



Infección urinaria recurrente en la mujer

Juan Pablo Valdevenito S.

Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Servicio y Departamento de Urología

Recibido: 17 diciembre 2007

Aceptado: 20 mayo 2008

El autor declara no tener conflictos de interés

Correspondencia a:

Juan Pablo Valdevenito Sepúlveda

jpvvaldevenito@redclinicauchile.cl

jpvvaldevenito@yahoo.com

Recurrent urinary tract infection in women

Recurrent urinary tract infections (R-UTI) are common among women even though they generally have a normal urinary tract. 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 and maternal history of UTI. Prevention of recurrences can be done with low-dose continuous antimicrobial prophylaxis or with post-coital antimicrobial prophylaxis, a method that may be more efficient and acceptable. Estrogen replacement therapy using a vaginal administration in postmenopausal women is also effective in preventing R-UTI. The vaginal vaccine only diminishes percentage of women with *Escherichia coli* UTI. The oral vaccine reduces R-UTI with inferior results than antimicrobial prophylaxis; Cranberry intake shows some evidence in favor, although further trials are needed. Finally R-UTI can also be effectively managed with self-start antimicrobial therapy.

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

Palabras clave: Infección urinaria recurrente, patogenia, prevención.

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, generalmente asociada a bacteriuria, piuria y síntomas. La ITU complicada es aquella que se presenta en pacientes con alteración anatómica o funcional del tracto urinario o en pacientes con inmunosupresión. Se define que un paciente tiene infección urinaria recurrente (ITU-R) cuando presenta tres o más ITUs sintomáticas en el plazo de 12 meses o cuando presenta dos o más ITUs sintomáticas en seis meses. La recurrencia puede deberse a una re-infección o a una recaída. En la gran mayoría de los casos la ITU-R se debe a una re-infección (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 dos semanas del tratamiento del episodio inicial. La recaída o persistencia bacteriana es muy infrecuente (menos de 5%), es producida por la misma bacteria desde un foco dentro del tracto urinario, en las primeras dos semanas después del tratamiento inicial y tiene la importancia que sus causas son curables. La Tabla 1 muestra las causas urológicas de recaída o persistencia bacteriana^{1,2}. El objetivo de este artículo es hacer una revisión libre de la ITU-R en la mujer, considerando su epidemiología, patogenia y prevención de la recurrencia, con énfasis en este último punto.

Epidemiología

Los exámenes que buscan bacteriuria en la mujer han determinado su presencia en 1% de las niñas escolares entre los 5 y 14 años de edad; después de iniciada la actividad sexual la incidencia sube a 4% en la mujer adulta joven y posteriormente aumenta entre 1 y 2% por cada década de vida³.

Tabla 1. Causas urológicas de recaída o persistencia bacteriana

• Litiasis infecciosas
• Riñón atrófico unilateral infectado
• Duplicación ureteral y uréter ectópico
• Cuerpos extraños
• Divertículo uretral y glándulas peri-uretrales 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 ref 1)



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. Una mujer tiene 50 a 70% riesgo de presentar una ITU durante la vida y 20 a 30% de riesgo de que se repita⁴. En mujeres entre 65 y 70 años se ha detectado bacteriuria en 15 a 20% de los casos, lo que sube a 20 a 50% en las personas sobre 80 años de edad⁵. Si se hace un seguimiento durante seis meses después de un primer episodio de ITU, 27% de las mujeres presentan al menos una recurrencia y 2,7% presentan una segunda recurrencia⁶.

Las mujeres con dos o más ITUs en seis meses tienen sólo 33% de probabilidad de permanecer sin infección en los siguientes seis meses⁷. 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, 36% de las pacientes bajo 55 años de edad presentaron recurrencia *versus* 53% de las mayores de esa edad; de las mujeres sin ITU previa, 11,8% presentaron recurrencia *versus* 47,5% de aquellas que si habían tenido ITU con anterioridad⁸.

Patogenia

La mayoría de las ITU-R se producen por re-infección y no pueden explicarse por alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. Varios artículos publicados a fines de la década de 1970 y comienzos de la década de 1980 concluyen la escasa utilidad del uso de la pielografía endovenosa, la uretrocistografía y la cistoscopia en la detección de patologías corregibles de ITU-R⁹⁻¹². La gran mayoría de estos exámenes resultan normales o demuestran variaciones anatómicas y hallazgos incidentales que no influyen en el manejo posterior, por lo que sólo deben reservarse a casos seleccionados en los que exista sospecha de recurrencia por recaída, antecedente de infección urinaria en la infancia, de litiasis urinaria, de ITU febril documentada, de infección por bacterias que desdoblán la urea, historia de hematuria no explicada o de cirugía genito-urinaria previa^{10,12}.

A continuación nos referiremos a algunos aspectos de la participación de las bacterias, la hospedera, las defensas primarias de la vagina y la vejiga y otros factores de riesgo de ITU-R en la mujer:

Bacteria: Los microorganismos 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 existen dos tipos, el pili tipo 1 (manosa sensible) y el pili P (manosa resistente). Las evidencias que implican al pili tipo 1 como factor de virulencia pueden resumirse de la siguiente forma:

- las bacterias aisladas en orina de pacientes con ITU lo expresan
- la mayoría de las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* lo presentan
- la inoculación de bacterias piliadas en vejiga de ratones producen una significativa mayor colonización que la inoculación de microorganismos no piliados y su bloqueo protege al ratón de la ITU experimental¹.

Estudios recientes que usan modelos *in vitro* y modelos de cistitis en el ratón han demostrado la interacción de una adhesina ubicada en la punta del pili tipo 1 (denominada Fim H) con receptores de la superficie luminal del epitelio vesical conocidos como uroplaquinas, que corresponden a complejos hexagonales formados por cuatro proteínas integrales de membrana¹³⁻¹⁶. El pili P está presente en la mayoría de las cepas de *E. coli* que producen pielonefritis aguda en ausencia de reflujo vesicoureteral y reconoce receptores glicolipídicos renales, por lo que tienen menor importancia en la patogenia de la cistitis aguda recurrente en la mujer¹. Por otra parte, usando un modelo de infección en ratón, recientemente se ha descubierto que *E. coli* uropatógena activa una compleja cascada de fenómenos a su entrada a la célula epitelial superficial de la vejiga: 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 permite evadir la respuesta inmune del huésped y persistir en el tracto urinario meses después de la infección. Eventualmente la bacteria se desprende de la biopelícula, atraviesa la membrana celular y brota al lumen de la vejiga, 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 ITU¹⁷⁻²¹.

Hospedera: 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. El aumento de los receptores para *E. coli* no se limita a la vagina; también ocurre en las células del epitelio bu-



cal, lo que sugiere una determinación genética²². Las mujeres sobre 65 años de edad tienen un mayor número de uropatógenos adheridos a sus células epiteliales que las mujeres pre-menopáusicas entre 18 y 40 años¹. 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 20% de la población blanca). El epitelio vaginal de mujeres “no-secretoras” expresa dos glicosfingolípidos de cadena extendida que unen uropatógenos más ávidamente²³. Por otro lado, el riesgo de ITU-R no parece asociarse a determinado HLA, grupo sanguíneo ABO o Lewis²⁴.

Finalmente, un estudio de la anatomía perineal ha demostrado una significativa menor distancia entre la uretra y el ano y entre la horquilla vulvar posterior y el ano en pacientes con antecedente de ITU-R en relación a pacientes controles, sin diferencias en la longitud de la uretra²⁵, sin embargo, la diferencia es del orden de sólo dos milímetros en cada caso.

Defensas primarias:

- En la vagina: en un modelo *in vitro*, el fluido vaginal de mujeres no colonizadas inhibe la adherencia de las bacterias a una línea celular epitelial²⁶. La inmunoglobulina A secretora es la responsable de la no receptividad del fluido vaginal²⁷.
- En la vejiga: en modelos *in vitro* las cepas de *E. coli* con pili tipo 1 son atrapadas por el uromucoide (proteína de Tamm-Horsfall) y de esta forma son bloqueadas de unirse a las células epiteliales urinarias²⁸, lo cual también ha sido comprobado más recientemente en humanos²⁹. *In vivo*, la ablación del gen que determina la síntesis del uromucoide aumenta la propensión de ratones a la colonización por *E. coli* con pili tipo 1³⁰.

Otros factores de riesgo: Han sido determinados por estudios de cohortes y de casos y controles, pudiendo resumirse en los siguientes:

- relaciones sexuales frecuentes (cuatro o más al mes)
- uso de condón o diafragma con espermicida (alteraría el pH vaginal reduciendo la población de lactobacilos)
- uso de tampón vaginal
- uso reciente de antimicrobianos (modificaría la microbiota vaginal)
- antecedente de primer episodio de ITU antes de los 15 años de edad
- madre con antecedente de ITU-R y
- nueva pareja sexual el último año (lo cual se relacionaría con la frecuencia de la actividad sexual)³¹⁻³⁵.

Consideraciones generales sobre el tratamiento de la cistitis aguda

El tratamiento empírico inicial de la cistitis aguda no complicada requiere conocer el patrón de resistencia local de los microorganismos productores de ITU (el cual cambia en el tiempo) y no debe incluir antimicrobianos cuyas tasas de resistencia superen el 10 a 20%³⁶. En este sentido, es de gran utilidad revisar el trabajo realizado en Chile por la red de vigilancia antimicrobiana PRONARES, cuyo informe de 2001 incluye un completo análisis de las ITU³⁷. Cuando el microorganismo es conocido se debe utilizar el antimicrobiano “más simple” considerando no sólo el costo monetario sino también el costo microbiológico que significa el uso de fármacos de segunda o tercera generación que llevaran a la larga al desarrollo de resistencia.

En el tratamiento de la cistitis aguda no complicada se debe considerar los siguientes aspectos:

- cotrimoxazol y fluoroquinolonas son capaces de eliminar la *E. coli* vaginal y deben ser administrados por 3 días;
- β-lactámicos y la nitrofurantoina no eliminan la *E. coli* vaginal y deben ser administrados durante 5 días;
- 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^{1,2,4,36} y
- existen condiciones en que se debe evaluar la prolongación del tratamiento como son la cistitis aguda en pacientes con alteración anatómica o funcional del tracto urinario o estados inmunosupresores (ITU complicada), la edad superior a 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 medidas generales para la prevención de la recurrencia incluyen limitar el uso de espermicidas y el uso de tampón vaginal, aumentar la ingesta de líquidos y practicar la micción post-coital temprana.

En la prevención de la recurrencia se han planteado las siguientes terapéuticas:

- profilaxis antimicrobiana: continua a dosis baja o post-coital
- terapia de reemplazo estrogénico en la mujer postmenopáusica
- uso de vacunas
- ingesta de arándano rojo (*cranberry*) y
- aplicación vaginal de *Lactobacillus*



Finalmente, otra forma de aproximarse al problema es la terapia antimicrobiana iniciada por la paciente, la cual no constituye una prevención de la recurrencia propiamente tal, aunque suele incluirse en este ítem.

Profilaxis antimicrobiana. Puede ser continua a dosis baja o post-coital:

Profilaxis antimicrobiana continua a dosis baja. Es la piedra angular de la prevención de la recurrencia y está avalada por numerosos estudios realizados en diferentes poblaciones. Disminuye la recurrencia en 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)^{1,2,4,23}. Se lleva a cabo con una dosis nocturna durante seis meses, lo que se fundamentaría en el hecho de que las ITU-R parecen agruparse en este lapso en algunos pacientes⁷. La mayoría de los pacientes vuelven a su patrón inicial de recurrencia seis meses después de suspenderla³⁸. Se puede usar nitrofurantoina, β-lactámicos o fluoroquinolonas.

- *Nitrofurantoina.* 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 altera la microbiota intestinal, genera menos de 2% de resistencia en ella¹, y 80% de la recurrencias son por microorganismos sensibles a ella³⁸; tiene el problema de los efectos adversos, los que son más frecuentes en pacientes a partir de los 50 años, siendo más comunes las reacciones pulmonares agudas y las alergias cutáneas (85% de los casos reportados); pueden incluso ser mortales en 1% de los casos reportados (discrasias sanguíneas, neumonitis intersticial crónica y daño hepático)³⁹.
- *β-lactámicos* deben ser administrados en dosis mínimas para evitar los efectos deletéreos en la microbiota vaginal e intestinal¹; dentro de los fármacos estudiados se encuentran cefaclor en dosis de 250 mg y cefalexina en dosis de 125 ó 250 mg² (en Chile están disponibles cefradina y cefadroxilo); tiene menores efectos adversos, destacando la candidiasis vaginal en la mujer joven⁴.
- *Fluoroquinolonas:* Las utilizadas son ciprofloxacina en dosis de 125 mg y norfloxacina en dosis de 200 mg; estos fármacos son capaces de erradicar las enterobacterias de la microbiota vaginal e intestinal^{1,2}.

Profilaxis antimicrobiana post-coital. Está avalada por un estudio prospectivo, aleatorio doble ciego que utilizó cotrimoxazol (40/200 mg), publicado en 1990⁴⁰. Se utilizan los mismos fármacos 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 sexua-

les, 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 ciprofloxacina en dosis de 125 mg al día⁴¹.

Terapia de reemplazo estrogénico en la mujer post-menopáusica. 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^{42,43}. 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 sanguíneos⁴⁴. En el año 2001 se publicó un meta-análisis sobre el rol de los estrógenos en la ITU-R que analiza 334 pacientes de cinco estudios aleatorios, cuatro de ellos controlados con placebo⁴³. En éste se describe un beneficio significativo de los estrógenos sobre el placebo (Odds ratio: 2,51; intervalo de confianza del 95%: 1,48-4,25), con resultados más convenientes al usarlos por vía vaginal. Sin embargo, se debe tener en cuenta el reducido número de estudios publicados, los cuales usan diferentes estrógenos y vías de administración, lo que dificulta las comparaciones. La Tabla 2 resume las características y los resultados de los estudios considerados⁴⁵⁻⁴⁹. Los mejores resultados reportados corresponden al estudio de Raz y Stamm que usó estriol en crema vaginal en dosis de 0,5 mg al día durante dos semanas, seguidos de igual

Tabla 2. Características y resultados de los estudios aleatorios controlados que usan estrógenos para la prevención de ITU-R en la mujer post-menopáusica

	Kjaergaard 1990	Raz 1993	Eriksen 1999	Kirkengen 1992	Cardozo 1998
Estrógeno	Estradiol	Estriol	Estradiol	Estriol	Estriol
Vía de administración	Vaginal (tabletas)	Vaginal (crema)	Vaginal (anillo)	Oral	Oral
Tamaño de muestra	21	93	108	40	72
Duración (meses)	5	8	8,5	3	6
Odds ratio	0,80	44,3	3,85	2,0	0,78
95% CI	0,14-4,53	8,55-229,95	1,64-9,03	0,51-7,72	0,29-2,15
(Refs 43, 45-49)					



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. 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 tratamiento⁴⁶. El uso de estriol tendría la ventaja de ser un metabolito final, de baja potencia, con acción urogenital específica, que no produciría proliferación endometrial^{42,50}.

Uso de vacunas. Otra alternativa para prevenir la ITU-R en la mujer es el uso de vacunas, especialmente si se tiene en cuenta que el uso de antibacterianos está limitado por los efectos adversos que presentan y por el desarrollo de cepas bacterianas resistentes. Las experiencias recientes reportadas se centran en dos diferentes vacunas, una administrada por vía vaginal y la otra por vía oral:

- *Vacuna vaginal* (SolcoUrovac®). Es una vacuna de células completas que contiene 10 cepas uropa-

tógenas humanas muertas por calor (seis cepas de *E. coli* y una cepa de cada una de las siguientes especies: *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*), que inicialmente fue usada por vía intramuscular⁵¹, y que actualmente otros investigadores utilizan por vía vaginal, incorporada en un supositorio⁵²⁻⁵⁴. La Tabla 3 resume los resultados reportados en los tres estudios prospectivos aleatorios controlados con placebo, los cuales incluyen mujeres pre y post menopáusicas con tres episodios de ITU el año previo. En ellos se observa un efecto de la vacuna en los parámetros generales analizados, el cual no es significativo y es más evidente con el esquema de una vacuna semanal por tres semanas asociado a refuerzo mensual por tres meses (seis dosis). Los investigadores atribuyen la ausencia de diferencias en los niveles de anticuerpos detectados al esquema de toma de muestras. Finalmente, en el último estudio publicado se obtiene un significativo mayor porcentaje de pacientes sin ITU por *E. coli* al comparar vacuna con refuerzo (72,5%) versus

Tabla 3. Características y resultados de los estudios aleatorios controlados que usan vacuna vaginal para la prevención de ITU-R en la mujer

	Uehling 1997	Uehling 2001	Hopkins 2007
Tamaño de muestra	91	36	75
Rango edad (años)	18-82	18-74	19-74
Esquema administración	sem. 0, 1, 2 placebo dosis simple o doble	sem. 0, 1, 2, 6, 10, 14 placebo 3 dosis 6 dosis	sem. 0, 1, 2, 6, 10, 14 placebo 3 dosis 6 dosis
Seguimiento	20 semanas	24 semanas	6 meses
Intervalo promedio a 1° re-infección	P: 8,7 sem V: 13 sem NS	P: 16 días V (3 dosis): 21 días V (6 dosis): 46 días NS	NS
Pacientes sin re-infección	P: 27% V: 36% NS	P: 17% V (3 dosis): 25% V (6 dosis): 50% NS	P: 16,7% V (3 dosis): 25% V (6 dosis): 46% NS
N° promedio de infecciones por paciente	P: 1,4 V: 1,4 NS	P: 1,5 V (3 dosis): 1,8 V (6 dosis): 1,2 NS	No evaluado
Niveles de anticuerpos	NS	NS	NS
Otros hallazgos	- Sin diferencias según dosis - 48% pacientes con AM profiláctico hasta 3° dosis	- Significativo retardo a 1° re-infección entre V (6 dosis) y P	- Significativo mayor % de pacientes sin ITU x <i>E. coli</i> entre V (6 dosis) y P
(sem.: semanas; P: placebo; V: vacuna; NS: no significativo; AM: antimicrobiano) (Referencias 52-54)			



placebo (30%), siendo aún mayor en mujeres sexualmente activas, bajo 52 años de edad, sin histerectomía previa (la pérdida del tejido inmunológicamente activo del cuello uterino podría explicar una menor inducción). Esta vacuna no se encuentra disponible en Chile.

- **Vacuna oral (Uro-Vaxom®).** Es una vacuna de extractos proteicos liofilizados provenientes de 18 cepas de *E. coli* uropatógenas⁵⁵. El mejor estudio publicado es multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en el que se administró una cápsula vía oral diaria durante 90 días, con refuerzo los primeros 10 días de los meses 7, 8 y 9, y con un seguimiento de 12 meses⁵⁶. Fueron 453 mujeres con tres o más ITUs durante el último año, de las cuales se evaluó al 81,5% al término. La tasa de ITU promedio fue significativamente menor en el grupo tratado (0,84) *versus* el grupo con placebo (1,28), al igual que el número de pacientes con ITU (40,3 y 55% respectivamente). El meta-análisis sobre estudios que usaron esta vacuna, publicado el año 2002, no considera como criterios de inclusión el sexo femenino, ni la correcta definición de ITU-R⁵⁷. Esta vacuna se encuentra disponible en Chile.

Ingesta de arándano rojo. 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 bebibles y como polvo concentrado formulado en cápsulas o tabletas⁵⁸. Inicialmente se pensó que su efecto en

la prevención de ITU se lograba a través de su alto contenido de ácido benzoico, el que se excreta en orina como ácido hipúrico con efecto bacteriostático y acidificante urinario. Sin embargo, actualmente se sabe que la baja cantidad de ácido benzoico presente en la fruta asociado a la máxima ingesta diaria posible de su jugo, impide lograr este efecto en la práctica clínica^{58,59}. Estudios posteriores *in vitro* han demostrado la actividad inhibitoria de la adherencia bacteriana del jugo de arándano rojo a través de dos compuestos: la fructosa que interfiere la adhesión del pili tipo I (manosa-sensible) y la pro-antocianidina que inhibe la adhesión del pili P (manosa-resistente)^{60,61}. Este efecto también se ha demostrado en bacterias resistentes a antimicrobianos⁶².

En el año 2004, The Cochrane Library publicó una revisión sobre el uso de arándano rojo para prevenir las ITU⁶³, en la cual se considera tres estudios para el análisis de su efecto en las mujeres⁶⁴⁻⁶⁶ y concluye que “*existe alguna evidencia de dos estudios aleatorios controlados que el arándano rojo puede disminuir el número de ITU sintomáticas en un periodo de 12 meses en la mujer*”. La Tabla 4 resume los resultados reportados en estos ensayos clínicos: sólo el primer estudio cumple la definición de ITU-R, el cual justamente tiene un alto porcentaje de pérdidas en el seguimiento de los pacientes. Por otra parte, no está clara la mejor forma de administración (jugo, tabletas o cápsulas) como tampoco la dosis óptima, por lo que concordamos que se necesitan nuevos estudios bien diseñados para aclarar estas dudas^{58,63}.

Tabla 4. Características y resultados de los estudios aleatorios controlados que usan arándano rojo para la prevención de ITU en la mujer

	Walter 1997	Kontiokari 2001	Stothers 2002
Participantes	4 ITUs/año o 1 ITU/3 meses	1 ITU x <i>E. coli</i>	2 ITUs/año
Tamaño de muestra	19	150	150
Esquema administración	Cápsulas 400 mg de sólidos de arándano rojo	Jugo arándano rojo + (7,5 gr concentrado) jugo lingonberry	Jugo 250 ml 3v/día Tabletas 2v/día
Seguimiento	3 meses activo y 3 meses placebo	6 meses	12 meses
Proporción del total de ITUs	Cápsulas: 6/21 (29%) Placebo: 15/21		
Pacientes con ≥ 1 recurrencia		Jugo: 16% Placebo: 36%	Jugo: 20% Tabletas: 18% Placebo: 32%
Problemas	Completaron el estudio 10/19 pacientes (53%)	Se detuvo el reclutamiento precozmente	
(Refs 64-66)			



Lactobacillus vaginales. Como ya se ha mencionado, los lactobacilos juegan un rol importante en la prevención de la colonización vaginal por uro-patógenos y se han usado en aplicación vaginales para prevenir ITU-R con resultados contradictorios. Un estudio prospectivo aleatorio, 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 meses⁶⁷. Sin embargo, otros estudios descriptivos que incluyen un reducido número de pacientes informan resultados promisorios^{68,69}. Del mismo modo, 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 humano⁷⁰ y ha publicado recientemente los resultados de un estudio en fase I utilizando esta cepa⁷¹. Por esto creemos necesario esperar el avance de nuevas investigaciones para definir el verdadero rol de esta terapia.

Terapia antimicrobiana iniciada por la paciente. Otra forma de manejo de pacientes con ITU-R que no desean profilaxis continua ni post-coital 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 adhesividad 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 horas. En países del hemisferio norte se ha demostrado una buena correlación entre el diagnóstico de la paciente y el resultado microbiológico, que alcanza a 84 y 92%⁷²⁻⁷⁴.

Comentario final

La ITU-R en la mujer es una entidad clínica muy frecuente cuya principal causa es la re-infección bacteriana y generalmente no puede explicarse por alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. En pacientes seleccionadas, el estudio del tracto urinario se guía por los antecedentes del paciente y no sigue un protocolo estricto. Para evaluar el tracto urinario superior solemos comenzar con una ecotomografía renal, aunque cuando existe historia de urolitiasis preferimos la tomografía computada, sin contraste, del tracto

urinario (“piel TAC”). La evaluación del tracto urinario inferior puede comenzarse con una ecotomografía pelviana que evalúa la vejiga y permite medir el residuo post-miccional; no obstante, para los casos de hematuria no explicada o de cirugía genitourinaria previa es fundamental realizar una cistoscopia. Independiente de la edad de la paciente, la piedra angular de la prevención de la recurrencia es la profilaxis antimicrobiana continua a dosis baja, que usualmente hacemos con 100 mg al día de nitrofurantoina durante seis meses, especialmente en pacientes con ITUs muy frecuentes. Cuando existe clara asociación con las relaciones sexuales, se puede comenzar con profilaxis antimicrobiana post-coital, la cual también usamos en una segunda etapa, después de los primeros seis meses, si hemos partido con profilaxis continua. La terapia de reemplazo estrogénico en la mujer post-menopáusica es menos efectiva que la profilaxis antimicrobiana continua, por lo que en casos de ITU muy frecuente puede comenzarse poco después de iniciada una profilaxis antimicrobiana continua, en un afán de poder dejar de lado está última. La terapia antimicrobiana iniciada por la paciente en la práctica sólo la indicamos en pacientes conocidas y confiables después de la primera etapa, cumplidos los seis meses desde la primera consulta. No recomendamos rutinariamente el uso de arándanos rojos como tampoco el uso de vacuna oral.

Resumen

La infección urinaria recurrente (ITU-R) es común en mujeres que generalmente no presentan alteraciones del tracto urinario, pero que 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 y la historia materna de ITU son factores de riesgo. La prevención de la recurrencia puede hacerse con profilaxis antimicrobiana continua a dosis baja o post-coital. La terapia de reemplazo estrogénico en la mujer post-menopáusica es efectiva en prevenir ITU-R, recomendándose su uso vía vaginal. La vacuna vaginal sólo disminuye el porcentaje de pacientes con ITU por *Escherichia coli*; la vacuna oral disminuye las ITU-R aunque con resultados inferiores a la profilaxis antimicrobiana. La ingesta de arándano rojo muestra alguna evidencia a favor, aunque insuficiente. Finalmente, la ITU-R también puede manejarse con terapia antimicrobiana iniciada por la paciente.



Referencias

- 1.- Schaeffer A J. Infection of the urinary tract. Walsh PC, editor. *Cambell's Urology*, eighth edition. Philadelphia: Saunders; 2002, p. 515-602.
- 2.- Hooton T M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-68.
- 3.- Stamey T A. The prevention of recurrent urinary infections. New York: Science and Medicine Publishing Co., 1973.
- 4.- Dwyer P L, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 537-43.
- 5.- Boscia J A, Kobasa W D, Knight R A, Abrutyn E, Levison M E, Kaye D. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med* 1986; 80: 208-14.
- 6.- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-3.
- 7.- Kraft J K, Stamey T A. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 55-60.
- 8.- Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 91-9.
- 9.- Fair W R, Mcclennan B L, Jost R G. Are excretory urograms necessary in evaluating women with urinary tract infection? *J Urol* 1979; 121: 313-5.
- 10.- Engel G, Schaeffer A J, Grayhack J T, Wendel E F. The role of excretory urography and cystoscopy in the evaluation and management of women with recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1980; 123: 190-1.
- 11.- Fowler J E, Pulaski E T. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection. A prospective study. *N Engl J Med* 1981; 304: 462-5.
- 12.- Fairchild T N, Shuman W, Berger R E. Radiographic studies for women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1982; 128: 344-5.
- 13.- Sun T T. Epithelial growth and differentiation: an overview. *Mol Biol Rep* 1996; 23: 1-2.
- 14.- Wu X R, Sun T T, Medina J J. *In vitro* binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9630-5.
- 15.- Thankavel K, Madison B, Ikeda T, Malaviya R, Shah A H, Arumugan P M, et al. Localization of a domain in the FimH adhesion of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of a domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. *J Clin Invest* 1997; 100: 1123-36.
- 16.- Zhou G, Mo W J, Sebbel P, Min G, Neubert T A, Glockshuber R, et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from *in vitro* FimH binding. *J Cell Sci* 2001; 114: 4095-103.
- 17.- Mulvey M A, Schilling J D, Hultgren S J. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001; 69: 4572-9.
- 18.- Shilling J D, Lorenz R G, Hultgren S T. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2002; 70: 7042-9.
- 19.- Anderson G G, Palermo J J, Schilling J D, Roth R, Heuser J, Hultgren S J. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003; 301: 105-7.
- 20.- Justice S S, Hung C, Theriot J A, Fletcher D A, Anderson G G, Footer M J, et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1333-8.
- 21.- Anderson G G, Dodson K W, Hooton T M, Hultgren S J. Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Trends Microbiol* 2004; 12: 424-30.
- 22.- Schaeffer A J, Jones J M, Dunn J K. Association of *in vitro* *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981; 304: 1062-6.
- 23.- Stapleton A. Prevention of recurrent urinary-tract infections in women. *Lancet* 1999; 353: 7-8.
- 24.- Hopkins W J, Heisey D M, Lorentzen D F, Uehling D T. A comparative study of mayor histocompatibility complex and red blood cell antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women. *J Infect Dis* 1998; 177: 1296-301.
- 25.- Hooton T M, Stapleton A E, Roberts P L, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1600-1.
- 26.- Gaffney R A, Venegas M F, Kanerva C, Navas E L, Anderson B E, Duncan J L, et al. Effect of vaginal fluid on adherence of type 1 pilated *Escherichia coli* to epithelial cells. *J Infect Dis* 1995; 172: 1528-35.
- 27.- Rajan N, Cao Q, Anderson B E, Pruden D L, Sensibar J, Duncan J L, et al. Roles of glycoproteins and oligosaccharides found in human vaginal fluid in bacterial adherence. *Infect Immun* 1999; 67: 5027-32.
- 28.- Orskov I, Ferencz A, Orskov F. Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *Escherichia coli*. *Lancet* 1980; 1: 887.
- 29.- Pak J, Pu Y, Zhang Z T, Hasty D L, Wu X R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 9924-30.
- 30.- Mo L, Zhu X H, Huang H Y, Shapiro E, Hasty D L, Wu X R. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F795-802.
- 31.- Hooton T M, Scholes D, Hughes J P, Winter C, Roberts P L, Stapleton A E, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
- 32.- Fihn S D, Boyko E J, Normand E H, Chen C L, Grafton J R, Hunt M, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 512-20.
- 33.- Smith H S, Hughes J P, Hooton T M, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 63-8.
- 34.- Fihn S D, Boyko E J, Chen C L, Normand E H, Yarbro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998; 158: 281-7.
- 35.- Scholes D, Hooton T M, Roberts P L, Stapleton A E, Gupta K, Stamm W E. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1177-82.
- 36.- Warren J W, Abrutyn E, Hebel R, Johnson J R, Schaeffer A J, Stamm W E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-8.
- 37.- Trucco O, Prado V, Durán C y Grupo PRONARES. Red de vigilancia de resistencia antimicrobiana PRONARES. Informe primer semestre 2001. *Rev Chil Infect* 2002; 19: S 140-8.
- 38.- Brumfitt W, Hamilton-Miller J M T.



- Efficacy and safety profile of long term nitrofurantoin in urinary tract infection: 18 year's experience. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 363-71.
- 39.- Holmberg L, Boman G, Böttiger L E, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733-8.
- 40.- Stapleton A, Latham R H, Johnson C, Stamm W E. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. *JAMA* 1990; 264: 703-6.
- 41.- Melekos M D, Asbach H W, Gerharz E, Zarakovitis I E, Weingaertner K, Naber K G. Post-intercourse *versus* daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997; 157: 935-9.
- 42.- Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl 1): S74-S76.
- 43.- Cardozo L, Lose G, Mcclish D, Versi E, De Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: Third report of the hormones and urogenital therapy committee. *Int Urogynecol J* 2001; 12: 15-20.
- 44.- Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich, E et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 152-6.
- 45.- Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, Johansen B, Barlebo H. Treatment with low-dose vaginal estradiol in post-menopausal women. A double-blind controlled trial. *Ugeskr Laeger* 1990; 152: 658-9.
- 46.- Raz R, Stamm W E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.
- 47.- Eriksen B. A randomized open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-9.
- 48.- Kirkengen A L, Anderson P, Gjersoe E, Johannessen G R, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 139-42.
- 49.- Cardozo L, Bennes C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 403-7.
- 50.- Vooijs G P, Geurts T B P. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 101-6.
- 51.- Grischke E M, Ruttgers H. Treatment of bacterial infections of the female urinary tract by immunization of the patients. *Urol Int* 1987; 42: 338-41.
- 52.- Uehling D T, Hopkins W J, Balish E, Xing Y, Heisey D M. Vaginal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol* 1997; 157: 2049-52.
- 53.- Uehling D T, Hopkins W J, Beierle L M, Kryger J V, Heisey D M. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl 1): S81-S83.
- 54.- Hopkins W J, Elkahwaji J, Beierle L M, Levenson G E, Uehling D T. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007; 177: 1349-53.
- 55.- Bosch A, Benedi V J, Pares R, Jofré J. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection by the oral administration of a bacterial immunomodulator. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1988; 10: 333-43.
- 56.- Bauer H W, Alloussi S, Egger G, Blumlein H-M, Cozma G, Schulman C C. 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: 542-8.
- 57.- Baeur H W, Rahlfs V W, Lauener P A, Blessmann G S S. 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: 451-6.
- 58.- Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1413-19.
- 59.- Avorn J, Monane M, Gurwitz J H, Glynn R J, Choodnovskiy I, Lipsitz L A. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271: 751-4.
- 60.- Schmidt D R, Sobota A E. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988; 55: 173-81.
- 61.- Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eukaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 92-8.
- 62.- Howell A B, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002; 287: 3082-3.
- 63.- Jepson R G, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001321.
- 64.- Walker E B, Barney D P, Mickelsen J N, Walton R J, Mickelsen R A Jr. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis (letter). *J Fam Pract* 1997; 45: 167-8.
- 65.- Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infection in women. *Br Med J* 2001; 322: 1571-3.
- 66.- Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9: 1558-62.
- 67.- 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.
- 68.- Bruce A W, Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. *Can J Microbiol* 1988; 34: 339-43.
- 69.- Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus* vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 Suppl 1: S30-S34.
- 70.- Kwok L, Stapleton A E, Stamm W E, Hillier S L, Wobbe C L, 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.
- 71.- Czaja C A, Stapleton A E, Yarova-Yarovaya Y, Stamm W E. Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007; 2007: 35387-94.
- 72.- Wong E S, Mckevitt M, Running K, Counts G W, Turck M, Stamm W E. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 1985; 102: 302-7.
- 73.- Schaeffer A J, Stuppy B A. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999; 161: 201-11.
- 74.- Gupta K, Hooton T M, Roberts P L, Stamm W E. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 9-16.