

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN LA MUJER

RECURRENT URINARY TRACT INFECTION IN WOMEN

DR. JUAN PABLO VALDEVENITO (1), INT MED. DIEGO ÁLVAREZ (2)

(1) Profesor Asociado Departamento de Urología, Universidad de Chile. Servicio de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) Interno de Medicina. Ayudante Alumno Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: jpvaldevenito@gmail.com

RESUMEN

La infección urinaria recurrente (ITU-R) en la mujer es un fenómeno muy frecuente que aumenta con la edad. Generalmente ocurre en pacientes sin alteraciones del tracto urinario, por lo que los exámenes de imágenes contrastados, endoscópicos y/o funcionales del tracto urinario deben reservarse a casos seleccionados. Las mujeres con ITU-R tienen una mayor predisposición a la colonización vaginal por uropatógenos que se adhieren más ávidamente a sus células epiteliales. Las relaciones sexuales frecuentes, el uso de espermicidas, el antecedente de ITU a corta edad, la historia materna de ITU y uso reciente de antimicrobianos son factores de riesgo. No se ha encontrado asociación entre ITU-R no complicada y cicatrices renales, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica progresiva. Dentro de las terapias para la prevención de la recurrencia de efectividad comprobada se encuentran la profilaxis antimicrobiana continua y postcoital, la vacuna oral y el reemplazo estrogénico vía vaginal en la mujer postmenopáusica, siendo la profilaxis antimicrobiana la que muestra los mejores resultados. Siempre se debe tener en cuenta el daño colateral que produce la terapia antimicrobiana. El uso de vacuna vaginal y de lactobacilos vaginales se encuentra en desarrollo y sus resultados son promisorios. Tanto el uso de arándanos rojos como de ácido ascórbico no han comprobado su efectividad. Finalmente la ITU-R también puede manejarse con terapia antimicrobiana iniciada por la paciente en mujeres con buena adhesividad a las indicaciones médicas.

Palabras clave: Infección urinaria recurrente, mujer, patogenicidad, prevención.

SUMMARY

Recurrent urinary tract infection (R-UTI) in women is a very common phenomenon that increases with age. It generally occurs in patients without alterations of the urinary tract, so that contrasted imaging, endoscopic and / or functional tests of the urinary tract should be reserved for selected cases. Women with R-UTI have an increased susceptibility to vaginal colonization with uropathogens due to a greater propensity for them to adhere to their epithelial cells. Risk factors include frequent sexual intercourse, spermicide use, first UTI at an early age, maternal history of UTI and recent use of antimicrobials drugs. No association has been found between uncomplicated R-UTI and renal scars, hypertension or progressive chronic kidney disease. Among the therapies for the prevention of recurrence of proven effectiveness are continuous and postcoital antimicrobial prophylaxis, oral vaccine and vaginal estrogen replacement in postmenopausal women, with antimicrobial prophylaxis showing the best results. The collateral damage caused by antimicrobial therapy should always be taken into account. The use of vaginal vaccine and vaginal lactobacilli are in development and its results are promising. The use of cranberries and ascorbic acid have not proven their effectiveness. Finally, R-UTI can also be effectively managed with self-start antimicrobial therapy in women with good adherence to medical indications.

Key words: Recurrent urinary tract infections, woman, pathogenesis, prevention.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, generalmente asociada a bacteriuria y piuria, con o sin presencia de síntomas (1). La ITU no-complicada corresponde a aquella que ocurre en mujeres sanas, no embarazadas y pre-menopáusicas, con el tracto urinario sin anomalía anatómica o funcional, aunque algunos expertos también consideran en este grupo a las mujeres post-menopáusicas o con diabetes mellitus bien controlada y sin secuelas urológicas (2). Conviene diferenciar aquí el cuadro de bacteriuria asintomática, caracterizado por la presencia de bacteriuria significativa, con o sin piuria, en ausencia de síntomas urinarios o generales, entidad de manejo distinto a aquel de las ITUs sintomáticas. Se define que un paciente tiene infección urinaria recurrente (ITU-R) cuando presenta 3 o más ITUs sintomáticas en el plazo de 12 meses o cuando presenta 2 o más ITUs sintomáticas en 6 meses. La recurrencia puede deberse a una reinfección o a una recaída. En la gran mayoría de los casos la ITU-R se debe a una reinfección (95%), la cual es producida por una bacteria proveniente desde fuera del tracto urinario, cuyo reservorio es la microbiota intestinal, y generalmente se presenta después de 2 semanas del tratamiento del episodio inicial. La recaída o persistencia bacteriana es muy infrecuente (menos del 5%), es producida por la misma bacteria desde un foco dentro del tracto urinario, en las primeras 2 semanas después del tratamiento inicial y tiene la importancia que sus causas son curables (1,3). La Tabla 1 muestra las causas urológicas de recaída o persistencia

TABLA 1. Causas urológicas de recaída o persistencia bacteriana en la mujer

Litiasis infecciosas
Riñón atrófico unilateral infectado
Duplicación ureteral y uréter ectópico
Cuerpos extraños
Divertículo uretral y glándulas periuretrales infectadas
Riñón esponjoso medular unilateral
Muñón ureteral infectado después de nefrectomía
Quiste del uraco infectado
Quistes de los cálices renales comunicantes infectados
Necrosis papilar
Absceso perivesical fistulizado a vejiga

(Modificado de referencia 3)

tencia bacteriana en la mujer. Su identificación requerirá una evaluación radiológica y endoscópica y el uso de ureteropielografía retrógrada en casos seleccionados (3).

El objetivo de este artículo es hacer una actualización de la infección urinaria recurrente en la mujer, centrada en la reinfección, mediante una revisión libre de la literatura a partir de una publicación previa nuestra (1), considerando la epidemiología, patogenia y prevención de la recurrencia.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha encontrado bacteriuria asintomática en el 1% de las niñas escolares entre los 5 y 14 años de edad. Después de iniciada la actividad sexual la incidencia sube al 4% en la mujer adulta joven y posteriormente aumenta entre un 1 y 2% por cada década de vida (1,4). En mujeres entre 65 y 70 años se encuentra bacteriuria asintomática en el 15-20% de los casos, lo que sube a 20-50% en las mayores de 80 años (1,5).

La ITU-R en la mujer es un fenómeno muy frecuente que aumenta con la edad, con el mayor número de ITUs previas y cuando transcurre menos tiempo entre una y otra ITU (1,6). Una mujer tiene un 50-70% riesgo de presentar una ITU durante la vida y un 20-30% de riesgo de que se repita (1,7). Si se hace un seguimiento durante 6 meses después de un primer episodio de ITU un 27% de las mujeres presentan al menos una recurrencia y el 2.7% presentan una segunda recurrencia (1,8). Las mujeres con 2 o más ITUs en 6 meses tienen sólo un 33% de probabilidad de permanecer sin infección en los siguientes 6 meses (1,9). En un estudio prospectivo de 179 mujeres entre 17 y 82 años seguidas durante 12 meses después de un episodio índice de cistitis aguda adquirida en la comunidad, un 36% de las pacientes menores de 55 años presentaron recurrencia versus 53% de las mayores de esa edad; de las mujeres sin ITU previa un 11,8% presentaron recurrencia versus un 47,5% de aquellas que sí habían tenido ITU con anterioridad (1,10). Hasta la fecha no se ha encontrado asociación entre ITU-R no complicada y cicatrices renales, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica progresiva (3).

PATOGENIA

Nos referiremos a factores de virulencia bacteriana, a la receptividad de las células epiteliales y a otros factores de riesgo de ITU-R en la mujer:

1) Factores de virulencia bacteriana

Las bacterias que producen ITU-R se seleccionan de la microbiota intestinal por factores de virulencia que le

permiten adherirse y colonizar el introito y la uretra y migrar al tracto urinario. Se produce, entonces, una interacción entre las cepas infectantes y la célula epitelial de la mujer gracias a factores de adherencia bacteriana denominados pili o fimbria, de los cuales los mejor descritos son el tipo 1, el P y el S (1,3). El pili tipo 1 se expresa comúnmente tanto en *Escherichia coli* no-patógenas como patógenas. Consiste en una barra helicoidal compuesta de subunidades FimA repetidas unidas a una estructura distal que contiene la adhesina FimH (3). Las evidencias que implican al pili tipo 1 como factor de virulencia pueden resumirse de la siguiente forma (1,3):

- a) Las bacterias aisladas en orina de pacientes con ITU lo expresan.
- b) La mayoría de las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* lo presentan.
- c) La inoculación de bacterias piliadas en vejiga de ratones producen una significativa mayor colonización que la inoculación de microorganismos no piliados.
- d) Su bloqueo por anticuerpos o inhibidores competitivos protege al ratón de la ITU experimental.

Estudios recientes que usan modelos *in vitro* y modelos de cistitis en el ratón han demostrado la interacción de la adhesina FimH con receptores de la superficie luminal del epitelio vesical conocidos como uroplaquinas, que corresponden a complejos hexagonales formados por cuatro proteínas integrales de membrana (1,3). Dos de las uroplaquinas (UPIa y UPIb) pueden unir específicamente *Escherichia coli* uropatógenas que expresan el pili 1 (3). El pili P (por pielonefritis) confiere tropismo al riñón y está presente en la mayoría de las cepas de *Escherichia coli* que producen pielonefritis aguda en ausencia de reflujo vesicoureteral (1,3). En su punta tiene una adhesina denominada PapG que reconoce glicolípidos uroteliales (3) y tiene menos importancia en la patogenia de la cistitis aguda recurrente en la mujer. El pili S tiene una adhesina llamada SfaS que se une a residuos de ácido siálico y se ha asociado tanto a infecciones vesicales como renales (3).

2) Receptividad de la célula epitelial

A) Células vaginales: Las mujeres con ITU-R tienen una mayor predisposición a la colonización vaginal por uropatógenos, debido a una mayor propensión de las bacterias a adherirse a las células epiteliales vaginales. El aumento de los receptores para *Escherichia coli* no se limita a la vagina. También ocurre en las células del epitelio bucal, lo que sugiere una determinación genética (1,3). Este concepto se amplió examinando los antígenos de leucocitos humanos (HLA), encontrándose que el HLA-A3 puede estar asociado a un mayor riesgo de ITU-R (3). Las mujeres mayores de 65

años tienen un mayor número de uropatógenos adheridos a sus células epiteliales que las mujeres premenopáusicas de entre 18 y 40 años (1,3). La presencia o ausencia de determinantes de grupos sanguíneos en la superficie de las células uroteliales puede influenciar la susceptibilidad individual a ITU (3). Las mujeres con ITU-R tienen tres a cuatro veces mayor probabilidad de ser “no-secretoras” de antígenos de grupos sanguíneos ABO (la habilidad de secretar antígenos ABO a las secreciones tiene un patrón de herencia autosómico dominante; el estado “no-secretor” ocurre en aproximadamente el 20% de la población blanca). El epitelio vaginal de mujeres “no-secretoras” expresa dos glicoesfingolípidos de cadena extendida que unen uropatógenos más ávidamente (1,11). Por otra parte, el fluido vaginal parece influenciar la adherencia bacteriana a las células epiteliales. En un modelo *in vitro*, el fluido vaginal de mujeres no colonizadas inhibe la adherencia de las bacterias a una línea celular epitelial (12). La inmunoglobulina A secretora es la responsable de la no receptividad del fluido vaginal (13).

B) Células vesicales: Como ya se ha descrito, el pili 1 de la *Escherichia coli* tiene la adhesina FimH que se puede unir en forma específica a dos uroplaquinas de la superficie luminal del epitelio vesical, constituyendo el paso inicial de la intrínscada cascada de eventos que conducen a las ITUs (3). Poco después de adherirse al epitelio, las *Escherichia coli* son rápidamente internalizadas en las células superficiales de la vejiga mediante un cierre de la membrana alrededor del microorganismo activándose una compleja cascada de fenómenos. Crece y se divide rápidamente formando grupos de bacterias llamadas comunidades bacterianas intracelulares (CBI) que progresan a través de varias etapas y culminan con propiedades similares a las biopelículas bacterianas (grupos de bacterias unidas a una superficie o entre sí que desarrollan una conducta comunitaria), lo que les puede permitir evadir la respuesta inmune del huésped y los agentes antimicrobianos y así persistir en el tracto urinario meses después de la infección (1,3). Eventualmente la bacteria se desprende de la biopelícula, atraviesa la membrana celular y brota al lumen de la vejiga, pudiendo unirse nuevamente al epitelio e iniciar una nueva ronda de formación de CBI. Es posible que estas bacterias inactivas representen un reservorio de patógenos en la vejiga, cuya activación pueda llevar a la recurrencia de la ITU (1,3). Por otra parte, en modelos *in vitro* las cepas de *Escherichia coli* con pili tipo 1 son atrapadas por el uromucoide (proteína de Tamm-Horsfall; proteína manosilada derivada del riñón) y de esta forma son bloqueadas de unirse a las células epiteliales vesicales, lo cual también ha sido comprobado más recientemente en humanos (1,3). *In vivo* la ablación del gen que determina la síntesis del uromucoide aumenta la propensión de ratones a la colonización por *Escherichia coli* con pili tipo 1 (1,3).

3) Otros factores de riesgo

Han sido determinados por estudios de cohortes y de casos y controles, pudiendo resumirse en los siguientes (1,3,19):

- A)** Relaciones sexuales frecuentes (4 ó más al mes).
- B)** Uso de condón o diafragma vaginal con espermicida (alteraría el pH vaginal reduciendo la población de lactobacilos).
- C)** Uso reciente de antimicrobianos (modificaría la microbiota vaginal).
- D)** Antecedente de primer episodio de ITU antes de los 15 años de edad.
- E)** Madre con antecedente de ITU-R.
- F)** Nueva pareja sexual el último año (lo cual se relacionaría con la frecuencia de la actividad sexual) .

No se ha encontrado asociación de la ITU-R con condiciones del “estilo de vida” tales como la ingesta de líquidos, la frecuencia miccional, la micción retardada, la micción pre o postcoital, la forma de limpiado genital, el uso de ropa ajustada y el tipo de ropa interior entre otros (15).

EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación de mujeres con ITU-R debe comenzar con una historia clínica y examen físico detallados, lo que permitirá identificar factores de riesgo de ITU complicada y determinar un estudio dirigido. Sin embargo, la gran mayoría de las ITU-R se producen por reinfección y no pueden explicarse por alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (1). Es así como varios artículos informan de la escasa utilidad del uso de la pielografía endovenosa, la uretrocistografía y la cistoscopia en la detección de patologías corregibles de ITU-R, ya que resultan normales o demuestran variaciones anatómicas y hallazgos incidentales que no

TABLA 2. Posibles indicaciones de estudio detallado del tracto urinario en mujeres con ITU-R

Sospecha de recurrencia por recaída
Antecedente de infección urinaria en la infancia
Antecedente de litiasis urinaria
Antecedente de cirugía o de fístula genitourinaria
Hematuria no explicada
Antecedente de enfermedades neurológicas que afecten la función del TUI*
ITU febril documentada
Presencia de síntomas miccionales

*TUI: Tracto urinario inferior

influyen el manejo posterior (1). No existen protocolos definidos para el estudio inicial; más bien éste suele ser individualizado. En la evaluación inicial de pacientes sin factores de riesgo preferimos realizar exámenes no invasivos como la ecotomografía renal y pelviana (con evaluación de la vejiga y medición del residuo postmiccional) y la uroflujometría, cuya alteración justifica una derivación al especialista. La Tabla 2 muestra las posibles indicaciones de estudio detallado del tracto urinario en mujeres con ITU-R mediante exámenes de imágenes contrastados, estudios endoscópicos y/o estudios funcionales (1,3), los cuales deben ser guiados por el especialista para evitar molestias y costos injustificados. Especial atención debe tenerse con aquellas mujeres que presentan nueva ITU durante la profilaxis antimicrobiana.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA CISTITIS AGUDA

Un enfoque óptimo del tratamiento antimicrobiano de la cistitis aguda debe considerar por una parte el conocimiento de la resistencia antimicrobiana local (que cambia en el tiempo) y por otra el daño colateral de cada antimicrobiano. Cuando no se conoce el germen causante, debiera utilizarse antimicrobianos cuyas tasas de resistencia no superen el 20%. La exposición reciente a determinado antimicrobiano (en los 3-6 meses previos) o a un área geográfica con resistencia endémica, puede predecir resistencia a éste, situación mejor comprobada para el caso de trimetoprima-sulfametoxazol (2). Cuando existe antecedente de ITU reciente por germen multirresistente muchas veces comenzamos con tratamiento sintomático (generalmente con flavoxato o fenazopiridina), a la espera del resultado del examen microbiológico. El daño colateral es un término que describe los efectos adversos ecológicos de la terapia antimicrobiana, tales como la selección de organismos resistentes a fármacos y la colonización o la infección con organismos multirresistentes y se ha asociado al uso de cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas (2). En este sentido, cuando el germen es conocido se debe utilizar el antimicrobiano “más simple” considerando no sólo el costo económico sino también el costo microbiológico que significa el uso de drogas de segunda o tercera generación que llevarán a la larga al desarrollo de resistencia antimicrobiana (1).

En el tratamiento de la cistitis aguda no complicada se debe considerar los siguientes aspectos (1-3):

- A)** Los antimicrobianos de elección son la nitrofurantoína (5 días de tratamiento), el sulfametoxazol-trimetoprim (3 días de tratamiento, si la resistencia local no supera el 20% o ante germen que se sabe susceptible) y la fosfomicina-tro-

metamol (3 gramos, dosis única, nocturna, con vejiga vacía);
B) Las fluoroquinolonas (3 días de tratamiento) propenden a daño colateral y deberían considerarse una alternativa a los anteriores.

C) Los betalactámicos (3-7 días de tratamiento) son apropiados de usar cuando no pueden usarse los otros agentes.

D) El uso de dosis única en general expone a los pacientes a una más lenta desaparición de los síntomas, menor frecuencia de erradicación y mayor recurrencia.

E) Existen condiciones en que se debe evaluar la prolongación del tratamiento como es el caso de la cistitis aguda en pacientes con alteración anatómica o funcional del tracto urinario o estados inmunosupresores (ITU complicada), la edad mayor de 65 años, la presencia de síntomas por más de una semana y la ocurrencia de una ITU previa muy recientemente.

PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA

Las mujeres con ITU-R deben ser informadas que la mayor frecuencia de relaciones sexuales se asocia a una mayor frecuencia de ITU. Las medidas generales para la prevención de la recurrencia incluyen limitar el uso de espermicidas (1,15). Como ya hemos visto, si bien no se han encontrado diferencias en el “estilo de vida” de mujeres con y sin ITU-R, de todas formas se recomienda aumentar la ingesta de líquidos y practicar la micción post-coital temprana.

En la prevención de la recurrencia existen terapias de efectividad comprobada (profilaxis antimicrobiana continua y postcoital, vacuna oral y reemplazo estrogénico vía vaginal en la mujer postmenopáusica), terapias promisorias en desarrollo (vacuna vaginal, lactobacilos vaginales) y terapias de efectividad no comprobada (arándanos rojos “cranberries”, vitamina C) (Tabla 3).

Profilaxis antimicrobiana

La profilaxis antimicrobiana corresponde a la prevención de la reinfección del tracto urinario mediante la administración de drogas antimicrobianas, asumiéndose que las bacterias han sido eliminadas antes de iniciarla (la supresión antimicrobiana es la prevención del crecimiento de un foco de persistencia bacteriana que no ha podido ser erradicado) (3). La profilaxis antimicrobiana reduce la reinfección pero, no altera la predisposición subyacente a la infección recurrente (3) y puede ser administrada en forma continua o postcoital:

Profilaxis antimicrobiana continua: Es la piedra angular de la prevención de la recurrencia y está avalada por numerosos estudios realizados en diferentes poblaciones. Disminuye la recurrencia en un 95% al comparar con la experiencia previa o con el uso de placebo (reduce la frecuencia de ITU de 2-3 a 0.1-0.2 episodios por paciente al año) (1,3,7,11,16). Se lleva a cabo con una dosis nocturna durante 6 meses, lo que se fundamentaría en el hecho de que las ITU-R parecen agruparse en este lapso en algunos pacientes (1,9). La mayoría de los pacientes vuelven a su patrón inicial de recurrencia 6 meses después de suspenderla (1,17). La revisión de *The Cochrane Library* del 2004 (actualizada el 2008) evalúa 10 ensayos controlados aleatorios que involucran 430 mujeres; el rango de recurrencia microbiológica fue de 0 a 0.9 por paciente al año en el grupo en profilaxis y de 0.8 a 3.6 por paciente al año en el grupo placebo; el riesgo relativo de tener una recurrencia microbiológica fue de 0.21 (IC 95% de 0.13 a 0.34) favoreciendo al grupo en profilaxis, con un número necesario de tratar de 1.85; después de suspendida la profilaxis, 2 estudios no mostraron diferencias en recurrencia entre los dos grupos (18).

Se puede usar a) nitrofurantoína, d) trimetoprima-sulfametoxazol b) betalactámicos o c) fluoroquinolonas, dependiendo de factores del paciente como alergia, comor-

TABLA 3. Prevención de la recurrencia

Terapias de efectividad comprobada	- Profilaxis antimicrobiana continua postcoital - Vacuna oral - Reemplazo estrogénico (menopausia)
Terapias promisorias en desarrollo	- Vacuna vaginal - Lactobacilos vaginales
Terapias de efectividad no comprobada	- Arándano rojo (cranberry) - Ácido ascórbico (vitamina C)

bilidades y sensibilidad de los microorganismos aislados previamente.

A) La nitrofurantoína en dosis de 50 ó 100 mg es la preferida: actúa a altas concentraciones por períodos cortos, produciendo la eliminación repetida de bacterias de la orina; no modifica la colonización vaginal por enterobacterias; no altera la microbiota intestinal, genera menos de 2% de resistencia en ella (1,3) y el 80% de la recurrencias son por gérmenes sensibles a ella (1,17); tiene el problema de los efectos adversos, los que son más frecuentes en pacientes mayores de 50 años, siendo los más comunes las reacciones pulmonares agudas y las reacciones alérgicas cutáneas (85% de los casos reportados), pudiendo incluso ser mortales en entre el 0.22 y el 1.2% de los pacientes con efectos adversos reportados (hipersensibilidad pulmonar aguda, neumonitis intersticial crónica, discrasias sanguíneas y daño hepático) (1,19). Si en el análisis de mortalidad se incorpora el número aproximado de prescripciones anuales del fármaco, por ejemplo en el Reino Unido, el riesgo de muerte es mucho menor a 1 caso por cada millón de prescripciones (19). Lo anterior de todas formas obliga a informar a las pacientes y controlar con exámenes en casos de prolongación de su uso (20).

B) El trimetoprima-sulfametoxazol en dosis de 40mg y 200mg respectivamente (o trimetoprima 100mg, no disponible en Chile) es capaz de erradicar las enterobacterias de la flora microbiana vaginal e intestinal; su uso continuado por 2 a 5 años no ha mostrado un aumento en las infecciones recurrentes por gérmenes resistentes (21,22).

C) Los betalactámicos deben ser administrados en dosis mínimas para evitar los efectos deletéreos en la microbiota vaginal e intestinal (1,3); dentro de las drogas estudiadas se encuentra el cefaclor en dosis de 250 mg y la cefalexina en dosis de 125 ó 250 mg (1,16) (en Chile están disponibles la cefradina y el cefadroxilo); tiene menores efectos adversos, destacando la candidiasis vaginal en la mujer joven (1,7).

D) Las fluoroquinolonas utilizadas son el ciprofloxacino en dosis de 125 mg y el norfloxacino en dosis de 200 mg; estas drogas son capaces de erradicar las enterobacterias de la flora microbiana vaginal e intestinal (1,3,16); su uso debe limitarse para cuando exista intolerancia o resistencia a los otros antimicrobianos (3).

Profilaxis antimicrobiana postcoital: Está avalada por un estudio prospectivo, aleatorio doble ciego que utilizó trimetoprim-sulfametoxazol (40/200mg), publicado en 1990 (1,23). Se utilizan las mismas drogas y dosis de la profilaxis continua, administradas sólo después de una relación sexual. Se sugiere su uso en casos en que existe

asociación temporal de las ITUs con las relaciones sexuales, con lo cual sería un método más eficiente y aceptable en estas pacientes, sin embargo los estudios realizados no diferencian este aspecto. Puede ser igual de efectiva que la profilaxis continua, lo que ha sido demostrado usando ciprofloxacino 125mg (1,24).

Vacuna oral

Corresponde a una vacuna de extractos proteicos liofilizados provenientes de 18 cepas de *Escherichia coli* uropatógenas (25). El mejor estudio publicado que avala su utilidad es uno multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en el que se administró una cápsula vía oral diaria por 90 días, con refuerzo los primeros 10 días de los meses 7, 8 y 9, y con un seguimiento de 12 meses (1,26). Fueron 453 mujeres con tres o más ITUs durante el último año, de las cuales se evaluó el 81.5% al término. La tasa de ITU promedio fue significativamente menor en el grupo tratado comparado con el grupo con placebo (0.84 versus 1.28 episodios por paciente respectivamente), al igual que el número de pacientes con ITU (40.3% versus 55% respectivamente). En un estudio más reciente de 42 mujeres con más de 2 ITUs en los 6 meses precedentes (definición que supera el criterio de ITU-R), en el que se administró una cápsula vía oral diaria por 3 meses y se excluyó aquellas pacientes que presentaron ITU durante dicho periodo de tratamiento, se encontró un significativo menor número de episodios de cistitis aguda durante los 6 meses posteriores al tratamiento comparado con aquellos durante los 6 meses antes del tratamiento (0.35 versus 4.26 episodios por paciente, $p < 0.001$) (27). Los meta-análisis publicados el 2002 y 2016 incluyen estudios con pacientes de ambos géneros y/o sin la correcta definición de ITU-R (28, 29).

Reemplazo estrogénico en la mujer postmenopáusica

El reemplazo estrogénico para prevenir recurrencia de ITU en mujeres post-menopáusicas se fundamenta en los siguientes hechos: los estrógenos aumentan la producción vaginal de glicógeno, lo que favorece la colonización vaginal por lactobacilos; los lactobacilos metabolizan la glucosa y producen ácido láctico, el cual disminuye el pH vaginal y hace disminuir los uropatógenos locales (1,30). Existe un estudio de casos y controles que evalúa los factores de riesgo de ITU-R en este grupo de pacientes, siendo significativos en el análisis multivariado la presencia de incontinencia urinaria, la historia de ITU antes de la menopausia y el estado "no-secretor" de antígenos de grupos sanguíneos (1,31). En el año 2008, *The Cochrane Library* publicó una revisión de estudios clínicos aleatorizados, incluyendo trabajos en los que mujeres postmenopáusicas con ITU-R recibieron estrógenos versus placebo (32). En 4 estudios que incluyeron 2798 mujeres, los estrógenos orales no

redujeron las ITU comparado con placebo (RR 1.08, IC 95% 0.88 a 1.33). El uso de estrógenos vaginales versus placebo redujo el número de mujeres con ITU en 2 pequeños estudios que usaron diferente estrógeno y método de aplicación (estriol en crema vaginal y estradiol en un anillo de silicona vaginal) (33,34). Los mejores resultados corresponden al estudio de Raz y Stamm que usó estriol en crema vaginal en dosis de 0.5mg al día durante dos semanas, seguidos de igual dosis dos veces a la semana, con evaluación mensual por ocho meses. El número de episodios de ITU por paciente por año fue de 0.5 en el grupo con estriol versus 5.9 en el grupo con placebo (RR 0.25, IC 95% 0.13 a 0.50). Además se obtuvo un significativo aumento del cultivo de lactobacilos vaginales, disminución del cultivo de enterobacterias vaginales y disminución del pH vaginal, desde el primer mes de tratamiento (1,33). El uso de estriol tendría la ventaja de ser un metabolito final, de baja potencia, con acción urogenital específica, que no produciría proliferación endometrial (1).

Vacuna vaginal

El uso de una vacuna vaginal se fundamenta por la existencia de tejido linfóide tipo MALT en la mucosa del tracto urogenital, que sería capaz de reconocer antígenos bacterianos y generar una respuesta inmune local (35). Los estudios se han hecho con una vacuna de célula completa que contiene 10 cepas uropatógenas humanas muertas por calor (6 cepas de *Escherichia coli* y 1 cepa de cada una de las siguientes: *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Streptococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*), que protegería contra más bacterias que las incluidas en ella por compartir estructuras antigénicas con otras bacterias (1,35). Inicialmente fue usada por vía intramuscular (1), con evidencia de efectos adversos y actualmente otros investigadores la utilizan por vía vaginal incorporada en un supositorio. Los tres estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo incluyen mujeres pre y post menopáusicas con 3 episodios de ITU el año previo (1,36-38). Uno de ellos usó un esquema de vacuna semanal por tres semanas (3 dosis) y los otros dos agregaron un refuerzo mensual por tres meses (6 dosis). En ellos se observa un efecto de la vacuna en los parámetros generales analizados, el cual no es significativo si se considera el periodo completo de análisis y es más evidente con el esquema de 6 dosis (1). En el primer estudio en el que se usó 3 dosis con un seguimiento a 20 semanas, hubo un mayor intervalo promedio a la primera infección en el grupo tratado aunque no significativo (13 semanas versus 8.7 semanas, $p=0.45$) y una significativa menor frecuencia de ITU en las primeras cuatro semanas en aquellas mujeres sin uso inicial de antibióticos en el grupo activo (9% versus 47%, $p=0.003$) (36). El tercer estudio en el que se utilizó 3 y 6 dosis con un seguimiento a 6 meses, las pacientes sin re-infección en el grupo placebo fueron un 16.7%, y en el grupo de 6 dosis un 46% ($p=0.100$) (1, 38). Este

último estudio obtiene un significativo mayor porcentaje de pacientes sin ITU por *Escherichia coli* al comparar vacuna con refuerzo (72.5%) versus placebo (30%) ($p=0.0015$), siendo aún mayor en mujeres sexualmente activas, menores de 52 años, sin histerectomía previa (la pérdida del tejido inmunológicamente activo del cuello uterino podría explicar una menor inducción) (1,38). Los investigadores atribuyen la ausencia de diferencias en los niveles de anticuerpos detectados al esquema de toma de muestras. No hubo diferencias significativas en el reporte de efectos adversos. Si bien estos resultados son muy promisorios, por el momento es necesario esperar nuevos estudios para poder recomendar el uso de esta vacuna vaginal en mujeres con ITU-R.

Lactobacilos vaginales

La microbiota vaginal en mujeres sanas está compuesta por múltiples microorganismos, entre los que destacan *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* y *Lactobacillus iners*. Junto a otros agentes producen un ambiente ácido y sustancias que evitan la infección por bacterias uropatógenas, tales como biosurfactante, que impide la adhesión bacteriana y estimula el sistema inmune específico, y peróxido de hidrógeno, con acción bactericida (39-41). Las mujeres con ITU-R tienen una menor presencia de lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno y una mayor colonización vaginal por *Escherichia coli* (42). Desde esta perspectiva, el uso de probióticos que sean capaces de restituir la microbiota vaginal normal tendrían un rol en la prevención de ITU-R. Un primer estudio clínico aleatorizado controlado que incluyó 47 mujeres con ITU-R en el que se usó *Lactobacillus casei* no encontró diferencias en la tasa de infecciones a seis meses (1,43). Evidencia más actual ha reconocido que cepas específicas son las que tienen la capacidad de interferir con la adhesión, crecimiento y colonización del tracto genitourinario (41). Un grupo de investigadores de reconocida trayectoria en el estudio de la ITU-R demostró la adherencia *in vitro* de *Lactobacillus crispatus* a células del epitelio vaginal humano (1,44) y su seguridad y tolerancia en mujeres premenopáusicas con historia de ITU-R (45). En este mismo grupo de mujeres, posteriormente realizaron un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo de *Lactobacillus crispatus* intravaginal en supositorios administrados diariamente por 5 días y luego en forma semanal por 10 semanas. Hubo una disminución no significativa de las recurrencias en el grupo tratado (7/48, 15% versus 13/48, 27%; RR 0.5, IC 95% 0.2-1.2). Un significativo mayor porcentaje de mujeres en el grupo tratado alcanzó valores altos de colonización vaginal ($p=0.004$), presentaron menor riesgo de ITU-R en comparación a aquellas del mismo grupo que no alcanzaron altos valores de colonización vaginal. En el grupo placebo, no hubo diferencias en el riesgo de ITU-R independiente del valor de colonización vaginal alcanzado (46). Si bien estos resultados son muy promisorios, por el momento es necesario esperar nuevos estudios para poder recomendar el uso de probióticos en mujeres con ITU-R.

Arándano rojo (cranberry)

El arándano rojo (cranberry) es el fruto de una planta cuyo nombre científico es *Vaccinium macrocarpon* y se puede disponer como fruta fresca, concentrado, jugos bebestibles y como polvo concentrado formulado en cápsulas o tabletas (1,47). En el 2012 *The Cochrane Library* publicó una actualización de su revisión sobre el uso de cranberry para prevenir las ITU (48), la que consideró cinco estudios clínicos aleatorizados controlados que incluyeron mujeres con ITU actual y recurrente, y compararon la administración de arándano rojo con placebo o sin tratamiento. Cuatro de estos cinco estudios (594 participantes) proporcionaron datos que pudieron combinarse en un meta-análisis. Los resultados mostraron una reducción pequeña y no significativa en el riesgo de ITU-R sintomática (RR: 0.74; IC 95%: 0.42-1.31), motivo por el cual no recomendamos su uso, más aún cuando no está clara la dosis ni la forma de administración.

Ácido ascórbico

El ácido ascórbico (vitamina C) a menudo se recomienda para prevenir la ITU-R a través de la acidificación de la orina. Sin embargo, estudios en que se ha utilizado altas dosis de ácido ascórbico no han demostrado una disminución significativa del pH urinario (49). En un estudio clínico aleatorizado con ciego simple en mujeres embarazadas, cuya diferencia fue la administración o no de 100mg de ácido ascórbico, en las que hizo un seguimiento de 3 meses, se encontró una significativa menor frecuencia de ITU en el grupo tratado (12.7% versus 29.1% respectivamente, $p=0.03$) (50). Además de llamar la atención la baja dosis utilizada, en este estudio se excluyen pacientes con ITU-R y se evaluó la aparición de bacteriuria significativa, no de cistitis aguda. No existen estudios sobre el uso de ácido ascórbico para prevenir ITU en mujeres con ITU-R, motivo por el cual no recomendamos su uso.

TERAPIA ANTIMICROBIANA INICIADA POR LA PACIENTE

Otra forma de manejo de pacientes con ITU-R que no desean profilaxis continua ni postcoital es la "terapia antimicrobiana iniciada por el paciente". Es un tratamiento que debe realizarse en pacientes con ITU-R documentada, que tengan buena relación médico-paciente y que hayan demostrado buena adherencia a las indicaciones médicas. El médico prescribe un antimicrobiano que la paciente se administrará sólo en caso de aparecer los síntomas de cistitis aguda (con o sin toma de muestra de orina previa para estudio microscópico y microbiológico); la paciente sabe de antemano que debe controlarse precozmente si los síntomas no desaparecen en 48 hrs. En países del hemisferio norte se ha demostrado una buena correlación entre el diagnóstico de la paciente y el resultado microbiológico de entre un 84 y un 92% (1,3,14,16).

CONCLUSIÓN

La infección urinaria recurrente (ITU-R) en la mujer es un fenómeno muy frecuente que generalmente ocurre en pacientes sin alteraciones del tracto urinario. Las mujeres con ITU-R tienen una mayor predisposición a la colonización vaginal por uropatógenos. Se han descrito algunos factores de riesgo de presentar ITU-R. Para la prevención de la recurrencia existen terapias de efectividad comprobada (profilaxis antimicrobiana continua y postcoital, vacuna oral y reemplazo estrogénico vía vaginal en la mujer postmenopáusica), terapias promisorias en desarrollo (vacuna vaginal, lactobacilos vaginales) y terapias de efectividad no comprobada (arándanos rojos y ácido ascórbico). Finalmente la ITU-R también puede manejarse con terapia antimicrobiana iniciada por la paciente.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdevenito S JP. [Recurrent urinary tract infection in women]. *Rev Chilena Infect* 2008; 25: 268-76.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG 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(5): e103-20.
3. Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ. Infection of the urinary tract. Walsh PC, editor. *Cambell-Walsh Urology, eleventh edition, Philadelphia: Elsevier, 2016: 237-303.*
4. Stamey TA. *The prevention of recurrent urinary infections.* New York: Science and Medicine Publishing Co., 1973.
5. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, Abrutyn E, Levison ME, Kaye D. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med* 1986; 80: 208-214.
6. Harrison WO, Holmes KK, Belding ME. A prospective evaluation of recurrent urinary tract infection in women. *Clin Res* 1974; 22: 125A.
7. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 537-543.
8. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-333.
9. Kraft JK, Stamey TA. *The natural history of symptomatic recurrent*

- bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 55-60.
10. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T 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: 91-99.
 11. Stapleton A. Prevention of recurrent urinary-tract infections in women. *Lancet* 1999; 353: 7-8.
 12. Gaffney RA, Venegas MF, Kanerva C, Navas EL, Anderson BE, Duncan JL et al. Effect of vaginal fluid on adherence of type 1 piliated *Escherichia coli* to epithelial cells. *J Infect Dis* 1995; 172: 1528-1535.
 13. Rajan N, Cao Q, Anderson BE, Pruden DL, Sensibar J, Duncan JL et al. Roles of glycoproteins and oligosaccharides found in human vaginal fluid in bacterial adherence. *Infect Immun* 1999; 67: 5027-5032.
 14. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 795-804.
 15. 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: 1177-1182.
 16. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-268.
 17. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. Efficacy and safety profile of long term nitrofurantoin in urinary tract infection: 18 year's experience. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 363-371.
 18. 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.
 19. Penn RG, Griffin JP. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284: 1440-2.
 20. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int.* 2009; 103: 567-9.
 21. Pearson NJ, Towner KJ, McSherry AM, et al. Emergence of trimethoprimresistant enterobacteria in patients receiving long-term co-trimoxazole for the control of intractable urinary-tract infection. *Lancet* 1979; 2: 1205-8.
 22. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, et al. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-43.
 23. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. *JAMA* 1990; 264: 703-706.
 24. 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: 935-939.
 - 25) Bosch A, Benedi VJ, Pares R, Jofre J. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection by the oral administration of a bacterial immunomodulator. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1988; 10: 333-343.
 26. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blumlein H-M, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542-548.
 27. Kim KS, Kim JY, Jeong IG, Paick JS, Son H, Lim DJ et al. A prospective multi-center trial of *Escherichia coli* extract for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent cystitis. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 435-9.
 28. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 451-456.
 29. Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp.* 2016; 40: 203-8.
 30. Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol.* 2011; 52: 801-8.
 31. 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: 152-156.
 32. 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 16;(2):CD005131.
 33. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-756.
 34. 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: 1072-1079.
 35. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111-9.
 36. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, Xing Y, Heisey DM. Vaginal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol* 1997; 157: 2049-2052.
 37. Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl 1): S81-S83.
 38. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of phase 2 clinical trail. *J Urol* 2007; 177: 1349-1353.
 39. Falagas M.E, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women; A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006; 66: 1253-61.
 40. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981-89.
 41. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women; Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am* 2014, 28, 135-47.
 42. 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.
 43. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994; 12: 239-3.

44. Kwok L, Stapleton AE, Stamm WE, Hillier SL, Wobbe CL, Gupta K. Adherence of *Lactobacillus crispatus* to vaginal epithelial cells from women with and without a history of recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2006; 176: 2050-4.
45. Czaja CA, Stapleton AE, Yarova-Yarovaya Y, Stamm WE. Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2007; 2007: 35387.
46. 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.
47. Raz R, Chazan B, Dan M. AZ. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1413-1419.
48. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD001321.
49. Bannwart C, Hagmaier V, Straumann E, Hofer H, Vuillemier JP, Rutishauser G. [Modification of urinary pH through ascorbic acid]. *Helv Chir Acta* 1981; 48: 425-8.
50. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 783-7.