis microbiológico. Bogotá, D.C.: Editorial Linotipia Bolívar; 2008.

24. Hurlbut TA 3rd, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol*. 1991;96(5):582-8.
25. ACOG Practice Bulletin No. 91. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):785-94. <http://doi.org/fn8gnv>.
26. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med*. 1960;105(2):194-8. <http://doi.org/fxhkrr>.
27. Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Revista de salud pública*. 2012;14:710-9.
28. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*. 2007;167(20):2207-12. <http://doi.org/cnnknj>.
29. Irvani 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*. 1999;43(Suppl A):67-75. <http://doi.org/b94zg4>.
30. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002;52:729-34.
31. Vree TB, Hekster YA, Baars AM, Damsma JE, van der Kleijn E, Bron J. Determination of nitrofurantoin (Furadantine) and hydroxymethylnitrofurantoin (Urfadyn) in plasma and urine of man by means of high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*. 1979;162(1):110-6. <http://doi.org/djftjg>.
32. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10(1):39-47. <http://doi.org/df2nhg>.
33. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Ozyurek S, Goktas P, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother*. 2010;16(6):424-30. <http://doi.org/d2k3bp>.
34. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 1999;21(1):1864-72. <http://doi.org/d7v7ds>.
35. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(8):949-55. <http://doi.org/czcrpj>.
36. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection*. 1993;21(1):34-9. <http://doi.org/ct6m3n>.
37. Menday AP. Comparison of pivmecillinam and cephalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13(3):183-7. <http://doi.org/dqknmz>.
38. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis*. 2002;34(9):1165-9. <http://doi.org/c3wjks>.
39. Henry DC, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther*. 2002;24(12):2088-104. <http://doi.org/dvz72h>.
40. Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK, Cramer M, Rowe L, Shore N. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(10):4137-43. <http://doi.org/fcmqhq>.
41. Arredondo-García JL, Figueroa-Damian R, Rosas A, Jau-regui 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*. 2004;54(4):840-3. <http://doi.org/bqjhz8>.
42. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*. 2008;71(1):17-22. <http://doi.org/dsng4>.
43. Naber KG, Allin DM, Clarysse L, Haworth DA, James IG, Raini C, et al. Gatifloxacin 400 mg as a single shot or 200mg once daily for 3 days is as effective as ciprofloxacin 250mg twice daily for the treatment of patients with uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(6):596-605. <http://doi.org/cvmqdx>.
44. Sánchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy: once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1):129-33. <http://doi.org/d94kqp>.
45. Sánchez M, Collvinent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2002;19(1):19-22. <http://doi.org/b6xtxv>.
46. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366:1028-37. <http://doi.org/63g>.
47. Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with cefibuten. *Infection*. 1991;19(2):124-6. <http://doi.org/bpjspd>.
48. Pigrau C. Infección del tracto urinario. Barcelona: Ergón; 2013.
49. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen CL, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmeno-

- pausal women. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):989-93. <http://doi.org/dx5b9b>.
50. **Hooton TM**. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259-68. <http://doi.org/dxnh75>.
51. **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(4):1177-82. <http://doi.org/drj3sd>.
52. **Jepson RG, Williams G, Craig JC**. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD001321. <http://doi.org/63h>.
53. **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. <http://doi.org/ds7mqp>.
54. **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(6):703-6. <http://doi.org/fmpbvh>.
55. **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(3):935-9. <http://doi.org/cswckb>.
56. **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(1):9-16. <http://doi.org/63j>.
57. **Schaeffer AJ, Stuppy BA**. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999;161(1):207-11. <http://doi.org/b9tjsc>.