

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS RECURRENTE EN MUJERES
Translation courtesy of Sociedad Colombiana de Urología (SCU)

AUTORES

Jennifer Anger, MD, MPH; Una Lee, MD; A. Lenore Ackerman, MD, PhD; Roger Chou, MD; Bilal Chughtai, MD; J. Quentin Clemens, MD; Duane Hickling, MD, MSCI; Anil Kapoor, MD; Kimberly S. Kenton, MD, MS; Melissa R. Kaufman, MD, PhD; Mary Ann Rondanina, Ann Stapleton, MD; Lynn Stothers, MD; Toby C. Chai, MD

PROPÓSITO

A lo largo de las últimas décadas, nuestra capacidad de diagnosticar, tratar y manejar infecciones de vías urinarias recurrentes (IVUr) a largo plazo ha evolucionado gracias a información adicional acerca de la fisiopatología de la IVUr, a una nueva valoración de los efectos adversos de la terapia antimicrobiana a repetición (“daño colateral”), i tasas cada vez mayores de resistencia bacteriana a antibióticos y mejores reportes acerca de la historia natural y los desenlaces clínicos de la cistitis aguda y la IVUr. Para propósitos de esta guía, el Panel solamente considera los episodios recurrentes de la cistitis no complicada en mujeres. Esta guía no aplica a mujeres embarazadas, pacientes con compromiso inmunológico, a aquellos con anomalías anatómicas o funcionales de las vías urinarias, mujeres con IVUr secundarios a realización de cateterismos limpio intermitentes o sonda uretral permanente o que muestran signos o síntomas de bacteriemia sistémica tales como la fiebre y el dolor en flancos. Esta guía además excluye a aquellos que buscan prevención de las infecciones de vías urinarias (IVUs) en contexto de cirugía o procedimientos. En este documento, el término IVU aplicará a cistitis bacteriana a menos de que se especifique lo contrario. Este documento busca establecer guías para la evaluación y el manejo de las pacientes con IVU para prevenir el uso inapropiado de antibióticos, reducir el riesgo de resistencia a antibióticos, los efectos adversos del uso de antibióticos, proveer orientación en estrategias con y sin antibióticos para prevención, y mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida para mujeres con IVU recurrentes por medio de la reducción en eventos de IVU.

METODOLOGÍA

La revisión sistemática para informar esta guía fue llevada a cabo por un equipo de metodología del Centro de Práctica Basada en Evidencia Pacific Northwest. El alcance del reporte y revisión de la versión final de la revisión sistemática fue dirigido conjuntamente con el Panel de IVUr. Un investigador condujo las búsquedas en Ovid MEDLINE (desde 1946 hasta la primera semana de enero de 2018), Estudios Controlados del Registro Central de Cochrane (hasta diciembre de 2017) y Embase (hasta el 16 de enero de 2018). Las búsquedas en bases de datos electrónicas fueron provistas en las listas de referencias de artículos relevantes. Se realizó una búsqueda de literatura actualizada el 20 de septiembre de 2018.

Estatutos de la Guía

Evaluación

1. Los médicos deben realizar una historia clínica completa y realizar un examen pélvico en mujeres con IVUr. (Principio Clínico)
2. Para diagnosticar una IVUr, los médicos deben documentar urocultivos positivos asociados con episodios sintomáticos previos. (Principio Clínico)
3. Los médicos deben repetir el uroanálisis cuando una primera muestra se encuentra contaminada, considerando el uso de sonda para obtener una muestra. (Principio Clínico)
4. La cistoscopia y las imágenes del tracto urinario superior no deben realizarse de forma rutinaria en el paciente que se presenta con IVUr por primera vez. (Opinión de expertos)

5. Los médicos deben realizar un uroanálisis, urocultivo y antibiograma en cada episodio sintomático de cistitis aguda antes de iniciar tratamiento en pacientes con IVUr. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)
6. Los médicos pueden ofrecer *tratamiento empírico* (tratamiento autoiniciado) para pacientes seleccionados con IVUr con episodios agudos mientras se espera el resultado del urocultivo. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

Bacteriuria asintomática

7. Los médicos deben evitar realizar uroanálisis y urocultivos de control, en pacientes asintomáticas con IVUr. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)
8. Los médicos no deben dar manejo a los pacientes con bacteriuria asintomática. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado B)

Tratamiento Antibiótico

9. Los médicos deben utilizar terapia de primera línea (i.e., nitrofurantoína, TMP-SMX, fosfomicina), de acuerdo con el antibiograma local para el tratamiento de IVUs en mujeres. (Recomendación fuerte; Nivel de Evidencia: Grado B)
10. Los médicos deben manejar las IVUr en pacientes con episodios de cistitis aguda con un esquema antibiótico de corta duración, en general con una duración no mayor de siete días. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
11. En casos de pacientes con IVUr y cistitis aguda asociada con urocultivos que indican resistencia a antibióticos orales, se pueden utilizar un esquema de antibióticos parenterales de corta duración, generalmente no más de 7 días. (Opinión de expertos)

Profilaxis con antibióticos

12. Tras la evaluación de los riesgos, beneficios y alternativas, y con el objetivo de reducir el riesgo de infecciones de vías urinarias a repetición en mujeres de todas las edades, los médicos pueden prescribir profilaxis antibiótica, en aquellas en quien se ha realizado un diagnóstico previo de IVU (Recomendación moderada, Nivel de Evidencia: Grado B)

Profilaxis no antibiótica

13. Los médicos pueden ofrecer profilaxis con arándanos para mujeres con IVU recurrente (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

Evaluación de seguimiento

14. Los médicos no deben realizar uroanálisis o urocultivos de control en pacientes asintomáticos. (Opinión de expertos)
15. Los médicos deben repetir el urocultivo para orientar el tratamiento adicional cuando los síntomas de infecciones de vías urinarias persisten posterior a la terapia antimicrobiana adecuada. (Opinión de expertos)

Estrógenos

16. En mujeres pre y post menopáusicas con infección de vías urinarias recurrentes, los médicos deben recomendar el uso de estrógenos vaginales para reducir el riesgo de nuevas infecciones de vías urinarias si no hay contraindicación para su uso. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)

Introducción

La infección de vías urinarias recurrente es una condición altamente prevalente, costosa, y molesta que afecta a mujeres de todas las edades, razas y etnias sin distinción por estatus socioeconómico o nivel de educación.ⁱⁱ La incidencia y prevalencia de la infección de vías urinarias recurrente depende de la definición que se use. Aproximadamente el 60% de las mujeres experimentarían un episodio de cistitis aguda bacteriana durante su vida.ⁱⁱⁱ Alrededor de 20-40% de las mujeres que han tenido un episodio previo de cistitis tendrán un episodio adicional, de las cuales 25-50% tendrán múltiples episodios recurrentes.^{iv,v} Los números exactos no son claros, ya que la mayoría de estudios epidemiológicos utilizan códigos diagnósticos que pueden sobreestimar los números reales debido al uso exagerado de códigos para IVU e IVUr en pacientes a los que no se les ha realizado cultivo o evaluación alguna.³ Independientemente de la definición, la evaluación y el tratamiento de la IVU generan costos por miles de millones de dólares a nivel global cada año, siendo aproximadamente dos mil millones anuales solamente en los Estados Unidos.^{vi}

Terminología y definiciones

Para propósitos de esta guía, el panel considera como episodios recurrentes de cistitis no complicada solamente en mujeres. “No complicada” quiere decir que el paciente no presenta factores conocidos que impliquen mayor susceptibilidad a desarrollar una IVU, mientras que “complicada” indica que existen factores que pueden aumentar el riesgo de IVU y reducir la eficacia del tratamiento. Estos factores incluyen una anomalía anatómica o funcional de las vías urinarias (i.e., cálculos renales, divertículo, vejiga neurogénica), compromiso inmunológico del paciente, o infección por una bacteria multirresistente (MDR). En esta guía, el término IVU se refiere a cistitis aguda bacteriana confirmada por urocultivo y con presencia de síntomas asociados, a no ser que se indique lo contrario. Aunque la mayoría de los médicos tienen un alto grado de certeza al diagnosticar cistitis aguda, los criterios diagnósticos son imprecisos y varían considerablemente. Hay evidencia sólida que sugiere que el diagnóstico de cistitis debería incluir una combinación de exámenes de laboratorio que indique la presencia de bacteriuria significativa en el contexto de síntomas agudos relacionados con la vía urinaria.^{vii,viii} En ausencia de síntomas, la bacteriuria de cualquier magnitud se considera asintomática (ASB).

Aunque existen múltiples definiciones para la IVUr,^{ix} Esta guía respalda las dos definiciones más frecuentemente utilizadas de dos episodios de cistitis bacteriana aguda un periodo de 6 meses o 3 episodios en el periodo de un año. Estas definiciones típicamente consideran que estos episodios son infecciones separadas con resolución de síntomas entre ellas, y no incluyen a aquellos que requieran más de un tratamiento o varios cursos de antibióticos para lograr la resolución de síntomas como puede ocurrir con un tratamiento empírico inadecuado. Todo paciente con episodio de cistitis aguda sintomática después de una resolución previa de síntomas similares cumple con los criterios de IVUr. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las pacientes inicialmente tratadas por cistitis bacteriana no complicada y con recurrencia rápida (i.e., antes de dos semanas el tratamiento inicial) después de la resolución de síntomas o que muestren persistencia de bacteriuria sin resolución de síntomas pueden ser reclasificadas como complicadas y requieren la realización de imagen de vías urinarias, cistoscopia, u otros exámenes en busca de reservorios bacterianos. Las definiciones utilizadas en esta guía pueden encontrarse en la Tabla 1.

TABLA 1: Definiciones de la Guía

Término	Definición
Cistitis Bacteriana Aguda	Infección de las vías urinarias demostrada por cultivo asociado con síntomas agudos como la disuria adicionalmente aumento de la frecuencia y urgencia miccional, hematuria, y aparición o empeoramiento de incontinencia con grados variables de intensidad
Infección de vías urinarias no complicada	Infección de las vías urinarias en un paciente sano con un tracto urinario anatómico y funcionalmente normal, en ausencia de factores conocidos que aumenten la susceptibilidad de desarrollar IVU
Infección de vías urinarias complicada	<p>Infección en un paciente en el cual uno o más de los factores riesgo pueden incrementar el riesgo de desarrollar una IVU y potencialmente reducir la eficacia del tratamiento. estos factores incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidad anatómica o funcional de la vía urinaria (i.e., cálculo renal, divertículo, vejiga neurogénica) • Paciente inmunocomprometido • Bacterias multi drogo resistentes
Infección de vías urinarias recurrente	Dos episodios de cistitis bacteriana aguda demostrada por cultivo en un período de 6 meses o 3 episodios en un año.
Bacteriuria asintomática	Presencia de bacterias en orina que no causa enfermedad o síntomas
<p>El paciente índice en esta guía es una mujer adulta con infección de vías urinarias recurrente no complicada, por lo demás saludable.</p>	

Paciente índice

El paciente índice, para propósitos de esta guía, es una mujer adulta con infección de vías urinarias recurrente no complicada, por lo demás saludable. La infección de vías urinarias se demuestra por aislamiento bacteriano en urocultivo y presencia de

síntomas agudos asociados como se indica más adelante. Esta guía no aplica a mujeres embarazadas, pacientes inmunocomprometidos, pacientes con anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria, mujeres con infecciones recurrentes causadas por uso de cateterismos limpios intermitentes o sondas permanentes, o a aquellos con síntomas de bacteriemia sistémica, tales como fiebre y dolor en flanco.⁴ Esta guía también excluye a aquellos con enfermedad neurológica o enfermedades relevante para la vía urinaria inferior, incluyendo neuropatía periférica, diabetes y lesión de la médula espinal. Además, esta guía no analiza la prevención de infección de vías urinarias en entornos quirúrgicos o de procedimientos.

Síntomas

En las infecciones de vías urinarias, los síntomas agudos atribuibles al tracto urinario típicamente incluyen disuria asociado a grados variables de frecuencia y urgencia miccional, hematuria, e incontinencia de novo o agudizada. *La disuria es primordial en el diagnóstico de IVU*; los otros síntomas como el aumento en frecuencia, urgencia, dolor suprapúbico y hematuria son variables. La disuria de inicio agudo es un síntoma altamente específico, con más de 90% de certeza para IVU en mujeres jóvenes en ausencia de irritación vaginal concomitante o descarga vaginal aumentada.^{x,xi}

En adultos mayores, los síntomas de IVU pueden ser menos claros. Dada la naturaleza subjetiva de estos síntomas, la evaluación de la cronicidad es una consideración importante cuando el diagnóstico de IVU está en duda. La disuria de inicio agudo, sobre todo cuando se asocia con empeoramiento de síntomas de almacenamiento o aparición de novo, sigue siendo un criterio diagnóstico confiable en mujeres mayores, tanto en el entorno comunitario como asociado a instituciones de cuidado.^{xii-xiii} Las mujeres mayores muestran síntomas inespecíficos que pueden ser percibidos como IVU con relativa frecuencia, tales como disuria, turbidez en la orina, sequedad vaginal, ardor vaginal/perineal, disconform pélvico o vesical, frecuencia y urgencia miccional o incontinencia, aunque éstas tienden a ser de carácter crónico. La falta de correlación entre síntomas y la presencia de un patógeno en el urocultivo se discutió en una revisión sistemática de diferentes estudios evaluando IVU en adultos mayores de 65 años que vivían en un entorno comunitarios. Los síntomas como la nocturia crónica, la incontinencia, y una sensación general de malestar (i.e., fatiga, decaimiento, debilidad), fueron comunes y no específicos para IVU.^{xiv} Aunque estas guías no incluyen mujeres con síntomas crónicos comunes en urología como la vejiga hiperactiva (OAB), las guías de la Sociedad Americana de Geriátrica (AGS) y la Sociedad Americana de Enfermedades (IDSA) coinciden en que la evaluación y el tratamiento en sospecha de IVU deberían reservarse para cuadros agudos (<una semana) de disuria o fiebre asociados a otros síntomas específicos de infección de vías urinarias, los cuales principalmente incluyen hematuria franca, empeoramiento de urgencia urinaria o aparición de novo, aumento de frecuencia, incontinencia y dolor suprapúbico.^{xv-xvi}

Diagnóstico

Típicamente, para realizar un diagnóstico de cistitis aguda los síntomas deben acompañarse de la detección por laboratorio de un uropatógeno en la muestra de orina, típicamente *E. coli* (75-95%), pero ocasionalmente otros patógenos como Enterobacteriaceae, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, y *S. saprophyticus*. Rara vez se aíslan otras especies en IVU no complicada.^{xvii,xviii}

El urocultivo sigue siendo la piedra angular del diagnóstico en un episodio de cistitis aguda; el uroanálisis aporta poca certeza diagnóstica.^{xix} Existen limitaciones significativas para el alcance de esta guía para recomendar definiciones estrictas que se correlacionen con resultados clínicos significativos. El cultivo con medio agar ha sido el estándar de la práctica clínica desde el siglo XIX, con algunos ajustes técnicos. Hay estudios recientes que han demostrado que una gran proporción de las bacterias urinarias no pueden ser cultivadas en condiciones estándar. La definición para la bacteriuria clínicamente significativa de 10⁵ Unidades formadoras de colonias (UFC)/mL fue publicada hace más de 60 años y probablemente representa un punto de corte arbitrario.^{xx-xxi} El origen de este punto de corte se deriva de evidencia que sugiere que usar este umbral en pacientes asintomáticos es adecuado para reducir la sobre detección de organismos contaminantes. Más de 95% de los sujetos con >10⁵ UFC/mL en una muestra recolectada de forma adecuada tuvieron bacteriuria definitiva en una muestra tomada por catéter, mientras que un porcentaje menor de pacientes con conteos bacterianos menores se demostró crecimiento bacteriano a partir de muestras recolectadas por catéter.²³ Sin embargo, estos datos fueron obtenidos de mujeres asintomáticas, y no reflejan la población en quien se sospecha infección de vías urinarias.

No obstante, hay varios estudios realizados en mujeres sintomáticas en los que se han identificado subgrupos de mujeres con piuria y síntomas asociados con infección de vías urinarias, pero con reportes en urocultivos de $<10^5$ UFC/mL.^{xxii-xxiii} Un estudio en más de 200 mujeres pre menopáusicas, no embarazadas, quienes presentaron por lo menos 2 síntomas de cistitis aguda comparó conteos bacterianos en muestras obtenidas de la mitad del chorro, tomados de forma adecuada, con muestras de orina obtenidas por sonda, aproximadamente 40% de las mujeres que tuvieron aislamiento de *E. coli* en una muestra obtenida por sonda tenían conteos bacterianos de $<10^5$ UFC/mL en la muestra de orina por micción espontánea.³⁵ En varios estudios, el umbral de $\geq 10^2$ UFC/mL de *E. coli* en muestras de orina por micción espontánea tuvo un valor predictivo positivo de 88-93% para bacteriuria en la vejiga **en pacientes con alto grado de sospecha de IVU**.^{31,35} Los recuentos bacterianos bajos por micción espontánea ($>10^2$ UFC/mL) se han asociado con bacteriuria de la vejiga en mujeres sintomáticas con piuria con muestra tomada por cateterismo, sugiriendo que $\geq 10^2$ UFC/mL de un único uropatógeno puede ser un punto de corte adecuado en pacientes cuidadosamente seleccionados, en los que hay un alto grado de sospecha de infección.^{xxiv,xxv}

Sin embargo, muchos laboratorios no reportan conteos de bacterias $<10^3$ UFC/mL. Además, es probable que el uso estricto de un umbral bajo lleve al sobrediagnóstico. Por ello, el juicio clínico debe considerar la presentación del cuadro del paciente en el contexto de una bacteriuria clínicamente significativa, el método de recolección de la muestra y la presencia de otros factores sugestivos, como la piuria. A pesar de que un punto de corte de 10^5 UFC/mL para crecimiento bacteriano en una muestra de orina espontánea, puede ayudar a distinguir la bacteriuria de la vejiga de la contaminación en mujeres premenopáusicas **asintomáticas**, un punto de corte menor de 10^2 UFC/mL podría ser adecuado en individuos **sintomáticos**. Adicionalmente no se ha demostrado un punto de corte específico en los conteos colonias para identificar pacientes con riesgo de progresión de pielonefritis o aquello en lo que se beneficiarían de un manejo antimicrobiano más agresivo

Diagnóstico Molecular

Técnicas sensibles dependientes e independientes de cultivo han revelado que la vía urinaria inferior, incluso en individuos asintomáticos y saludables, comprende una comunidad microbiana compleja que probablemente es importante para el mantenimiento de la función de la vejiga.^{22,xxvi,xxvii} Por lo tanto, estrictamente hablando, todos los individuos son "bacteriúricos." De hecho, se ha sugerido que la ASB puede proteger a los pacientes con IVUr de episodios sintomáticos adicionales.^{xxviii} Por consiguiente, los métodos más sensibles basados en el uso de cultivos o detección molecular de bacterias (i.e., secuenciación de alto grado, métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa) no son necesariamente superiores en la evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de cistitis bacteriana. Una detección más sensible de microorganismos probablemente se asociara con una mayor confusión y dilemas diagnósticos incluyendo el sobrediagnóstico y el sobre tratamiento asociado. Aunque hay evidencia reciente de que los métodos de diagnóstico molecular rápidamente identifican la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos podrían ayudar a evitar tratamiento antimicrobiano tardío o inadecuado,^{xxix} el impacto de estas pruebas sobre la precisión diagnóstica no se ha documentado y no se puede aún recomendar para su inclusión en la práctica clínica. Aunque las definiciones actuales de infección de vías urinarias se apoyan en el principio improbable de que solo los organismos detectables en cultivos de agar son de relevancia clínica, la posición opuesta de que todos los organismos detectables son patogénicos tampoco es acertada. Por lo tanto, a pesar de un deseo cada vez mayor de afinar el diagnóstico de IVU en pacientes con síntomas sugestivos, especialmente aquellos sin cultivos positivos o que muestran síntomas urinarios bajos mal definidos (LUTS), se debe tener cuidado y evitar una confianza extrema en esta tecnología, dado que su utilidad no se ha demostrado aún y el potencial de aumentar el daño se mantiene.

Vigilancia antimicrobiana y la consideración del daño colateral

En los últimos 20 años, la resistencia antimicrobiana en uropatógenos ha aumentado considerablemente. Por ejemplo, el aumento de especies aisladas productoras de β -lactamasa (ESBL) han sido descritos en pacientes con cistitis aguda simple en todo el mundo.^{1,xxx,xxxi} La IVU no complicada es una de las indicaciones más comunes de exposición a antibióticos en mujeres por lo demás saludables. Las fluoroquinolonas se han asociado a infección por *S. aureus* resistente a meticilina y se ha observado resistencia a fluoroquinolonas cada vez mayor en bacilos gram-negativos, tales como *P. aeruginosa*, mientras que las cefalosporinas de amplio espectro han sido relacionadas con infecciones subsecuentes de Enterococos resistentes a vancomicina, *K. pneumoniae* ESBL, especies de *Acinetobacter* resistente a β -lactámicos y *C. difficile*.¹

Adherirse a un programa de administración de antimicrobianos orientado a la reducción del tratamiento inadecuado, el uso de antibióticos de amplio espectro, y ajustes adecuados de tratamiento necesario por la duración mínima efectiva podría disminuir significativamente la resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas.^{xxxii} Por otro lado, la no adherencia a las guías para el tratamiento de cistitis aguda es más común en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes que en pacientes con episodios aislados de cistitis aguda.^{xxxiii} Cuando los pacientes se presentan con cistitis aguda y antecedentes de infecciones de vías urinarias recurrentes, muchos clínicos emplearán estrategias para extender tiempo de tratamiento antimicrobiano, o aumentan las dosis de antibióticos para cada episodio a pesar de la ausencia de evidencia para apoyar estas prácticas. A veces los pacientes presionan a los médicos a prescribir tratamientos no recomendados en las guías con la esperanza de reducir el número de episodios recurrentes o extender el tiempo entre episodios de cistitis. Estas estrategias no han demostrado ser eficaces y tienen el potencial de causar daño en el individuo y a la comunidad, contrario a los principios de la vigilancia antimicrobiana.^{xxxiv, xxxv} Considerando que los patrones de resistencia antimicrobiana varían según la región, las recomendaciones específicas de tratamiento para episodios de cistitis aguda y profilaxis para infecciones de vías urinarias recurrentes puede no ser apropiada en todos los entornos comunitarios. Los médicos deberían combinar su conocimiento del antibiograma local con la selección de los agentes antimicrobianos con el menor impacto sobre la flora vaginal y fecal normales. Un antibiograma provee un perfil de la sensibilidad local antimicrobiana para microorganismos específicos. Los datos acumulados de hospitales o sistemas de salud únicos se resumen de forma conjunta, usualmente cada año, estableciendo el porcentaje de organismos sensibles a un antibiótico particular.

En un estudio de más de 25 millones de visitas al departamento de emergencia en las que se diagnosticó una IVU, los síntomas urinarios se identificaron solamente en 32% de los casos. En el subgrupo de individuos de mayor edad (entre las edades de 65 a 84), la prevalencia de estos síntomas disminuye a 24%.^{xxxvi} La prevalencia de las bacterias resistentes a antibióticos, el riesgo de IVUr continuas, así como la progresión a una posterior pielonefritis aumenta debido al tratamiento innecesario de bacteriuria asintomática, sin beneficio demostrable alguno. Estos datos demuestran la importancia del sobre tratamiento de IVUr en el aumento de la resistencia antimicrobiana. Aunque el panel reconoce que existen costos en finanzas y en tiempo asociados con la toma de cultivos, este estudio sigue teniendo un papel importante en la atención, ya que las terapias guiadas por cultivo, no la empírica, se asocian con menores tasas de hospitalización por IVU y menores tasas de uso de antibióticos intravenosos.^{xxxvii} Se considera que la toma de urocultivos en cada episodio sintomático, la cual se asocia con tasas reducidas de sobre tratamiento y mejor selección de antibióticos confiere un beneficio al minimizar el daño colateral y la necesidad potencial de extender el tratamiento en caso de que fracase la terapia empírica.

El daño colateral se refiere a los efectos adversos de la terapia antimicrobiana, tal como las alteraciones del microbiota intestinal normal que pueda a su vez a generar organismos resistentes a medicación y promover colonización o infección por organismos multi droga resistentes.¹ Los efectos de los antibióticos específicos sobre la flora fecal normal promueve la resistencia a medicamentos y aumenta la patogenicidad. Las muestras aisladas de *E. coli* siguen demostrando una alta susceptibilidad *in vitro* a nitrofurantoína, fosfomicina y mecillinam.^{32, xxxviii} Estos antimicrobianos tienen efectos mínimos sobre la microbiota fecal normal.^{xxxix- xl} Por otro lado, los antibióticos que alteran la flora fecal más significativamente, como el trimetoprima sulfametoxazol (TMP-SMX) Y las fluoroquinolonas, promueven mayores tasas de resistencia antimicrobiana.^{53, xli}

Los esquemas continuos intermitentes de antibióticos en pacientes col IVUr se asocian con eventos adversos importantes, los cuales pueden incluir reacciones alérgicas, toxicidad en varios órganos, infecciones a futuro por organismos resistentes, e infecciones por *C. difficile*, sobre todo en adultos mayores. Por lo tanto, se deben realizar esfuerzos considerables para evitar los tratamientos innecesarios a no ser que exista una alta sospecha de cistitis aguda.^{xlii} Incluso con tratamientos cortos de antibióticos dirigidos, a largo plazo los tratamientos múltiples pueden impactar sobre el individuo y la comunidad. De hecho las mujeres asintomáticas con antecedentes de IVUr se aleatorizaron para recibir tratamiento para ASB vs placebo en un estudio controlado fueron más propensas a tener episodios sintomáticos adicionales de cistitis durante un año de seguimiento, comparadas con aquellas que recibieron placebo.⁴⁰ En un estudio de mayor duración con más de 2 años de seguimiento, las mujeres con IVUr tratadas con el objetivo de erradicar la bacteriuria residual demostraron tener una mayor prevalencia de resistencia antimicrobiana, una mayor incidencia de pielonefritis y una peor calidad de vida en comparación con el grupo no tratado.^{xliii}

Educación y toma de decisiones informada

La prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos aumenta como consecuencia del tratamiento antibiótico innecesario de la ASB.⁵⁶ Dada la subjetividad de los síntomas reportados por los pacientes y la falta de criterios diagnósticos claros en las pruebas de laboratorio, el diagnóstico de IVU es altamente impreciso. Aunque no existe evidencia para restringir el uso de antibióticos para pacientes con IVUr, los médicos deben tener en cuenta que los tratamientos continuos e intermitentes de antibióticos se asocian con eventos adversos significativos, particularmente en pacientes mayores. Deben hacerse esfuerzos considerables para evitar tratamientos innecesarios a no ser que exista un alto grado de sospecha de IVU.

Para pacientes no complicados con episodios de cistitis aguda, hay un riesgo mínimo de progresión a invasión de tejidos o pielonefritis. Además, los síntomas de la vía urinaria no son confiables para indicar el riesgo o la presencia de “bacteriuria bacterémica” (“uro sepsis”) o pielonefritis. En un estudio representativo de pacientes mayores con bacteriemia por las mismas especies aisladas de la orina, la evaluación de los síntomas de los pacientes al momento de la infección reveló que solo 1 de los 37 participantes mayores o iguales de 75 años presentó síntomas consistentes con IVU, como disuria.^{xliv} Varios estudios aleatorizados controlados por placebo han demostrado que el tratamiento antibiótico para la cistitis aguda ofrece poca mejoría sintomática, aunque algo más pronto en comparación con pacientes placebo con disuria aguda y bacteriuria significativa.^{xlv-xlvi} Sin embargo la incidencia de pielonefritis en estos pacientes es baja y no es sustancialmente distinta en los individuos recibiendo manejo antibiótico comparado con aquellos tratados con medidas de apoyo (analgésicos e hidratación).^{xlvii} Debido a que retardar el tratamiento se asocia con un pequeño riesgo de progresión a pielonefritis,⁵⁹ el tratamiento antibiótico ante una sospecha de IVU sigue siendo una práctica común; pero el manejo expectante con analgésicos mientras se esperan resultados del cultivo probablemente siga siendo subutilizada. Efectivamente, esta evidencia sugiere que las medidas de apoyo pueden ser una opción razonable y que el tratamiento antibiótico puede reservarse para aquellos pacientes en quienes se espera que tenga un efecto sobre el pronóstico.

En un estudio clínico grande, una proporción importante de mujeres aceptaron ser aleatorizadas con placebo^{xlviii} sin recibir otros tratamientos para mejorar síntomas. Esto sugiere que muchas mujeres podrían estar dispuestas a intentar manejar la sintomatología con medidas con manejo sintomático y no antimicrobiano si los beneficios y los daños potenciales del tratamiento antimicrobiano intermitente son discutidos adecuadamente. Es razonable considerar un abordaje al diagnóstico y tratamiento de la IVUr como una decisión compartida, en la cual los pacientes son educados en cuanto a la imprecisión de las pruebas diagnósticas, los beneficios y riesgos potenciales del uso de antimicrobianos, y las alternativas al tratamiento antibiótico estándar. Es probable que muchos menos pacientes escojan los tratamientos más agresivos cuando se les brinda consejo adecuado. Muchos pacientes y médicos no están enterados de que la cistitis no complicada es típicamente auto limitada y rara vez progresa a enfermedades más severas.^{15,63,xlix} Si esto fuera explicado, los objetivos de la atención podrían ser definidos claramente como la mejoría de los síntomas, la prevención de complicaciones a largo plazo, y el uso adecuado de antibióticos en aquellas situaciones en las que se mejoran los resultados.¹⁰

El panel también apoya el diálogo con los pacientes en cuanto a ciertos estilos de vida modificables, que incluye el cambio de método anticonceptivo y el aumento de la ingesta de agua, los cuales han demostrado reducir el riesgo de IVUr. Las mujeres sexualmente activas pueden considerar un cambio en el método anticonceptivo si están utilizando anticonceptivos de barrera o productos espermicidas.^l El riesgo aumentado de IVU asociado con el uso de espermicidas probablemente se relaciona con el efecto deletéreo observado sobre la colonización por lactobacilos y/o la microbiota vaginal.^{li} El aumento en la ingesta de agua debe recomendarse en aquellos que consumen menos de 1.5 L diarios, como lo muestra un estudio reciente en el que el aumento de ingesta de agua también se asoció con una menor probabilidad de tener al menos 3 episodios de IVU a lo largo de 12 meses (<10% versus 88%) y un mayor intervalo de tiempo entre episodios de IVU (143 versus 84.4 días, $p < 0.001$).^{lii} Desafortunadamente, existen muchos mitos comunes en cuanto a la modificación del estilo de vida en el contexto de IVUr. Los estudios de casos y control claramente demuestran que los cambios en las prácticas de higiene (i.e., limpiado de adelante hacia atrás), vaciamiento pre y post coital, evitar el uso de tinas, tampones y duchas vaginales no tienen efecto alguno sobre la prevención de IVUr.^{65,liii} Es probable que esta reformulación de la discusión en torno a la IVU beneficiará tanto a los pacientes como al sistema de salud en general.

Metodología

La revisión sistemática utilizada en los contenidos de esta guía fue conducida por un equipo de metodología en el Centro de Práctica basada en Evidencia Pacific Northwest. El alcance de esta guía y la revisión de la versión final de la revisión sistemática para informar las recomendaciones de esta guía se llevaron a cabo conjuntamente con el Panel de IVUr.

Conformación del Panel

El Panel de IVUr fue creado en 2017 por la Rama de Educación e Investigación De la Asociación Americana de Urología, Inc. (AUAER). Esta guía fue desarrollada en colaboración con la Asociación Canadiense de Urología (CUA) y la Sociedad de Urodinamia, Medicina Pélvica y Reconstrucción Urogenital de la Mujer (SUFU). El comité de guías de práctica (PGC) de la AUA escogió a los líderes del Panel, quien a su vez designaron los miembros adicionales del panel con experticia específica en este campo, en conjunto con la CUA y la SUFU. Además, el Panel incluyó representación de los pacientes. El financiamiento del Panel fue provisto por la AUA por medio de contribuciones de la CUA y la SUFU; los miembros del panel no reciben remuneración alguna por su trabajo.

Búsqueda y selección de artículos

Un investigador realizó búsquedas en Ovid MEDLINE (1946 hasta la primera semana de enero de 2018), el Registro Central de Cochrane de Estudios Controlados (hasta diciembre de 2017) y Embase (hasta enero 16, 2018). Las búsquedas en bases de datos electrónicos se complementaron con una revisión de listas de referencias de artículos relevantes. Una búsqueda de actualización se llevó a cabo el 20 de septiembre de 2018.

El equipo de metodología desarrolló criterios de inclusión y exclusión de los estudios basándose en las preguntas clave y las poblaciones, intervenciones, comparaciones, resultados, tiempo, tipos de estudios y entornos (PICOTS) de interés. Para las poblaciones, la inclusión se enfocó en mujeres con IVUr (definidas como ≥ 3 IVUs en un período de 12 meses o ≥ 2 IVUs en un periodo de 6 meses; también se incluyeron estudios en los cuales la IVUr no estaba definida, pero la media o el número medio de episodios de IVU en un periodo de 12 meses fue ≥ 3). Los criterios de exclusión incluyeron embarazo, mujeres con IVUr debido a cateterismos limpios intermitentes o sondas permanentes, y prevención de IVU en entornos quirúrgicos o de procedimientos. Los subgrupos de interés se enfocaban en la edad, antecedentes de cirugía pélvica, y la presencia de diabetes mellitus. Para las intervenciones, las evaluaciones incluyeron pruebas diagnósticas para IVUr (tira de orina, uroanálisis con microscopio, urocultivo, biomarcadores séricos o de orina), antibióticos para tratamiento de IVU aguda y su prevención, arándanos, lactobacilos, estrógenos y otros tratamientos preventivos. Para estudios en tratamiento y prevención de IVU, los desenlaces fueron recurrencia de IVU, síntomas relacionados con IVU, tasa de recurrencia, hospitalización, resistencia antimicrobiana, y efectos adversos asociados con intervenciones. El panel incluye estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados para IVU aguda e intervenciones preventivas en mujeres con IVUr, así como estudios prospectivos en la asociación entre los factores de riesgo y la progresión a IVU sintomática en mujeres con ASB. Para preguntas relacionadas con el tratamiento de IVU, el equipo de metodología incluyó revisiones sistemáticas complementadas por estudios primarios publicados después de las revisiones.

Utilizando los criterios especificados, dos investigadores revisaron los títulos y los resúmenes de todas las referencias de forma independiente. El equipo de metodología utilizó un método en dos fases para filtrar los artículos con texto completo durante la revisión de los títulos y los resúmenes. En la primera fase los investigadores revisaron los artículos con texto completo para identificar revisiones sistemáticas para inclusión en la guía. En la segunda fase revisaron artículos de texto completo para detectar preguntas clave no respondidas adecuadamente por las revisiones sistemáticas publicadas anteriormente, o publicaciones recientes para actualizar dichas revisiones. La búsqueda arrojó resultados de 6,153 artículos potencialmente relevantes. Después de una doble revisión de títulos y resúmenes, se escogieron 214 revisiones sistemáticas y estudios individuales para la revisión doble completa, y 65 estudios en 67 publicaciones cumplieron con criterios de inclusión y fueron incluidos en esta revisión. Se identificaron 10 publicaciones adicionales en la búsqueda de literatura actualizada y estas fueron agregadas a la revisión.

Abstracción de Datos

Para cada estudio que cumplió con criterios de inclusión, un investigador resumió información sobre el diseño del estudio, el año de publicación, el contexto (hospitalizado o ambulatorio), país, tamaño de muestra, criterios de elegibilidad, dosis y duración del tratamiento, características demográficas (edad, raza, antecedente de IVU, diabetes, cirugía genitourinaria previa y otros tratamientos), resultados y fuentes de financiamiento. Para las revisiones sistemáticas incluidas un investigador resumió las características del estudio (número y diseño de los estudios incluidos, definición de IVUr, configuración de los estudios, fechas, tratamiento y duración del seguimiento), características demográficas (edad, antecedentes de diabetes, antecedentes quirúrgicos, tratamientos previos) incluidos los resultados de los datos reportados en los estudios. Todos los resúmenes de datos fueron revisados por un segundo investigador para verificar su precisión.

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos investigadores independientemente evaluaron el riesgo de sesgo utilizando criterios definidos previamente. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Para los ensayos clínicos, hemos adaptado los criterios de evaluación de riesgo de sesgo de la Comisión de Servicios Preventivos de los Estados Unidos.^{lv} Los criterios incluyeron el uso adecuado de la aleatorización y los métodos de ocultamiento de información, especificación clara de los criterios de inclusión, la comparabilidad basal de los grupos, metodología de doble ciego, atrición y uso del análisis de intención a tratar. El equipo de metodología evaluó las revisiones sistemáticas utilizando los criterios de Evaluación de Calidad Metodológica de Revisiones Sistemáticas 2 (AMSTAR 2 por sus siglas en inglés).^{lv} Los estudios fueron clasificados como “riesgo de sesgo bajo,” “riesgo de sesgo medio,” o “riesgo de sesgo alto” basado en la presencia y severidad de fallas metodológicas.

Los estudios clasificados como “riesgo de sesgo bajo” generalmente se consideran válidos. Los estudios con “riesgo de sesgo bajo” incluyen descripciones claras de la población, el contexto, las intervenciones y los grupos de comparación; un método válido para la asignación de pacientes en grupos de tratamiento; bajas tasas de deserción y reportes claros de la misma, doble ciego de los pacientes médicos, y evaluadores de resultados, así como análisis adecuado de desenlaces.

Los estudios clasificados con “riesgo de sesgo medio” son susceptibles de sesgarse, aunque no necesariamente hasta el punto de invalidar los resultados. Estos estudios no cumplen con todos los criterios para un riesgo de sesgo bajo, pero los defectos presentes representan una baja probabilidad de generar sesgos significativos. Estos estudios pueden tener información insuficiente, dificultando la evaluación de limitaciones y potenciales problemas. La categoría de “riesgo de sesgo medio” es amplia, y los estudios en este grupo son variables en cuanto a sus ventajas y desventajas. Por lo tanto, los resultados de algunos de estos estudios son probablemente válidos, mientras otros pueden ser solo posiblemente válidos.

Los estudios clasificados con “riesgo de sesgo alto” tienen defectos significativos que pueden invalidar los resultados. Tienen un error o defecto “serio” en el diseño, análisis, o reporte de datos; cantidades importantes de información faltante, discrepancias en los resultados, o serios problemas en la intervención a evaluar. Los resultados de los estudios con riesgo de sesgo alto podrían reflejar errores en el diseño y realización del estudio tanto como la verdadera diferencia entre las intervenciones comparadas. El equipo de metodología no excluyó los estudios con alto riesgo de sesgo *a priori*, pero se consideró que los estudios en este grupo son menos confiables que aquellos con riesgo bajo o medio, y los investigadores llevaron a cabo análisis de sensibilidad sin los estudios de riesgo alto de sesgo con el objeto de determinar cómo su inclusión alteraba los resultados.

Síntesis de datos y clasificación de la evidencia

El equipo de metodología elaboro tablas de evidencia desglosando las características de los estudios, los resultados y el riesgo de sesgo correspondiente a todos los estudios, así como tablas de resumen para resaltar los hallazgos principales.

Para las intervenciones orientadas a la prevención de IVUrs, los investigadores realizaron un meta análisis utilizando los efectos aleatorios del modelo DerSimonian y Laird en RevMan 5.3.5 (Copenhague, Dinamarca) cuando habían al menos 3 estudios que pudieran ser agrupados. Los investigadores estratificaron el análisis de antibióticos según antibiótico específico y estratificaron

el análisis estrógenos dependiendo del hecho de que fueran administrados de forma sistémica o tópica. El análisis de sensibilidad fue realizado excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo. Para el tratamiento antibiótico de la IVU aguda, los investigadores reportaron estimados acumulados de revisiones sistemáticas. La heterogeneidad se reporta por medio de cálculos ^{l2}. Los investigadores no actualizaron los meta análisis a partir de revisiones previas con los resultados de nuevos estudios, pero analizaron si los estudios fueron consistentes con las revisiones. Para otras preguntas clave, los estudios fueron muy pocos como para hacer un meta análisis.

Determinación de la solidez de la evidencia

La categorización de la solidez de la evidencia es conceptualmente distinta de la calidad de los estudios individuales. La solidez de la evidencia se refiere al cuerpo de evidencia disponible para una pregunta particular e incluye no solamente la calidad individual de los estudios, sino que considera el diseño de los estudios, consistencia de los hallazgos, tamaños de muestra adecuados, posibilidad de extrapolación de las muestras, contextos y tratamientos para los propósitos de esta guía. Los investigadores calificaron la solidez de la evidencia según comparaciones y desenlaces clave para cada pregunta clave, siguiendo el abordaje descrito en la Agencia para la Calidad e Investigación en Salud (AHRQ Por sus siglas en inglés) en el Centro de Práctica Basado en Evidencia (EPC) *Guía de Métodos para Revisión de Efectividad y Efectividad comparativa*.^{lvi} La evaluación de la solidez de la evidencia se basó en los siguientes elementos:

- Limitaciones del estudio, basado en el riesgo general de sesgo en los estudios (bajo, medio, o alto)
- Consistencia de los resultados en los estudios (consistente, inconsistente, o no determinable cuando sólo existía un estudio disponible)
- Pertinencia de la evidencia relacionando la intervención y los resultados en salud (directa o indirecta)
- Precisión del estimado del efecto, basada en el número y el tamaño de los estudios e intervalos de confianza para dichos estimados (preciso o impreciso)
- Sesgo de reporte, basado en los estudios definidos y los desenlaces primarios reportados, así como la identificación de estudios no publicados relevantes (sospechoso o no detectado)

La AUA categoriza la solidez de la evidencia como Grado A (buena realización, estudios controlados aleatorizados generalmente extrapolables [RCTs] o estudios observacionales excepcionalmente fuertes con hallazgos consistentes), Grado B (RCTs con algunas falencias de procedimiento o no totalmente extrapolables, o estudios observacionales moderadamente fuertes con hallazgos consistentes), o Grado C (RCTs con deficiencias severas de procedimiento, no generalizables, con muestras extremadamente pequeñas, estudios observacionales inconsistentes, con muestras pequeñas u otros problemas que potencialmente pueden confundir la interpretación de los datos). por definición, El Grado A de evidencia se refiere a una evidencia sobre la cual el panel tiene un alto grado de certeza, el Grado B corresponde a evidencia sobre la cual el panel tiene un nivel moderado de certeza, y el Grado C de evidencia aplica a evidencia sobre la cual el panel tiene un bajo nivel de certeza.^{lvii}

Nomenclatura AUA: Relacionando tipo de recomendación con solidez de la evidencia

El sistema de nomenclatura de la AUA establece explícitamente el tipo de declaración con la solidez del cuerpo de evidencia, nivel de certeza, magnitud del beneficio o riesgo/cargas, y el criterio del Panel en cuanto al balance de los beneficios y los riesgos/cargas (Tabla 2). Las **recomendaciones fuertes** son indicaciones de que una acción debería realizarse (los beneficios justifican los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas no justifican los beneficios) porque el beneficio o el daño neto es sustancial. Las **Recomendaciones moderadas** son indicaciones de que una acción debería realizarse (los beneficios justifican los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas no justifican los beneficios) porque el beneficio o el daño neto es moderado. Las **Recomendaciones condicionales** son indicaciones no obligatorias utilizadas cuando la evidencia indica que aparentemente no hay beneficio o daño neto o cuando la relación costo beneficio no es clara. Los 3 tipos de indicaciones pueden ser respaldadas por todos los grados de solidez de evidencia. El Grado A de evidencia como respaldo de una recomendación fuerte o moderada

indica que la directriz puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y que es *poco probable que la investigación en el futuro cambie la indicación*. Una evidencia de Grado B que respalda una recomendación fuerte o moderada indica que la directriz puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que una evidencia más robusta *podría cambiar la indicación*. Evidencia en grados C en respaldo de una recomendación fuerte o moderada indica que la indicación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que una evidencia de mejor calidad *probablemente cambie la indicación*.

La evidencia de Grado C se utiliza en raras ocasiones como respaldo de una recomendación robusta. Las recomendaciones condicionales también pueden verse respaldadas por evidencia de cualquier grado de solidez. En el caso del Grado A, se indica que los beneficios y los riesgos/cargas parecen estar equilibrados, y la acción adecuada depende de las circunstancias propias del paciente y en el futuro *es improbable que cambie esta indicación*. cuando se trata de evidencia en grado B, los beneficios y los riesgos/cargas parecen estar equilibrados, la mejor conducta también depende de las circunstancias individuales del paciente, y una mejor evidencia *podría cambiar la indicación*. El grado de evidencia C indica incertidumbre en cuanto al equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas, las alternativas pueden ser igualmente razonables y una evidencia de mejor calidad *probablemente cambie la indicación*.

Para las brechas en la evidencia, el panel provee orientación en forma de *Principios Clínicos* u *Opiniones de Expertos* En consensos acordados con la técnica modificada de Delphi en caso de que existan diferencias.^{lviii} Un Principio Clínico es una directriz acerca de un componente del cuidado clínico sobre la que hay acuerdo general entre urólogos u otros clínicos, para las cuales puede o no haber evidencia en literatura médica. La Opinión de Expertos se refiere a una directriz lograda en consenso por parte del panel basada en el conocimiento clínico, experiencia y criterio de los miembros del panel sobre una cuestión que carece de evidencia.

TABLA 2: Nomenclatura de la AUA para vincular Tipo de Directriz con el Nivel de Certeza, Magnitud del Beneficio o Riesgo/Carga, y solidez de la Evidencia

	Fuerza de Evidencia A (Alta Certeza)	Fuerza de Evidencia B (Certeza Moderada)	Fuerza de Evidencia C (Baja Certeza)
Recomendación Fuerte (Beneficio o daño sustancial neto)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o vice versa) Beneficio (o daño neto) es sustancial Aplica a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias es improbable que la evidencia en el futuro cambie esta indicación	Riesgos/Cargas (o vice versa) Beneficio (o daño neto) es sustancial Aplica a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias, pero una evidencia superior podría cambiar la indicación	Riesgos/Cargas (o vice versa) Beneficio (o daño neto) parece ser sustancial Aplica a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias, pero una evidencia superior probablemente cambie la indicación (rara vez se utiliza como apoyo para una recomendación robusta)
Recomendación Moderada (Beneficio o daño moderado)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o vice versa) Beneficio neto (o daño neto) es moderado Aplica a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias es improbable que la evidencia en el futuro cambie esta indicación	Beneficios > Riesgos/Cargas (o vice versa) Beneficio neto (o daño neto) es moderado Aplica a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias, pero una evidencia superior podría cambiar la indicación	Beneficios > Riesgos/Cargas (o vice versa) Beneficio neto (o daño neto) parece ser moderado Aplica a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias, pero una evidencia superior probablemente cambie la indicación
Recomendación Condicional (Sin beneficio o daño neto aparente)	Beneficios = Riesgos/Cargas La mejor conducta depende de las circunstancias individuales del paciente Es improbable que la evidencia en el futuro cambie esta indicación	Beneficios = Riesgos/Cargas La mejor conducta depende de las circunstancias individuales del paciente Una evidencia superior podría cambiar la indicación	Balance entre Beneficios & Riesgos/Cargas no está claro Las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables Una evidencia superior probablemente cambie la indicación
Principio Clínico	Directriz sobre un componente de la atención clínica sobre la cual existe un consenso general entre urólogos u otros clínicos y para la cual puede o no haber evidencia en la literatura médica		

Opinión de Expertos	directriz establecida en consenso por el panel basada en el conocimiento clínico como experiencia y criterio de sus miembros sobre una cuestión que carece de evidencia
----------------------------	---

Revisión por Pares y Aprobación de Documentos

Una parte integral del desarrollo de la guía para los procesos de la AUA es la revisión por pares externos. La AUA llevó a cabo un proceso extenso de revisión por pares para asegurarse de que el documento fuera revisado por expertos en el diagnóstico y tratamiento de IVUs en mujeres. Además de los revisores de la AUA, PGC, el Consejo de Calidad y Ciencia (SQC Por sus siglas en inglés), y la Junta de directores (BOD por sus siglas en inglés), el documento fue revisado por representantes de la CUA y la SUFU, así como expertos externos en contenidos. Además, se realizó una convocatoria en el sitio web de la AUA entre 19-30 de noviembre de 2018 con el objeto de permitir a otras partes interesadas solicitar una copia del documento para su revisión. La guía también fue enviada a la Fundación de Cuidados de Urología para abrir el documento a la perspectiva de los pacientes. La primera versión de la guía fue distribuida a 114 revisores. Todos los comentarios de los pares revisores se realizaron de forma anónima y fueron enviados al panel para ser revisados. En total, 50 revisores realizaron comentarios, incluyendo 38 revisores externos. Al final del proceso de revisión por pares, se recibió un total de 622 comentarios. Después de la discusión de comentarios, el panel revisó el documento según fuera necesario. Una vez finalizado el proceso, la guía fue entregada para procesos de aprobación por la AUA, PGC, SQC y la BOD, así como las entidades de Gobernación CUA y SUFU Para su aprobación final.

Directrices de la Guía

Evaluación

1. Los médicos deben realizar una historia clínica completa y realizar un examen pélvico en mujeres con IVUr. (Principio Clínico)

A los pacientes con IVUr se les debe realizar una anamnesis completa, incluyendo evaluación de LUTS como la disuria, frecuencia, urgencia, nocturia, incontinencia, hematuria, pneumaturia, y fecaluria. Otra información pertinente incluye la presencia de síntomas intestinales tales como diarrea, escape intestinal accidental o constipación; uso reciente de antibióticos por cualquier razón, problemas previos relacionados con antibióticos (i.e., infección por *C. difficile*); alergias y sensibilidad a antibióticos, dolor lumbar o en flancos, uso de sondas, flujo o irritación vaginal, menopausia, IVU poscoital, métodos anticonceptivos y uso de productos espermicidas o de estrógenos. Los antecedentes de cirugías pélvica o de tracto urinario previas deben documentarse, y los pacientes deben ser indagados en cuanto a su historial de viajes y hábitos de trabajo o de caminatas por períodos extensos de tiempo. Los síntomas genitourinarios basales entre los episodios de infección pueden ser importantes, incluyendo el número de micciones diarias, sensación de urgencia urinaria, dificultad de vaciamiento, sensación de vaciamiento incompleto, presión o sensación de peso en región pélvica, sensación de masa vaginal, disuria, dispareunia, así como la ubicación, el carácter y la severidad de cualquier dolor o malestar pélvico o genitourinario. Los antecedentes de IVU incluyen la frecuencia, el uso de antibióticos y la documentación de cultivos positivos, así como el tipo de microorganismo aislado. Los factores de riesgo para IVU complicada, como se discutió previamente, también deben ser considerados.

La historia clínica debería incluir los síntomas que el paciente considere como indicativos de IVU, la relación entre episodios agudos con desencadenantes infecciosos (i.e. actividad sexual), los antibióticos utilizados en cada episodio, respuesta al tratamiento en cada episodio, así como los resultados de estudios diagnósticos previos. También es importante reconocer la relación de las infecciones con cambios hormonales (i.e., menstruación, menopausia, hormonas exógenas). Así como el uso concomitante de medicación o comportamientos que pueden alterar la susceptibilidad a infecciones, incluyendo el tratamiento antibiótico, medicación inmunosupresora y tópica como los espermicidas.

Debe realizarse un examen que incluya exploración abdominal y pélvica en búsqueda de anomalías estructurales o funcionales. El soporte pélvico para la vejiga, uretra, vagina y recto debe documentarse, especificando el compartimiento y el grado de cualquier prolapso clínicamente significativo. La vejiga y la uretra deben palparse directamente en búsqueda de signos de uretritis, divertículo uretral, quiste de la glándula de Skene, u otros quistes vulvares o vaginales, y debe realizarse un examen enfocado a documentar cualquier otra infección o condición inflamatoria, como vaginitis, dermatitis vulvar y atrofia vaginal (síndrome genitourinario de la menopausia). La musculatura del piso pélvico debe examinarse: tono, dolor y puntos dolorosos.^{lix} Un examen neurológico enfocado a descartar defectos neurológicos también puede considerarse. La evaluación del vaciamiento incompleto vesical para descartar retención urinaria podría considerarse en todos los pacientes pero debe realizarse en aquellos en lo que se sospecha de vaciamiento incompleto como aquellos con prolapso significativo de la pared vaginal anterior, la enfermedad neurológica subyacente, diabetes o una sensación subjetiva de vaciado incompleto.

2. Para diagnosticar una IVUr, los médicos deben documentar urocultivos positivos asociados con episodios sintomáticos previos. (Principio Clínico).

Aunque hay definiciones múltiples de IVUr, esta guía se enfoca en la confirmación de la patología subyacente por microbiología, definiendo así la IVUr como la ocurrencia de al menos dos episodios de cistitis aguda no complicada en un periodo de 6 meses, o 3 episodios en el período de un año en el cual se evidencie resolución de síntomas entre los eventos confirmados por cultivo. La confirmación por microbiología en el momento de la aparición de signos y síntomas agudos asociados a la vía urinaria, los cuales incluyen disuria, frecuencia y urgencia miccional, o aumento de la incontinencia con o sin hematuria franca, es un componente crítico para establecer el diagnóstico de IVUr. La documentación continua de cultivos durante los periodos sintomáticos antes del inicio de la terapia antimicrobiana ayuda a establecer una línea de base sobre la cual se pueden evaluar intervenciones y así determinar el camino adecuado dentro del algoritmo de tratamiento, de igual forma permite realizar ajustes en el tratamiento basados en la sensibilidad de las bacterias. Un estudio de cohortes con emparejado por propensión (n=48,283) reportó que en mujeres con IVUr, el hecho de obtener un urocultivo se asociaba con un riesgo reducido de hospitalización >50% de las veces (OR 0.79, 95% CI 0.67 a 0.93) así como de recibir antibióticos intravenosos (OR 0.91, 95% CI 0.86 to 0.97). Sin embargo, los cultivos también se asociaron con un mayor número de consultas (OR 1.06, 95% CI 1.03 a 1.10) y diagnósticos de pielonefritis (OR 1.14, 95% CI 1.02 a 1.27).⁴⁹ Como se discutió previamente, el hecho de determinar en qué momento un cultivo representa una bacteriuria significativa debe considerar la presentación clínica del paciente, el método de recolección, así como otros factores sugestivos como la piuria. De igual manera, un umbral de 10^5 UFC/mL para crecimiento bacteriano en micción espontánea puede también ayudar a distinguir bacteriuria propia de la vejiga de la contaminación en mujeres asintomáticas, pre menopáusicas, pero un umbral menor de 10^2 UFC/mL puede ser apropiado en pacientes sintomáticos.

Los trastornos como la cistitis intersticial o el síndrome de vejiga dolorosa, vejiga hiperactiva síndrome genitourinario de la menopausia, urolitiasis, vaginitis infecciosa bacteriana o micótica, dermatitis vulvar, vestibulitis vulvar no infecciosa, vulvodinia, disfunción muscular hipertónica del piso pélvico, y problemas menos comunes como el carcinoma *in situ* de la vejiga tienen síntomas que se pueden confundir con la cistitis bacteriana aguda. Además, estas condiciones pueden coexistir con episodios de cistitis, aislada o recurrente. La ausencia de correlación entre los datos microbiológicos y sintomáticos debería sugerir la posibilidad de alternativas diagnósticas o comorbilidades, como puede ocurrir en mujeres con hematuria franca. Muchas mujeres sin confirmación microbiológica pueden ser tratadas inadecuadamente por IVU cuando deberían ser evaluadas en busca de cáncer de vejiga.

Además, los pacientes con antecedentes extensos de episodios de cistitis sintomáticos y demostrados por cultivo que ocurren con una frecuencia menor a la que se especifica en la definición de este documento (dos episodios en 6 meses o 3 episodios en un año) también podrían ser incluidos bajo el espectro de la IVUr. Los pacientes que se presentan consistentemente con una a dos infecciones sintomáticas al año por varios años probablemente se beneficien de una estrategia de tratamiento más proactiva, de forma similar a la que se indica aquí para pacientes con IVUr.

3. Los médicos deben repetir el uroanálisis cuando una primera muestra se encuentra contaminada, considerando el uso de sonda para obtener una muestra. (Principio Clínico)

Es importante establecer la asociación de los síntomas urinarios de aparición aguda con la evidencia microbiológica documentada de la infección. La contaminación de muestras de orina con bacterias de la piel y de la vagina pueden dar como resultado altas tasas de tratamiento subóptimo o innecesario, y los desenlaces clínicos de los pacientes se ven afectados y los costos en salud aumentan.^{lx} El potencial para la contaminación con recolección de orina por micción espontánea requiere una evaluación cuidadosa de la calidad de la muestra y las especies reportadas en el cultivo. Aunque la definición varía, la contaminación debería sospecharse cuando la muestra exhibe indicios de crecimiento de flora vaginal normal (i.e. lactobacillus), cultivos mixtos que contienen más de un organismo, o incluso bajas cantidades ($<10^3$ UFC/mL) de un organismo patógeno en un paciente asintomático.^{lxi-lxii} Inclusive, el uro análisis concomitante puede orientar la conducta; la presencia de células epiteliales o de moco en análisis microscópico de orina también puede sugerir contaminación.⁷⁷ El crecimiento de organismos considerados contaminantes (i.e., Lactobacilos, Streptococos Del Grupo B, Corynebacterium, y estafilococos coagulasa negativos no saprofíticos) generalmente no requieren tratamiento. Cuando hay un alto grado de sospecha de contaminación, los médicos pueden considerar obtener una muestra por catéter para una evaluación más profunda antes de comenzar el tratamiento.^{35, lxiii}

Aunque el aspirado supra púbico es el método más preciso para obtener muestras, no es práctico en la mayoría de los casos, y la muestra de orina por micción espontánea típicamente tiene una calidad suficiente para el análisis;^{lxiv-lxv} sin embargo se debe tener cuidado para evitar la contaminación. La contaminación de muestras de orina varía considerablemente debido a varios factores asociados con su recolección y almacenamiento. En condiciones óptimas, una muestra de orina por micción espontánea puede exhibir tasas de contaminación menores al 1%, con especificidad y sensibilidad para IVU mayor de 98% y 95%,^{lxvi-lxvii} respectivamente. Una recolección almacenamiento y técnicas de procesamiento deficientes, por otro lado, pueden mostrar tasas de contaminación de 30-40%.^{81, lxviii}

La mayor contribución a esta variabilidad es el resultado del procesamiento después de la recolección de la muestra, sobre todo en cuanto a su almacenamiento.^{88, lxix} Debido a que la orina puede ser fácilmente contaminada con flora comensal, incluso un número bajo de bacterias contaminantes pueden proliferar si se almacenan a temperatura ambiente, llevando así a números aumentados de cultivos falsos positivos y resultados no interpretables. La IDSA y la Sociedad Americana de Microbiología (ASM por sus siglas en inglés) coinciden en que la orina no debería almacenarse a temperatura ambiente por más de 30 minutos para facilitar el diagnóstico oportuno de IVU por laboratorio.^{lxx-lxxi} Varios estudios observacionales describen aumentos significativos en conteos de colonias después del almacenamiento a temperatura ambiente por más de unas cuantas horas,^{lxxii-lxxiii} mientras que los cultivos diferidos con muestras de orina que se mantienen refrigeradas o preservadas en soluciones de transporte, tales como el ácido bórico u otras soluciones, han demostrado altos grados de correlación con los resultados al realizar un cultivo inmediato.^{95-lxxiv} Por lo que las muestras deberían ser transportadas al laboratorio en un medio de transporte de orina en tubos vacío o deben ser refrigeradas (2°C a 10°C) inmediatamente para reducir la proliferación bacteriana artificial. Además, el médico debe desalentar a los pacientes de traer muestras tomadas en su domicilio dado el alto riesgo de almacenamiento inadecuado y resultados erróneos.

Aunque no hay evidencia definitiva de que el lavado uretral mejora la calidad de la muestra o reduce contaminación,⁷⁶⁻⁷⁹ los laboratorios clínicos y la opinión de expertos sigue respaldando la preparación del meato uretral y el epitelio vaginal adyacente con una solución antiséptica o higiénica antes de la recolección de la muestra.⁹² También se debe tener cuidado de evitar contacto del recipiente con la piel o el epitelio vaginal. La separación labial es altamente efectiva para reducir la contaminación, reduciendo las tasas de contaminación a la mitad si no se toma esta precaución.^{lxxv} El chorro inicial debería ser desechado, y la muestra subsecuente debe ser enviada al laboratorio para ser analizada.^{lxxvi} Las instrucciones verbales puede no ser suficiente para los pacientes, las instrucciones escritas podrían ser más efectivas para reducir tasas de contaminación en las muestras recolectadas.⁸⁸ Tales instrucciones incluso pueden colocarse en la pared del sanitario de la clínica.

La microbiota vaginal y de la piel en mujeres asintomáticas puede contener especies bacterianas que se consideran patógenas, incluyendo *S. aureus*, *S. viridans*, Enterococos, estreptococos del Grupo B, especies B Neisseriae tolerantes a bajas temperaturas, y miembros de la familia Enterobacteriaceae, incluyendo *E. coli*.⁸¹ es importante notar que varias condiciones pueden presentarse con disuria no relacionada con cistitis aguda, tales como la vaginitis atrófica, y también se asocian con aumentos en la población de bacterias vaginales y/u otras alteraciones de la microbiota vaginal que aumenta la probabilidad de un urocultivo mal diagnosticado como una IVU. En estas circunstancias y en pacientes que pueden presentar dificultades recolectando una muestra de orina de buena calidad (i.e. obesidad mórbida o pacientes en sillas de ruedas), es razonable

considerar una toma de muestra directa por medio de un cateterismo intermitente después de una preparación estéril de la uretra para reducir la contaminación de la muestra.⁹²

La falta de reglas definidas para distinguir una contaminación de un urocultivo positivo clínicamente significativo resalta la importancia del criterio clínico para la interpretación de los resultados de un cultivo de orina. El diagnóstico de un episodio de cistitis en pacientes con o sin antecedentes de IVUr debería basarse en la combinación de una valoración clínica minuciosa y un examen del laboratorio, teniendo cuidado con la calidad de la muestra, la identidad y cantidad del patógeno y las posibles alteraciones microbianas

4. La cistoscopia y las imágenes del tracto urinario superior no deben realizarse de forma rutinaria en el paciente que se presenta con IVUr por primera vez. (Opinión de expertos)

La cistoscopia y las imágenes del tracto urinario superior no son necesarios en pacientes con IVUr no complicada debido a la baja frecuencia de anomalías anatómicas. Sin embargo, si un paciente no responde adecuadamente al tratamiento de IVU no complicada (i.e. mala respuesta microbiológica o sintomática al tratamiento inicial o recurrencia rápida de la infección, especialmente por el mismo organismo), debería considerarse que el paciente tiene una IVU complicada, por lo tanto, requiere una evaluación más profunda de la vía urinaria por cistoscopias e imágenes. La cistoscopia puede ser de utilidad en la evaluación de IVU complicada si se sospechan anomalías anatómicas o estructurales (i.e., divertículos vesicales, orificios uretrales ectópicos, duplicación ureteral, presencia de cuerpos extraños). En pacientes con cirugías pélvicas previas, la cistoscopia puede ser útil para descartar anomalías anatómicas de la cirugía previa, incluyendo estrechez uretral u obstrucción, presencia de cuerpo extraño como una malla, cálculos en la vejiga, fistula o divertículo uretral/vesical.

En un estudio de cohorte de 163 mujeres con imágenes abdominales/pélvicas, la cistoscopia identificó solo 9 casos con hallazgos clínicos de importancia. De esos, solo 5 casos fueron identificados solo con cistoscopia mientras otras modalidades de imagen no los detectaron.^{lxxvii} Adicionalmente un metaanálisis que revisó la utilidad de la cistoscopia, métodos de imagen y urodinamia concluyó que la cistoscopia no se justifica, y que los métodos de imagen probablemente no aportan información de valor en ausencia de síntomas de enfermedad de vida superior u otros problemas ginecológicos en mujeres con IVUr.^{lxxviii} En pacientes con hematuria franca, en presencia de un cultivo de orina positivo y en ausencia de factores de riesgo para malignidad urotelial (i.e., Edad menor de 40, no fumador, sin riesgo ambiental), la cistoscopia no es necesaria. Si existen factores de riesgo, debería hacerse la cistoscopia. Además, una evaluación más profunda en búsqueda de cáncer de vejiga debería realizarse en el contexto hematuria franca sin infección demostrada.

Las imágenes de la vía urinaria superior no son necesarias como rutina en la evaluación de una IVUr no complicada, debido al bajo número exámenes positivos. En un estudio prospectivo observacional, la tasa de diagnóstico de la urografía intravenosa (UIV) con respecto a la fuente de la referencia y las características presentes, 91.7% de los pacientes con IVUr tuvieron una UIV normal.^{lxxix} Además, Fair et al. reportó que solamente 5.5% de las UIVs revelaron hallazgos positivos en una población de 164 pacientes femeninos con antecedentes de IVUr; sin embargo, ninguno de los hallazgos afectó el manejo.^{lxxx} se observan mayores tasas de diagnóstico en pacientes de “alto riesgo”, como aquellos que presentan hematuria franca, hematuria microscópica persistente entre infecciones, pielonefritis, u otros eventos de presentación atípica.^{lxxxi} Para todo paciente con sospecha de pielonefritis o antecedente de hematuria o cálculos renales se recomienda un estudio de vía urinaria superior.

1. los clínicos deberían solicitar uro análisis, urocultivo antibiograma para cada episodio sintomático de cistitis aguda Antes de iniciar tratamiento en pacientes con IVUrs. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

En mujeres con antecedente de IVUr con síntomas consistentes con infección urinaria, El panel revisó la literatura relacionada con la toma de urocultivo o uroanálisis versus no tomar exámenes de orina para dictar las decisiones de tratamiento. a pesar de que no se identificaron estudios específicamente diseñados para los efectos directos de obtener puro análisis urocultivo con antibiograma antes de iniciar tratamiento, el panel determinó que cada episodio debería ser evaluado clínicamente como un evento singular. Como queda descrito, el uro análisis puede determinar la presencia de células epiteliales, sugiriendo contaminación.⁷⁷ Esta información en un puro análisis puede indicar que la toma de una muestra por sonda es una opción

razonable para evaluar adecuadamente los resultados del cultivo;⁹² sin embargo, análisis aporta poco valor a la certeza diagnóstica.²²

Un estudio de cohorte de propensión ajustada que incluyó 48,283 mujeres con IVU no complicada fue identificado. De estas mujeres, 61% tenían por lo menos un cultivo de orina, 6.9% tenían exámenes de imagen, y 2.8% tenían cistoscopia. El estudio encontró que un cultivo de orina se asoció con menos episodios de hospitalización por IVU y menores tasas de uso de antibióticos intravenosos en comparación con aquellos que no tenía el urocultivo en >50% de las veces, pero con mayores tasas de consultas relacionadas con IVU un riesgo ligeramente aumentado de tener un diagnóstico de pielonefritis.⁴⁹ otro estudio indica que la toma de un cultivo no mostró diferencia en cuanto a la probabilidad de una cita de seguimiento después de 2 semanas para síntomas continuos de IVU (OR ajustado 1.11, 95% CI 0.65 a 1.90).^{lxxxiii} Sin embargo, estos hallazgos no explican la rápida evolución del entorno en cuanto a patrones de resistencia antibiótica y las expectativas de la vigilancia antibiótica. el panel reconoce que, en pacientes seleccionados con IVUr y con síntomas de recurrencia, el conservador tratamiento presuntivo con antibióticos puede iniciarse antes de que se obtengan resultados del cultivo basado en el perfil de especies, susceptibilidades y antibiograma local. Para pacientes confiables, el panel recomienda un proceso compartido de toma de decisiones en cuanto a la depuración del tratamiento antes de obtener resultados del cultivo. Dado que la progresión de la cistitis aguda a pielonefritis es poco común, el inicio del tratamiento no antibiótico como los analgésicos urinarios mientras se esperan resultados del cultivo puede ser una opción razonable en circunstancias adecuadas cuando se considera que la salud del paciente no se verá comprometida. El panel no apoya el uso de tiras en el punto de cuidado o domiciliario para diagnosticar IVUr u orientar las decisiones del tratamiento una mala sensibilidad y especificidad de estos métodos.

En pacientes que acuden para manejo de IVUr sin información microbiológica alguna en cuanto a presuntos episodios previos de cistitis aguda, es razonable asumir que se trata de una IVUr si su historia clínica es consistente con este diagnóstico (i.e., disuria de inicio agudo, aumento de frecuencia y urgencia urinaria con resolución después de un tratamiento antimicrobiano) e instaurar tratamiento adecuado. Sin embargo, deberían hacer todos los esfuerzos para obtener datos microbiológicos y confirmar el diagnóstico, seguir la respuesta clínica al manejo y permitir modificaciones del plan de tratamiento según sea necesario.

2. Los clínicos pueden ofrecer al paciente tratamiento auto iniciado (comenzar tratamiento de forma autónoma) para seleccionar a los pacientes de IVUr con episodios agudos mientras esperan resultados de urocultivo. (recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado C)

En circunstancias especiales, la toma de decisiones compartida con pacientes informados, el inicio de un tratamiento antibiótico corto a discreción del paciente (auto iniciado) puede ofrecerse para episodios sintomáticos agudos en pacientes con diagnóstico de IVUr. (Tabla 3) 2 estudios fueron identificados en el análisis de literatura que comparó la modalidad intermitente versus dosis diarias en el tratamiento auto iniciado.^{lxxxiii, lxxxiv} Estos 2 estudios con riesgo de sesgo medio no encontraron diferencia entre la modalidad intermitente y las dosis diarias en cuanto al riesgo de ≥ 1 IVU en un período de 12 meses (2 estudios, RR 1.15, 95% CI 0.88 a 1.50, $I^2=0\%$). Uno de los estudios enfocados en terapia auto iniciada en el contexto de profilaxis posterior a exposición a diferentes condiciones predisponentes de IVU (i.e., actividad sexual, viajes, jornadas extensas de trabajo o caminata, diarrea o estreñimiento) encontró que una dosis única de antibióticos no fue diferente a un curso diario de antibióticos (RR 1.15, 95% CI 0.87 a 1.51).¹⁰⁸ Los antibióticos iniciales y subsecuentes variaron (nitrofurantoina, TMP-SMX, norfloxacin, ciprofloxacina, amoxicilina, cefaclor, cefuroxime); La selección de antibióticos se basó en las pruebas de susceptibilidad y el uso previo. Un estudio cruzado de riesgo de sesgo medio (n=38) reportó que el TMP-SMX autoadministrado para tratamiento de síntomas agudos se asoció con un riesgo aumentado de ≥ 1 IVU versus TMP-SMX profiláctico diario (68% versus 6.1%, RR 11.16, 95% CI 2.86 a 43.63).^{lxxxv} la dosificación intermitente también se asoció con una frecuencia aumentada de IVU (2.2 versus 0.2 Episodios confirmados por Microbiología por paciente al año, $p < 0.001$). La mayoría de los episodios de IVU en mujeres con dosis intermitentes se resolvieron con una dosis única de TMP-SMX, y el resto respondió a cursos antibióticos de 10 a 20 días de duración. No hubo diferencia en cuanto al riesgo de ningún evento adverso (8.8% versus 15.2%, RR 0.58, 95% CI 0.15 a 2.24).

A pesar de que el concepto original de la terapia auto iniciada permite a las mujeres tratar sus episodios de IVU sin la toma de un cultivo, en vista de los objetivos más recientes de reducir la sobre utilización de antibióticos y el desarrollo de resistencia antibacteriana, el panel recomienda obtener datos de urocultivo para las recurrencias sintomáticas siempre que sea posible.

Sin embargo, el panel reconoce que en ciertas situaciones la toma de un cultivo de orina no será posible y la terapia empírica puede ser permitido en circunstancias especiales, si el clínico considera que estos pacientes son confiables en cuanto a su comunicación y autoevaluación de los síntomas. Los pacientes también deben comprender la necesidad de limitar los cursos de antibióticos frecuentes o extensos. Las terapias auto iniciadas deberían seguir la indicación de antibióticos que serían prescritos para síntomas agudos (Tabla 3), tomando en cuenta los cultivos anteriores del paciente y la susceptibilidad correspondiente, así como los antibiogramas locales. Los antibiogramas proveen información crítica en cuanto a la elección de antibiótico como especialmente cuando se escogen antibióticos empíricos mientras se esperan resultados de urocultivo y susceptibilidad. La documentación por parte del clínico en cuanto a la frecuencia de estos tratamientos auto iniciados y la resolución de síntomas orientar a la estrategia individualizada para el tratamiento y determinará la necesidad de cambiar el curso.

Bacteriuria Asintomática

3. Los clínicos deberían omitir la vigilancia por medio de uro análisis, incluyendo urocultivos, en pacientes asintomáticos con IVUr. (recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado C)

En ausencia de síntomas, la bacteriuria de cualquier magnitud se considera “ASB.” Aunque que las mujeres embarazadas y los pacientes que deben recibir procedimientos invasivos de La vía urinaria sí se benefician del tratamiento, existe evidencia sustancial que indica que otras poblaciones, incluyendo mujeres con diabetes mellitus y los residentes de centros que cuidado no requieren ni se benefician te evaluaciones o tratamiento antibiótico adicionales.

En mujeres con IVUr, no hay evidencia de que la identificación de ASB entre episodios de IVU aporta información pronostica de utilidad. Los estudios prospectivos observacionales no han encontrado diferencia alguna en tasas de hipertensión, enfermedad renal crónica, disfunción renal, imagen renal anormal, o mortalidad en mujeres con o sin bacteriuria.⁹⁰ Además, hay evidencia que sugiere una falta de efectividad del tratamiento para la ASB, la cual sirve como evidencia indirecta de que la identificación de la ASB en exámenes de vigilancia no mejora los resultados clínicos a no ser que exista una alternativa efectiva de tratamiento.⁴⁰

4. Los clínicos no deberían tratar la ASB en pacientes. (recomendación robusta; nivel de evidencia: Grado B)

La evaluación y el tratamiento de las IVUrs debería realizarse solamente en presencia de síntomas de cistitis aguda. En mujeres con IVUrs, no hay evidencia de que el tratamiento de la ASB mejore los desenlaces clínicos, y hay evidencia claro que estas prácticas pueden causar daño (i.e., efectos secundarios de antibióticos, infecciones oportunistas [i.e., *C. difficile*], resistencia a antibióticos). Un estudio aleatorizado en mujeres (n=673, mediana de 40 años de edad) con antecedentes de IVUr y ASB observó que el tratamiento antibiótico (versus no antibiótico) se asoció con un riesgo aumentado de recurrencia de síntomas (47% versus 13%, RR 3.17, 95% 2.55 a 3.90) y desarrollo de organismos resistentes a antibióticos.⁴⁰ Estos hallazgos sugieren que la ASB De hecho puede prevenir el desarrollo de IVU sintomáticas. además, una revisión sistemática reciente concluyó que el tratamiento antimicrobiano de la ASB no parece mejorar los desenlaces microbiológicos, la morbilidad o la mortalidad.^{lxxxvi} la evidencia actual también indica que el tamizaje/tratamiento de ASB no reduce las tasas de IVU, morbilidad o mortalidad en pacientes de “alto riesgo” (adultos mayores, inmunosupresión, pacientes de trasplante renal, diabéticos).^{90, lxxxvii} Las únicas indicaciones claramente reconocidas para el tamizaje/tratamiento de la ASB son 1) embarazo, y 2) pacientes que someten a cirugía urológica selectiva.^{90, lxxxviii}

ASB y cálculos de estruvita

Ciertas bacterias (comúnmente *P. mirabilis*) producen ureasa y se asocian con el desarrollo de cálculos sépticos (estruvita) en el tracto urinario. Cuando dichos cálculos están presentes, se requiere una remoción completa de los mismos para erradicar la IVU asociada. Sin embargo, no hay evidencia clara de que la identificación y tratamiento de la ASB causada por organismos productores de ureasa previene la formación de cálculos de estruvita. Incluso, esta práctica expone a los pacientes a los riesgos asociados con la terapia antibiótica recurrente. Por estas razones, el panel no recomienda el tratamiento de bacterias productoras de ureasa como una conducta de rutina (incluyendo *P. mirabilis*) en ausencia de síntomas de IVU o cálculos urinarios documentados. Sin embargo, en ciertos pacientes con cálculos de estruvita recurrentes, pueden estar indicados si otras medidas no han sido capaces de prevenir la formación de cálculos. Esta es un área en la que se requiere más investigación.

Tratamiento antibiótico

5. Los clínicos deberían utilizar terapia de primera línea (i.e., nitrofurantoina, TMP-SMX, fosfomicina) Dependiendo del antibiograma local para el tratamiento de IVUs sintomáticas en mujeres. (recomendación robusta; nivel de evidencia: Grado B)

Existen datos antiguos y limitados de una revisión de Cochrane con estudios publicados desde 1977 a 2003 que comparten antibióticos para IVU no complicada. Esta revisión sistemática incluyó 21 RCTs (N=6,016) de un antibiótico contra otro para tratamiento de IVU no es complicada.^{lxxxix} La revisión sistemática no encontró diferencias entre las fluoroquinolonas, β -lactámicos (i.e., penicilinas y sus derivados, cefalosporinas), o nitrofurantoina versus TMP-SMX en cuanto a la probabilidad de resolución sintomática o bacteriológica a corto plazo (dentro de 2 semanas de tratamiento) o largo plazo (hasta 8 semanas); los estimados de riesgo relativo fueron cercanos a 1.0 para todas las comparaciones y desenlaces. Los resultados fueron similares cuando los estudios en fluoroquinolonas o β -lactámicos fueron estratificados según la duración del tratamiento, 3 ó 7 hasta 10 días o cuando los estudios en fluoroquinolonas se estratificaron según la medicación específica (ciprofloxacina, ofloxacina, o norfloxacina). Las fluoroquinolonas (2 estudios, acumulado de RR 0.08, 95% CI 0.01 a 0.43; $I^2=0\%$) Y nitrofurantoina (3 estudios, acumulado de RR 0.17, 95% CI 0.04 a 0.76; $I^2=0\%$) socio cada uno con una menor probabilidad de sarpullido que el TMP-SMX. no hubo diferencia en cuanto a la interrupción debido a eventos adversos, a pesar de que los estimados fueron imprecisos y favorecían el uso de fluoroquinolonas (3 estudios, RR 0.37, 95% CI 0.12 a 1.14; $I^2=39\%$) y nitrofurantoina (3 estudios, acumulado de RR 0.69, 95% CI 0.34 a 1.41; $I^2=0\%$). no hubo diferencia entre las fluoroquinolonas o nitrofurantoina con respecto al riesgo de resistencia u otros eventos adversos (i.e., pielonefritis, diarrea), aunque algunos estimados fueron imprecisos y no todos los daños fueron reportados para todas las comparaciones. No hubo diferencia entre los β -lactámicos y el TMP-SMX tazas de sarpullido u otros daños.

La revisión sistemática tampoco observó diferencias entre la nitrofurantoina o fluoroquinolonas versus β -lactámicos a corto o largo plazo en cuánto a la resolución bacteriológica o de síntomas.¹¹³ Las fluoroquinolonas se asociaron con un riesgo reducido de sarpullido comparado con los β -lactámicos (2 estudios, RR 0.10, 95% CI 0.02 a 0.56; $I^2=0\%$); no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las fluoroquinolonas o la nitrofurantoina versus β -lactámicos en cuanto a la probabilidad a corto o largo plazo de resolución sintomática o bacteriológica, aunque algunos estimados fueron imprecisos. Los datos sobre el riesgo de resistencia fueron escasos e imprecisos.

Una revisión sistemática que va luego la efectividad comparativa de antibióticos diferentes para IVUs no complicadas^{xc} incluyó 12 RCTs (N=5,514), de los cuales 11 fueron publicados entre 2002 y 2009. Los antibióticos evaluados en los estudios revisados fueron amoxicilina-clavulanato, gatifloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina, TMP-SMX, nitrofurantoina, fosfomicina, y pivmecillinam. Un metaanálisis realizado en redes reportó sus resultados utilizando ciprofloxacina como tratamiento de referencia. Dicho meta análisis encontró que la amoxicilina-clavulanato fue inferior al ciprofloxacino en cuanto a la probabilidad a corto plazo (5 días a 2 semanas) de resolución clínica (OR 0.07, 95% CI 0.02 a 0.24), a largo plazo (29 a 49 días) de resolución clínica (OR 0.31, 95% CI 0.19 a 0.53), y a corto plazo de resolución bacteriológica (OR 0.17, 95% CI 0.08 a 0.35). Sin embargo, hubo un solo estudio en amoxicilina-clavulanato. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre otros antibióticos versus placebo en cuanto a la probabilidad a corto o largo plazo de resolución clínica o bacteriológica. En un estudio autorizado en mujeres con IVU no complicada, la nitrofurantoina por 5 días comparada con una dosis única de fosfomicina dio como resultado una probabilidad significativamente mayor de resolución clínica y microbiológica cuatro semanas después de la terapia.^{xci}

La gatifloxacina, la cual no está actualmente disponible en los Estados Unidos o Canadá al momento de esta publicación, generalmente se desempeña igual que la ciprofloxacina, mientras que otros antibióticos tienden a ser inferiores. Por lo tanto, la revisión concluyó que la ciprofloxacina y la gatifloxacina parecen ser los tratamientos más efectivos para IVU, y la amoxicilina-clavulanato el menos efectivo. Sin embargo, todos los análisis se basaron en números pequeños de estudios; ningún antibiótico por fuera de la ciprofloxacina fue evaluado en más de 3 estudios. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre otros antibióticos versus ciprofloxacina en cuanto al riesgo de eventos adversos, a pesar de que los estimados fueron imprecisos. Además del número pequeño de estudios disponibles para cada comparación dentro de la red, existen otras falencias en este análisis que incluyen la ausencia de reportes directos e indirectos separados de los estimados, la consistencia entre los estimados directos e indirectos y la incertidumbre en cuanto a la clasificación de tratamientos.^{xcii}

Esta revisión sistemática resalta un concepto clave discutido en las guías IDSA 2011 para tratamiento de IVU aguda no complicada. Específicamente hablando, si las terapias antimicrobianas para IVU son comparadas en base a su eficacia para lograr resolución clínica y/o bacteriológica, hay relativamente poco que permita distinguir entre un agente y otro. Sin embargo, las guías IDSA introdujeron los conceptos de prevalencia de resistencia *in vitro* y efectos adversos psicológicos de la terapia antimicrobiana o daño colateral como consideraciones claves para la selección de tratamientos para IVU.⁹¹ Los 3 agentes de primera línea disponibles en los Estados Unidos (i.e., nitrofurantoína, TMP-SMX, fosfomicina) son efectivos para el tratamiento de IVU pero son menos proclives a producir daño colateral que los agentes de segunda línea.⁹¹ El TMP-SMX no se recomienda para uso empírico en áreas en las que la tasa de resistencia local excede el 20%.⁹¹ La Tabla 3 muestra agentes de primera línea recomendados por las guías IDSA. Las terapias de segunda línea o alternativas incluyen agentes β-lactámicos o fluoroquinolonas y generalmente se escoge debido a los patrones de resistencia y/o consideraciones sobre la alergia. Con la excepción de la fosfomicina, los antibióticos de dosis única no deberían ser utilizados en el tratamiento de pacientes con IVUr.⁹¹ como queda dicho, las fluoroquinolonas tienen perfiles de efectos adversos potenciales, incluyendo la prolongación del QTc, ruptura de tendones y aumentó de riesgo de ruptura aórtica, llevando a una advertencia de “caja negra” por parte de la FDA en años recientes.^{xciii}

TABLA 3: terapia de primera línea para el tratamiento de IVU sintomática no complicado			
Efectos del tratamiento	Nitrofurantoína (monohidrato/macrocristales)	TMP-SMX	Fosfomicina
Tasa de curación	88-93%	90-100%	83-91%
Espectro antimicrobiano	estrecho: <i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	Uropatógenos típicos	Cubre VRE, ESBL GNRs
Daño colateral	No	Mínimo	No
Resistencia	Baja, estable X 50y	En aumento	Actualmente baja
Dosis & duración	100 mg BID X 5d	DS BID X 3d	3 g dosis única

10. Los clínicos deberían tratar a los pacientes con IVUr con episodios agudos de cistitis con el curso antibiótico más corto razonable, generalmente no mayor a 7 días. (recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)

Existe poca evidencia de alta calidad actualizada sobre estudios comparativos entre las duraciones de las terapias antibióticas para lograr una resolución completa de síntomas de IVU. Generalmente, todos los antibióticos tienen riesgos; y por ello se debe realizar vigilancia para equilibrar la resolución de síntomas con la reducción de riesgo de recurrencia.

Existen 2 revisiones sistemáticas que han comparado cursos de antibióticos cortos con cursos largos para IVU.^{xciv-xcv} los antibióticos de dosis única se asociaron con un aumento en el riesgo a corto plazo (<2 semanas después del tratamiento) de persistencia bacteriológica versus cursos cortos (3 a 6 días; 5 estudios, RR 2.01, 95% CI 1.05 a 3.84, I²=36%) o cursos largos (7

a 14 días; 6 estudios, RR 1.93, 95% CI 1.01 a 3.70, $I^2=31\%$) de terapia antibiótica. no se observaron diferencias en riesgo a largo plazo (>2 semanas) persistencia bacteriológica, persistencia de síntomas a corto plazo, riesgo de reinfección, cualquier evento adverso o interrupción debida a eventos adversos.

Los cursos de antibióticos de 3 días, independientemente de la clase, se asociaron con un riesgo a largo plazo aumentado (4 a 10 semanas desde final del tratamiento) de falla bacteriológica (18 estudios, RR 1.31, 95% CI 1.08 a 1.60, $I^2=30\%$) versus las terapias más prolongadas (5 a 10 días), pero no hubo diferencias en el riesgo a corto plazo (2 a 15 días desde el final del tratamiento) de falla bacteriológica (31 estudios, RR 1.19, 95% CI 0.98 a 1.44, $I^2=0\%$) o falla bacteriológica a corto o largo plazo (24 estudios, RR 1.06, 95% CI 0.88 to 1.28, $I^2=15\%$ y 10 estudios, RR 1.09, 95% CI 0.94 a 1.27, respectivamente). La terapia de curso corto (3 días) se asoció con riesgo aumentado de falla bacteriológica a corto y largo plazo (18 estudios, RR 1.37, 95% CI 1.07 a 1.74, $I^2=0\%$ y RR 1.43, 95% CI 1.19 a 1.73, $I^2=0\%$, respectivamente), pero los efectos sobre la falla bacteriológica a corto o largo plazo no fueron estadísticamente significativos. a un curso antibiótico de 3 días se asoció con un riesgo reducido de efectos adversos (29 estudios, RR 0.83, 95% CI 0.74 a 0.93, $I^2=14\%$), interrupción debida a eventos adversos (24 estudios, RR 0.28 a a 0.91, $I^2=42\%$), y efectos adversos gastrointestinales (24 estudios, RR 0.81, 95% CI 0.67 a 0.97, $I^2=11\%$) comparados con terapia de mayor duración. Como tal, los clínicos deberían tratar a los pacientes con IVUr con el curso antibiótico más corto razonable, generalmente no más allá de 7 días.

11. En pacientes con IVUrs con episodios de cistitis aguda asociados con puro cultivos resistentes antibióticos orales coma los clínicos pueden tratar con antibióticos parenterales dirigidos por el cultivo para un curso tan corto como sea razonable, generalmente no más de 7 días. (Opinión de Expertos)

Muchas de estas infecciones o sea causadas por organismos productores de ESBLs. Generalmente, estos organismos son susceptibles sólo a carbapenémicos. Sin embargo, antes de considerar que estas infecciones requieren antibióticos intravenosos, los clínicos deberían solicitar una prueba de susceptibilidad a fosfomicina, pues muchos uropatógenos multi droga resistentes, incluidos las bacterias productoras de ESBL retienen susceptibilidad las 2 oficinas o nitrofurantoína. Una consulta con un especialista de enfermedades infecciosas puede ser adecuada para orientar el manejo de dichas infecciones.

Profilaxis antibiótica

12. siguiendo la discusión de los riesgos, beneficios y alternativas como los clínicos pueden prescribir profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de IVU a futuro en mujeres de todas las edades previamente diagnosticadas con IVU. (recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)

Para el tratamiento basado en evidencia de la IVUr, existe una cantidad considerable de evidencia que respalda la profilaxis antibiótica. La revisión sistemática para esta guía identificó 28 estudios evaluando antibióticos para la prevención de IVUr.^{107, 108,xcvi-xcvii} la mayoría fueron clasificados como estudios de riesgo de sesgo medio a alto, predominantemente debido a ausencia de reporte de factores utilizados en la evaluación del sesgo (i.e., aleatorización incierta, ocultamiento de asignación o métodos ciego; atrición alta o incierta; ausencia de reporte de análisis por intención a tratar). Los tamaños de muestra variaron de 26 a 308 (total N=2,758). Diez estudios demostraron resultados mejores al placebo,^{121, 131, 134, 135, 138,142-144, 146,147} y estos fueron consistentes entre todos los antibióticos. Diez estudios evaluaron la nitrofurantoína,^{121,125,126,128,129,133,137,139,141,146} cinco estudios evaluaron el TMP-SMX,^{122,123,140,146,147} cuatro estudios el TMP,^{126,127,136,145} un estudio la cefalexina,¹³¹ un estudio la fosfomicina^{130,137} y un estudio evaluó varios antibióticos en esquemas intermitentes versus diarios.¹⁰⁸ Además, algunos estudios más antiguos utilizaron antibióticos que ya no se usan de forma rutinaria en la práctica clínica (i.e., norfloxacin,^{128,138,139,142} perfloroxacin,¹³² prulifloroxacin,¹³⁰ cinoxacin,^{134,135,143-145} y cefaclor¹²⁶). La duración del tratamiento preventivo varió entre 6 y 12 meses. En ocho estudios la edad promedio de los sujetos fue de ≥ 50 años;^{108, 123, 130, 133, 136, 137, 141,146} En los otros estudios la edad promedio se encontraba entre los 30 y un poco más allá de los 40, de manera de manera que las mujeres peri y post menopáusicas han sido estudiadas en estos ensayos. El número de episodios de IVU en los 12 meses anteriores a la profilaxis variaron entre 2 y 7 en los estudios que reportaron estos datos.

Aunque los estudios revisados son relevantes para la prevención de IVU, Debe notarse que los estudios aleatorizados controlados más relevantes en cuanto a profilaxis antibiótica se publicaron antes de 1995. Incluso con una calidad aceptable

en estos estudios, los resultados pueden ser menos aplicables (i.e. la profilaxis puede ser menos efectiva) dado los cambios en los patrones de resistencia a antibióticos que han ocurrido a lo largo del tiempo. Como tal, los resultados deben ser interpretados según los patrones actuales de resistencia.

Antibióticos profilácticos asociados con probabilidad reducida de recurrencia de IVU comparados con placebo

Cuando se compara que el uso de antibióticos profilácticos con el placebo o tratamiento sin antibióticos, los antibióticos se asociaron con una probabilidad reducida de presentar ≥ 1 recurrencia de IVU comparado con placebo o tratamiento sin antibióticos (11 estudios, RR 0.26, 95% CI 0.18 to 0.37, $I^2=14\%$; ARD -46%, 95% CI -56% a -37%).^{121,131,133-135,138,142-144,146,147} Todos los estudios evaluaron esquemas de dosis diaria de antibióticos excepto por uno de ellos,¹⁴⁷ que evaluó la dosificación intermitente de TMP-SMX con la práctica sexual. Este estudio también observó que los antibióticos son más efectivos que el placebo para prevenir IVUr (RR 0.11, 95% CI 0.02 a 0.75). Todos los estudios compararon antibióticos versus placebo excepto por un estudio de nitrofurantoína versus tratamiento sin antibiótico y reportó efectos similares sobre el riesgo de IVUr (RR 0.34, 95% CI 0.22 a 0.51).¹³³

Con el uso de antibióticos hay un riesgo aumentado de eventos adversos, incluyendo efectos secundarios pulmonares y hepáticos. Los antibióticos se asociaron con un riesgo aumentado de cualquier evento adverso (6 estudios, RR 1.73, 95% CI 1.08 a 2.79, $I^2=0\%$; ARD 12%, 95% CI 1% a 22%)^{131,134,135,138,144,147} y de vaginitis (3 estudios, RR 3.01, 95% CI 1.27 a 7.15, $I^2=0\%$; ARD 18%, 95% CI 0.05 a 0.32).^{134,138,147} No hubo interacción entre el antibiótico utilizado y el riesgo de eventos adversos. no hubo diferencias en cuanto al riesgo la interrupción debido a eventos adversos (4 estudios, RR 2.76, 95% CI 0.64 a 11.84, $I^2=0\%$)^{131,134,138,143} o eventos adversos gastrointestinales específicamente (2 estudios, RR 2.52, 95% CI 0.28 a 22.87, $I^2=0\%$),^{138,147} Pero los datos fueron escasos y los estimados imprecisos.

En general, la profilaxis antibiótica redujo el número de recurrencias clínicas al compararse con el placebo en mujeres pre y post menopáusicas con IVUs. Los resultados de los estudios en antibióticos profilácticos demostraron consistentemente el efecto positivo de este tratamiento preventivo, a la vez que se reconocía el aumento en eventos adversos leves, moderados y severos asociados con el uso de antibióticos. El efecto de la profilaxis antibiótica se observó durante el tiempo de ingesta activa. Una vez que se interrumpió el tratamiento antibiótico como las IVUs recurrían e igualaban los desenlaces del grupo placebo.

Comparación de antibióticos profilácticos

De un total de 8 estudios de un antibiótico contra otro para prevención de IVUr,^{126,128-130,137,139,145,146} 6 evaluaron comparaciones de nitrofurantoína.^{126,128,129,137,139,146} la nitrofurantoína fue comparada contra fosfomicina (un estudio),¹³⁷ TMP (un estudio),¹²⁹ TMP-SMX (un estudio),¹⁴⁶ norfloxacina (2 estudios),^{128,139} and cefaclor (un estudio).¹²⁶

no hubo diferencia entre la nitrofurantoína y otros antibióticos en cuanto al riesgo de tener ≥ 1 episodios de IVU (6 estudios, RR 0.81, 95% CI 0.63 a 1.03, $I^2=0\%$). al estratificar según el antibiótico específico contra el cual se comparó a la nitrofurantoína, los hallazgos fueron también consistentes el hecho de que no hubo diferencia en el riesgo de recurrencia de IVU, sin diferencias con la fosfomicina, el TMP-SMX, la norfloxacina, y cefaclor (p para interacción de 0.79). sin embargo, la nitrofurantoína se asoció con un riesgo reducido de IVUr comparado con TMP en un estudio (RR 0.58, 95% CI 0.36 a 0.94; ARD -28%, 95% CI -50% a -5%).¹²⁹ un estudio de nitrofurantoína contra fosfomicina fue publicado en 2007 (RR para ≥ 1 IVU 0.87, 95% CI 0.44 a 1.71),¹³⁷ todos los otros estudios fueron publicados en 1995 o antes.

Aunque las quinolonas se han estudiado como profilácticos, el uso de fluoroquinolonas como la ciprofloxacina no se recomienda actualmente para profilaxis en la práctica clínica. En 2008, La FDA en los Estados Unidos publicó una advertencia de "caja negra" sobre el riesgo aumentado de tendinitis y ruptura de tendones asociados con la ciprofloxacina.^{xviii} Estos efectos secundarios severos asociados con el uso fluoroquinolonas, los cuales también incluyen prolongación del intervalo QT, convulsiones e infección por *C. difficile* generalmente no justifican los beneficios de su uso para IVU no complicada.

Hay poca evidencia sobre los beneficios del uso de rotación de antibióticos para profilaxis. En una población distinta de pacientes hospitalizados por infección se reportó que el cambio de estrategias^{xcix,c} que toma en cuenta la frecuencia de

mutaciones que confieren resistencia a antibióticos ha sido utilizado. Se utilizó terapia guiada por antibiograma, la cual puede servir potencialmente como una estrategia valiosa para combatir la resistencia. Sin embargo, no hay suficiente evidencia en la literatura publicada en la actualidad para llegar a conclusiones confiables en cuanto a la eficacia de la rotación de antibióticos como un método para controlar las tasas de resistencia a antibióticos.

Eventos adversos asociados con profilaxis antibiótica

No hubo diferencia en cuanto al riesgo de ningún evento adverso (4 estudios, RR 1.59, 95% CI 0.58 a 4.42, $I^2=89\%$), pero los estimados fueron inconsistentes^{128,129,139,146} y la nitrofurantoína se asoció con un riesgo aumentado de deserción del estudio comparado a otros antibióticos (norfloxacina, TMP, y TMP-SMX) (4 estudios, RR 2.42, 95% CI 1.14 a 5.13, $I^2=5\%$; ARD 7%, 95% CI 1% a 13%).^{126,128,129,139} Todos los estudios salvo uno¹³⁹ reportaron que la nitrofurantoína se asoció con un riesgo aumentado para cualquier evento adverso (estimados de RR variaron entre 2.00 y 2.40). no hubo diferencias entre los ticos en cuanto al riesgo de eventos adversos gastrointestinales (3 estudios, RR 1.78, 95% CI 0.57 a 5.50, $I^2=0\%$),^{128,137,146} o vaginitis (2 estudios, RR 0.45, 95% CI 0.13 a 1.54, $I^2=0\%$),^{128,146} pero los estimados fueron imprecisos. Otros efectos secundarios incluyeron candidiasis oral y vaginal, sarpullido y náusea.

Aunque la nitrofurantoína sigue siendo una opción de primera línea para el tratamiento de IVU aguda según las recomendaciones de la IDSA,⁹¹ y ha demostrado ser efectiva como profiláctico en prevención de IVU, todos los antibióticos tienen riesgos potenciales, incluida la nitrofurantoína. Estos riesgos deberían discutirse con los pacientes antes de la prescripción de profilaxis a corto, mediano o largo plazo. La Nitrofurantoína se prescribe comúnmente a mujeres de todas las edades y tiene riesgos raros, pero potencialmente severos de toxicidad pulmonar y hepática.^{ci-cii} La tasa de eventos adversos severos pulmonares o hepáticos se ha reportado alrededor de 0.001% y 0.0003%, respectivamente.^{ciii} Una revisión sistemática de 2015^{civ} no observó eventos de toxicidad pulmonar o hepática relacionados con nitrofurantoína en 4,807 pacientes de 27 estudios controlados. Una auditoría retrospectiva de 2018^{cv} de un centro médico académico urbano encontró que 0.7% de los pacientes tuvo posibles efectos adversos pulmonares o hepáticos, y 0.15% (5/3,400 pacientes) fueron altamente sospechosos de una reacción pulmonar o hepática severa. Estos pacientes fueron más proclives a tener la exposición prolongada a nitrofurantoína, resaltando la necesidad De prescribir medicaciones a largo plazo con cuidado evitar la nitrofurantoína en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

La nitrofurantoína en adultos mayores ha sido tema de controversia. La nitrofurantoína está listada como una medicación potencialmente inadecuada para adultos mayores según los criterios de AGS Beers,^{cv} con una recomendación robusta por parte del panel y con una calidad de evidencia clasificaba como baja. La actualización de Beers en 2015 ha sido modificada para recomendar que la nitrofurantoína no se utilice cuando el aclaramiento de club queratina se encuentra por debajo de 30mL/min. La justificación de evitar la nitrofurantoína incluye la toxicidad pulmonar, hepática y la neuropatía periférica, con énfasis en el uso a largo plazo sí otras alternativas se encuentran disponibles. La lesión pulmonar inducida por nitrofurantoína^{cvii-cviii} puede ocurrir en casos agudos, subagudos o crónicos, frecuentemente presentándose con tos seca y disnea.^{cix} El mecanismo subyacente de la toxicidad pulmonar se relaciona con los efectos directos de los metabolitos de la nitrofurantoína sobre el tejido pulmonar.^{cx} Las reacciones pulmonares agudas aparecen después de un tiempo promedio de 9 días desde el comienzo de la terapia con nitrofurantoína, mientras los síntomas de las reacciones pulmonares subagudas y crónicas se desarrollan entre uno y 6 meses de tratamiento, respectivamente.¹⁶² En un análisis de 1980 de 921 casos reportados por Holmberg et al.,¹⁵¹ 47% de los casos de enfermedad respiratoria crónica ocurrieron después de más de 12 meses de terapia con nitrofurantoína. La evaluación del riesgo, la toma conjunta de decisiones, y el monitoreo clínico es importante para evitar los eventos adversos potenciales asociados con la nitrofurantoína.

Los efectos adversos potenciales de los trastornos gastrointestinales y el sarpullido se asocian comúnmente con antibióticos, incluyendo el TMP, el TMP-SMX, la cefalexina, y fosfomicina.^{cxii} los trastornos gastrointestinales y las erupciones de la piel son las reacciones adversas más comunes asociadas con TMP y TMP-SMX.^{cxiii} El TMP-SMX se ha visto especialmente asociado con otros efectos adversos.^{cxiv} estos efectos adversos incluyen efectos neurológicos (i.e., meningitis aséptica, temblores, delirium, trastornos de la marcha), capacidad reducida de carga de oxígeno (e.g., metilhemoglobinemia, discrasia sanguínea), necrólisis epidérmica tóxica (i.e., hipersensibilidad a medicamentos, erupción fija por drogas), toxicidad reproductiva (i.e., malformaciones estructurales que incluyen las del tubo neural, ser pequeño para edad gestacional, hiperbilirrubinemia), interacciones con otros medicamentos (i.e., inhibición del sistema P450), hipoglicemia, hipercalcemia y nefrotoxicidad. La

administración prolongada de TMP-SMX parece ser segura, a pesar de que la vigilancia hematológica y de laboratorio podría estar indicada.

Consideración de la resistencia a antibióticos ay

En general, hay pocos reportes sobre resistencia antibiótica, y poca información específicamente sobre el impacto de la terapia antibiótica a largo plazo sobre la resistencia antibiótica existen datos sobre los efectos de la prescripción antibiótica sobre la resistencia antimicrobiana en pacientes individuales.^{cxv} Una revisión sistemática y meta-análisis de 2010 demostró que los individuos a quienes se prescribe antibióticos para una IVU desarrollan resistencia bacteriana a ese antibiótico. En 5 estudios sobre bacterias de la vía urinaria (14,348 participantes), el odds ratio acumulado para resistencia fue 2.5 (95% CI 2.1 a 2.9) antes de 2 meses dar tratamiento antibiótico y 1.33 (95% CI 1.2 a 1.5) en 12 meses. El efecto es más notorio en el mes que le sigue al tratamiento, pero puede persistir hasta 12 meses.¹⁷¹ La resistencia antibiótica se relaciona con los genotipos bacterianos dado que la resistencia se transmite plásmidos e integrones y pueden ser transmitidos entre organismos comensales y patógenos potenciales. Como tal, incluso el uso transitorio de antibióticos puede afectar la transmisión de organismos resistentes y tener un impacto a nivel endémico Sobre la resistencia de una población. Los daños potenciales relacionados con el desarrollo de infecciones resistentes a antibióticos deberían ser tomados en cuenta para la decisión de dar profilaxis antibiótica para prevención de IVU.

Dosis y duración de los antibióticos profilácticos

El esquema de profilaxis con antibióticos (TMP, TMP-SMX, nitrofurantoína, cefalexina) más estudiado es el de dosis diarias. Sin embargo, la fosfomicina se usa en dosis únicas cada 10 días para propósitos de profilaxis. Cuatro estudios compararon estrategias distintas de dosis de antibióticos.^{107-109,132} Tres estudios¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ compararon las dosis intermitentes contra dosis diarias, y un estudio¹³² comparó una dosis semanal versus una dosis mensual.

Como se ha revisado anteriormente en la discusión de la terapia auto iniciada, 2 estudios con riesgo medio de sesgo encontraron que no había diferencia entre una dosis intermitente y una dosis diaria en cuanto al riesgo de ≥ 1 episodios de IVU (2 estudios, RR 1.15, 95% CI 0.88 a 1.50, $I^2=0\%$).^{107,108} Uno de los estudios comparó la dosis única de antibióticos para exposición para diferentes condiciones predisponentes para IVU (i.e., actividad sexual, viajes, jornadas extensas de trabajo o caminata, diarrea o estreñimiento) contra antibióticos diarios (RR 1.15, 95% CI 0.87 a 1.51).¹⁰⁸ El otro estudio sobre dosis intermitentes comparó la dosis única de ciprofloxacino después de la actividad sexual con dosis diarias (RR 1.24, 95% CI 0.29 a 5.32).¹⁰⁷

La duración de la profilaxis antibiótica examinado en la literatura varió entre 6 y 12 meses, y después de su interrupción, la frecuencia de episodios de IVU ha mostrado una tendencia a regresar al estado anterior de frecuencia de IVU. en la práctica clínica, la duración de la profilaxis puede ser variable como de 3 a 6 meses a un año como con la evaluación y monitoreo periódico. Algunas mujeres siguen una profilaxis hosca y tal de forma continua por años para mantener el beneficio sin eventos adversos, pero debe notarse que la profilaxis continua por años de duración no está basada en evidencia.

Los esquemas de profilaxis antimicrobiana continua para mujeres con IVUs se han recomendado en varios estudios.^{126, 128, 129, 145-147} Las opciones para dosificación de la profilaxis continua incluyen las siguientes:

- TMP 100mg una vez al día
- TMP-SMX 40mg/200mg una vez al día
- TMP-SMX 40mg/200mg 3 veces por semana
- Nitrofurantoína mono hidrato/microcristales 50mg una vez al día
- Nitrofurantoína mono hidrato/microcristales 100mg una vez al día

- Cefalexina 125mg una vez al día
- Cefalexina 250mg una vez al día
- Fosfomicina 3g cada 10 días

Profilaxis antibiótica en mujeres con IVU postcoital

En mujeres con episodios de IVU temporalmente relacionadas con la actividad sexual, la profilaxis antibiótica antes y después del coito ha demostrado ser efectiva y segura. Este uso de antibióticos se asocia con una reducción significativa en tasas de recurrencia. Además, los 2 intermitentes se asocian con un riesgo reducido de eventos adversos, incluyendo síntomas gastrointestinales y vaginitis.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de 1990 se estudió a 27 mujeres sexualmente activas con una edad media de 23, se observó que los antibióticos postcoitales fueron más efectivos que el placebo para reducir recurrencias de IVU.¹⁴⁷ Otros estudios más antiguos de profilaxis antibiótica postcoital publicados entre 1975 y 1989^{cxvi-cxvii} reportaron resultados similares respaldando las dosis postcoitales, aunque no fueron aleatorizados. En un estudio en 135 mujeres, la dosis postcoital fue tan efectiva como las dosis diarias.¹⁰⁷ La profilaxis antibiótica debería ser una opción para mujeres con IVUs relacionada con la actividad sexual antes o después del coito. El abordaje de profilaxis antibiótica tiene como objetivo la terapia preventiva dentro del marco temporal en que estas mujeres son más vulnerables a las IVUs, para así minimizar el uso de antibióticos, reducir los eventos adversos y potencialmente reduciendo los costos directos e indirectos de las IVUs.

Las instrucciones recomendadas para profilaxis antibiótica sólo incluyen la toma de una dosis única del antibiótico inmediatamente antes o después del coito. Las opciones de dosificación para profilaxis incluyen:

1. TMP-SMX 40mg/200mg
2. TMP-SMX 80mg/400mg
3. Nitrofurantoína 50-100mg
4. Cefalexina 250mg

Profilaxis no antibiótica

13. Los clínicos pueden ofrecer profilaxis con productos de arándano para mujeres con IVUs. (recomendación condicional; nivel de evidencia: Grado C)

Existe una preocupación creciente en cuanto a la resistencia antibiótica en el contexto de la IVU recurrente. En 2015, Organización Mundial de la Salud realizó una campaña de concienciación acerca del problema global que representa la resistencia antimicrobiana en su publicación del Plan Global de Acción para la Resistencia Antimicrobiana (AMR).^{cxviii} La AMR es un factor que ha llevado a un interés creciente por parte de la comunidad científica por estudiar las modalidades no antibióticas de prevención de IVU, incluyendo el uso de probióticos y el consumo de productos de arándano.

El arándano se ha estudiado como una medida preventiva para la IVU por décadas, pero recientemente se ha convertido en sujeto de un número creciente de estudios clínicos aleatorizados. Estos estudios han utilizado el arándano en una serie de formulaciones que incluyen la presentación en jugo, coctel y tabletas. Se cree que los mecanismos de acción propuestos están relacionados con las proantocianidinas (PACs) presentes en el arándano y su capacidad de prevenir la adhesión de bacterias al urotelio. Nótese que las PACs se encuentran en concentraciones variables dependiendo de la formulación prescrita, y muchos de los productos de arándano utilizados en estudios mencionados se formularon expresamente para propósitos de

investigación. La disponibilidad de dichos productos para él público representa una limitación severa para el uso de arándanos para profilaxis de IVUr por fuera del contexto investigativo y debe discutirse con los pacientes. Los estudios en jugo han empleado una variedad de jugos y cócteles en volúmenes variables de consumo diario y han incluido al arándano en concentraciones variables dentro del volumen general del producto ingerido. De igual manera, las tabletas de arándano varían en su dosificación y no son sujetos de regulación por el mismo entorno que los antimicrobianos. Muchos estudios no incluyen la validación de la dosis de PAC. Además, los estudios clínicos habitualmente no han reportado efectos secundarios.

La revisión sistemática identificó 8 estudios aleatorizados incluyendo arándano versus placebo /sin arándano (6 RCTs, uno de ellos con un grupo de lactobacillus)^{cxix-cxx} y arándano versus antibióticos (2 RCTs).^{122,136} Cuatro RCTs estudiaron el arándano en forma de bebida, y 5 estudiaron tabletas/cápsulas de arándano. El riesgo de sesgo fue variable en los estudios. el arándano se asoció con un riesgo reducido de tener al menos 1 episodio de recurrencia de IVU comparado con el placebo o sin arándano (5 estudios, RR 0.67, 95% CI 0.54 a 0.83 ARD -11%, 95%CI -16% a 5%).¹⁷⁷⁻¹⁸¹ Kontiokari et al. observó una reducción de 20% en IVUs (versus control) con 50 mL diarios de jugo concentrado de arándano-Arándano rojo a lo largo de 6 meses.¹⁷⁷ Maki et al. utilizó una porción de 240mL de bebida de arándano diaria versus placebo y encontró que el la tasa de incidencia ajustada para el uso de antibióticos puede 0.61, 95% CI 0.41 a 0.91, P=0.016.¹⁷⁸ Stothers que tanto el jugo como las tabletas de arándano redujeron significativamente el número de pacientes con al menos 1 episodio sintomático de IVU al año (a 20% y 18%, respectivamente) comparado con placebo (a 32%, p<0.05).¹⁷⁹ Takahashi et al. aleatorizado mujeres para dosis de 125 mL diarios de jugo de arándano (UR65) o placebo por 24 semanas. En el análisis por su grupo de mujeres de 50 años o más, la recurrencia de IVU se observó en 16 de 55 pacientes (29.1%) en el grupo de arándano versus 31 de 63 (49.2%) en el grupo placebo.¹⁸⁰ el polvo de fruta de arándano también redujo significativamente los episodios de IVU significativamente (10.8% versus 25.8%, p=0.04) en mujeres que recibieron 500 mg diarios por 6 meses.¹⁸¹ Este estudio reportó que el polvo de arándano, que incluye la pulpa, semillas y cáscara tenía un contenido de PAC de 0.56%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el arándano diario comparado con antibióticos en cuanto al riesgo de tener ≥ 1 episodio de IVU después de 6 ó 12 meses, pero el estimado acumulado se basó solamente en 2 estudios, favoreciendo a los antibióticos (no estadísticamente significativo), y fue impreciso (RR 1.30, 95% CI 0.79 a 2.14, $I^2=68\%$)^{122,136} El estudio Beerepoot¹²² comparó el arándano versus TMP-SMX (RR 1.09, 95% CI 0.92 a 1.28). el estudio reportó que el arándano se asoció con un número reducido de recurrencias de IVU clínicas (media de 4.0 versus 1.9, p=0.02) tiempo más corto hasta la primera recurrencia (media 4 versus 8 meses, p=0.03); Sin embargo, los mismos efectos no se observaron en los 3 siguientes a la interrupción del tratamiento. los autores notaron que el arándano se asociaba con un menor riesgo de resistencia en aislados de *E. coli* comparados con TMP-SMX en pacientes con recurrencia sintomática (resistencia a TMP o TMP-SMX ~15% versus ~90% y resistencia a amoxicilina ~25% versus ~80%). El estudio McMurdo¹³⁶ comparó el arándano con el TMP (RR 1.76, 95% CI 1.00 a 3.09) y no observó diferencias en cuanto al tiempo de recurrencia (media 84 versus 91 días, p=0.48). Además, se observó que 31.6% de los aislados microbianos en recurrencias sintomáticas de IVU fueron susceptibles al TMP en el grupo de TMP y el grupo de arándano combinados.

No todos los estudios han incluido una metodología para examinar un mecanismo hipotético de acción en humanos, los cuales incluyen tanto la inhibición de la adherencia y los cambios en el contenido de la orina para hacerla generalmente menos habitable para los uropatógenos. Los Habitualmente, los estudios clínicos tampoco han reportado efectos secundarios. El arándano, en una formulación disponible y tolerable para el paciente, puede ofrecerse como profilaxis en presentaciones orales de jugo y tabletas, pues no hay suficiente evidencia para apoyar una formulación sobre otra cuando se considera este suplemento basado en alimentos. Además, hay poco riesgo en los suplementos de arándano, aumentando así sus ventajas para los pacientes. Sin embargo, debe notarse que los jugos de fruta pueden tener un alto contenido de azúcar la cual es una consideración que puede limitar su uso en pacientes diabéticos.

Lactobacillus

Aunque los probióticos de lactobacillus han sido estudiados con mayor interés en años recientes dada la preocupación acerca de la resistencia antibiótica, el panel no puedo emitir una recomendación de usar lactobacillus como agente profiláctico o IVUr dada la ausencia de datos indicando un beneficio comparado con otros agentes disponibles. La revisión sistemática identificó 5 estudios evaluando el lactobacillus para prevención de IVU recurrente.^{124,cxxi-cxxii} los tamaños de muestra variaron entre 30 y 238 (total N=464) y la duración el tratamiento varió entre 5 días y 12 meses. 3 estudios comparados en lactobacillus con el

placebo,^{183,184,186} un estudio comparó lactobacillus contra un antibiótico,¹²⁴ y un estudio comparó el lactobacillus contra factor de crecimiento de lactobacillus basado en leche descremada.¹⁸⁵ todos los estudios evaluaron el lactobacillus por supositorio vaginal, excepto por un estudio¹²⁴ lactobacillus oral versus un antibiótico. Las especies de lactobacillus fueron *rhamnosus*, *reuteri*, y *crispatus*.

No hubo diferencia entre los supositorios vaginales con lactobacillus versus placebo en cuanto al riesgo de tener ≥ 1 un episodio de IVU en 3 estudios en mujeres jóvenes (edad promedio entre la década de los 20 ó 30)(RR 1.01, 95% CI 0.45 a 2.26, $I^2=55\%$.^{183,184,186}). Las especies de lactobacillus y los esquemas de dosificación variaron entre estudios (2 veces a la semana, diariamente por 5 días, o diariamente por 5 días y luego semanalmente por 10 semanas).

Un estudio (n=138, edad media de 64 años) encontró que no hubo diferencia entre el lactobacillus oral diario (*rhamnosus* GR-1 y *reuteri* RC-14) versus TMP-SMX A los 12 meses en un número promedio de recurrencias de IVU clínica (3.3 versus 2.9, diferencia media 0.4, 95% CI -0.4 a 1.4) o probabilidad de tener ≥ 1 episodio de IVU (79% versus 69%, RR 1.15, 95% CI 0.98 a 1.34), Aunque el lactobacillus se asoció con un tiempo más corto hasta la primera recurrencia (media de 3 versus 6 meses, $p=0.02$).¹²⁴

Aumento de la ingesta de agua

Un estudio con riesgo de sesgo medio en mujeres con IVU recurrentes quienes reportaron <1.5 L/día de ingesta de fluido basal (n=140, edad media de 36 años) observó que una ingesta aumentada de agua se asoció con menos recurrencias de IVU comparado con una ingesta sin fluidos adicionales (media de 1.7 versus 3.2 episodios de IVU a lo largo de 12 meses, $p<0.001$).⁶⁷ la ingesta incrementada de agua también se asoció con una probabilidad menor de tener al menos 3 episodios de IVU a lo largo de 12 meses ($<10\%$ versus 88%) y un mayor intervalo entre episodios de IVU (143 versus 84.4 días, $p<0.001$). La intervención de aumentar la ingesta de fluidos se basó en la provisión de 3 botellas de 500 mL de agua para consumo diario. La ingesta diaria de fluidos aumentó desde 0.9 L/día a 2.2 L/día En el grupo de ingesta aumentada de agua comparado con ausencia de cambios en el grupo sin fluidos adicionales. Aunque estos datos son prometedores, no se pueden determinar conclusiones sobre si una ingesta de agua incrementada beneficia a mujeres que normalmente beben cantidades más altas de fluidos comparados con aquellas reportadas en este estudio o con un menor riesgo de recurrencia de IVU.

Otros métodos preventivos

Se identificaron 3 estudios que evaluaban varios agentes profilácticos, incluyendo D-manosa, metenamina, hierbas/suplementos, ácido hialurónico/condroitina intravesical, biofeedback, y terapia inmunoactiva para prevención de IVU recurrente.^{125,127,133,140, cxxiii-cxxiv} sin embargo, el panel no puede recomendar el uso de estos agentes, pues no fue posible sacar conclusiones confiables en cuanto a su efectividad debido al pequeño número de estudios para cada tratamiento, estimados imprecisos y falencias metodológicas de los estudios.

D-manosa. Dos estudios con alto riesgo de sesgo compararon un antibiótico profiláctico (TMP-SMX o nitrofurantoina) versus D-manosa.^{133,140} Los antibióticos se asociaron con un riesgo aumentado de ≥ 1 episodio de IVU versus D-manosa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, y fueron resultados heterogéneos (2 estudios, RR 2.56, 95% CI 0.80 a 8.19, $I^2=88\%$.^{133,140} El estimado de riesgo no fue mayor en un estudio de TMP-SMX (91.7% versus 20.0%, RR 4.58, 95% CI 2.75 a 7.65)¹⁴⁰ que en un estudio de nitrofurantoina (20.4% versus 14.6%, RR 1.41, 95% CI 0.77 a 2.58).¹³³ Una diferencia en los ensayos es que el estudio de TMP-SMX tenía un diseño cruzado, y el estudio de nitrofurantoina utilizó un diseño de grupo paralelo; la edad de las mujeres incluidas en el estudio fue similar. En ambos estudios los antibióticos se asociaron con un tiempo hasta recurrencia de IVU más corto (24 versus 43 y 52.7 versus 200 días).

Metenamina. 2 estudios con riesgo de sesgo alto comparado antibiótico profiláctico (nitrofurantoina o TMP) versus metenamina (1g etc cada 12 horas hasta por un año).^{125, 127} Los antibióticos se asociaron con un riesgo reducido de ≥ 1 episodio de IVU recurrente (2 estudios, RR 0.64, 95% CI 0.48 a 0.87, $I^2=0\%$). Los resultados fueron similares en ambos estudios. Uno de

los estudios también comparó antibióticos versus yodopovidona tópica y no se observó diferencia entre el trimetoprim y el tópico en cuanto al riesgo de recurrencia de IVU.¹²⁷

Terapias Herbales. 2 estudios evaluaron los terapias herbales para la prevención de IVUr.¹⁸⁷ Un estudio de riesgo de sesgo medio (n=174, edad media 54 años) no observó diferencia entre la terapia herbal (capuchino y rábano rusticano) versus placebo En el número medio de pues IVU después de 3 meses de tratamiento (media de IVUs 0.43 versus 0.37, p=0.28) Ósea o 3 meses después del final del tratamiento (media IVUs 0.74 versus 0.63, p=0.26).¹⁸⁷ Un estudio con alto riesgo de sesgo en (marca-abierta) no observó diferencias entre el tratamiento con 3 terapias herbales diferentes (berberina/arbutina/abedul, berberina/arbutina/abedul/forskolina, o PAC) Por 12 semanas en cuanto al riesgo de ≥ 1 episodio de IVU a las 24 semanas.¹⁸⁸

Ácido hialurónico/Condroitina Intravesical. 2 estudios pequeños de riesgo de sesgo medio evaluaron el ácido hialurónico intra vesical más condroitina para la prevención de o IVUr.^{189,190} Un estudio (n=54, edad media de 35 años) reportó que el ácido hialurónico intravesical más condroitina (semanalmente por cuatro semanas, después mensualmente por 5 meses) se asoció con un riesgo reducido de tener ≥ 1 episodio de IVU a los 12 meses (52% versus 100%, RR 0.52, 95% CI 0.36 a 0.75), número medio de IVUs (0.67 versus 4.19, p<0.001), y un tiempo más largo hasta la recurrencia de IVU (185.2 versus 52.7 días, p<0.001) que la solución salina intravesical.¹⁸⁹ el ácido hialurónico intravesical también se asoció con mejores puntuaciones en el SF-36 (78.6 versus 53.1, p<0.001). No se reportaron daños. Otro estudio (n=26, edad media de 60 años) observó que el ácido hialurónico intravesical más condroitina (semanalmente por 4 semanas, después cada 2 semanas por cuatro semanas) se asoció con menos episodios de IVU (1 versus 2.3, p<0.01), menor puntuación de dolor VAS (1.6 versus 7.8, p<0.001), menos dolor pélvico y síntomas de urgencia/frecuencia urinaria (escala PUF, 11.2 versus 19.6, p<0.001), mejor función sexual (cuestionario de función sexual 2.4 versus 6.3, p=0.001), y mejor calidad de vida (Cuestionario de Salud de King 18.4 versus 47.3, p<0.001) versus Una dosis oral semanal de SMX 200 mg y TMP 40 mg 12 meses después del fin del tratamiento, aunque no hubo diferencias en ninguno de los 2 resultados después de finalizar el tratamiento.¹⁹⁰ No se reportaron daños. Aunque estos estudios son prometedores, se necesita mayor investigación para evaluar qué tan generalizables son los resultados, los desenlaces a largo plazo y la factibilidad en general.

Biofeedback y Terapia Immunoactiva. Un estudio con riesgo de sesgo medio (n=451, edad promedio de 44 años) no encontró diferencias entre la terapia inmunoactiva (oral OM-89S, lisado licofillizado de 18 cepas de *E. coli*) versus placebo o nitrofurantoína en el número medio de IVUs, incidencia de IVU, probabilidad de tener al menos 1 episodio de IVU, o el tiempo hasta el siguiente episodio de IVU.¹⁹¹ Un estudio de alto riesgo de sesgo (n=86, edad promedio de 23 años) reportó que 12 meses de uroflujometría por biofeedback (25%), entrenamiento de los músculos del piso pélvico por biofeedback (24%), o ambos (20%) Se asociaron con una probabilidad de reducida de tener ≥ 1 episodio de IVU comparado con ausencia de tratamiento (90%).¹⁹² el estudio fue clasificado como de alto riesgo sesgo debido a su diseño de marca abierta, alta atrición y no conducción de análisis por intención a tratar.

Evaluación de seguimiento

14. Los clínicos no deberían realizar una prueba para demostrar resolución (uro análisis o urocultivo) después del tratamiento en pacientes asintomáticos. (Opinión de Expertos)

No hay estudios enfocados a la pregunta de si el urocultivo o uroanálisis de tamizaje después de una resolución clínica de una IVU demostrada beneficia aquellos con antecedentes de va IVUr. Al extrapolar resultados de la literatura en ASB, el panel no recomienda la reevaluación por Microbiología (i.e. repetir urocultivo) después de un tratamiento exitoso de IVU, pues esto puede llevar al sobre tratamiento. El panel reconoce, sin embargo, que ciertas situaciones clínicas como las intervenciones quirúrgicas electivas en las cuales se espera un sangrado de la mucosa pueden justificar un tamizaje. De nuevo, debe enfatizarse que la resolución de síntomas es suficiente. En pacientes con recurrencia rápida (especialmente por el mismo organismo), los clínicos pueden considerar evaluación con y sin terapia para identificar mejor aquellos pacientes que ameritan mayor evaluación urológica. Además, una infección repetida con bacterias asociadas a la formación de cálculos de estruvita (i.e., *P. mirabilis*) puede sugerir el uso de imagen para descartar cálculos.

15. Los clínicos deberían repetir los urocultivos para orientar el manejo avanzado cuando los síntomas de IVU persisten después de la terapia antimicrobiana. (Opinión de Expertos)

Después de iniciar la terapia antimicrobiana para IVU, la resolución clínica (i.e. resolución de síntomas de IVU) se espera entre 3 y 7 días. A pesar de que no hay evidencia como el panel considera que es razonable repetir el urocultivo si los síntomas de IVU persisten más allá de 7 días. Aunque un segundo antibiótico puede darse de forma empírica, esto sólo debería hacerse después de que se haya obtenido una muestra de orina para cultivo. Así se minimizará el tratamiento innecesario de pacientes con síntomas persistentes de IVU/dolor con cultivos negativos.

Estrógenos

16. En mujeres peri- y postmenopáusicas con IVUr, Los clínicos deberían recomendar terapia de estrógenos vaginales para reducir el riesgo de IVUs en el futuro si no hay contraindicación para los estrógenos. (Recomendación moderada; nivel de evidencia: Grado B)

Los clínicos deberían recomendar la terapia de estrógenos vaginal a todas las mujeres peri postmenopáusicas con IVUr para reducir el riesgo de IVUr. Esto ocurre en contraste con la formulación oral u otras presentaciones de terapia estrogénica sistémica, las cuales no han demostrado reducir la IVU y se asocian con riesgos y beneficios diferentes. Los pacientes que se presentan con IVUr y ya están en terapia estrogénica sistémica pueden y deberían recibir terapia estrogénica vaginal. No hay riesgo sustancialmente incrementado de eventos adversos. Sin embargo, la terapia estrogénica sistémica no debe recomendarse para tratamiento de IVUr. Varios estudios del aleatorizados con una serie de formulaciones de estrógeno terapia vaginal demostró una incidencia y un tiempo hasta recurrencia de IVU reducidos En mujeres hipoestrogénicas. La Tabla 4 Muestra las formulaciones y las dosis de varios tipos de terapia de estrógenos vaginal comúnmente utilizados. Una revisión sistemática de la terapia estrogénica vaginal para el síndrome genitourinario de la menopausia concluyó que no haya evidencia suficiente para favorecer una formulación de estrógenos sobre otra.^{cxxv} Sin embargo, una revisión de Cochrane sugirió que la crema vaginal puede ser más efectiva que el anillo de estrógenos en la prevención de IVU.^{cxxvi} Dada la falta de superioridad establecida de un estrógeno vaginal como los clínicos deberían recomendar la formulación de estrógenos vaginales que prefiera el paciente.

La revisión sistemática identificó cuatro estudios (edad promedio ≥ 65 , N=313) comparando estrógeno versus placebo o no estrógeno y encontró que el estrógeno se asocia con un riesgo reducido de tener ≥ 1 episodio de IVU versus placebo o no estrógeno que fue casi significativo (4 estudios, RR 0.59, 95% CI 0.35 a 1.01, $I^2=76\%$).^{cxxvii-cxxviii} no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de IVU recurrente cuando los estudios se estratificaron según su uso oral (2 estudios, RR 0.95, 95% CI 0.63 a 1.44, $I^2=2\%$)^{195,196} o estrógenos tópicos (2 estudios RR 0.42, 95% CI 0.16 a 1.06, $I^2=85\%$).^{197, 198}

Un estudio que evaluó la crema vaginal de estriol (0.5 mg en la noche por 2 semanas, Después 2 veces a la semana)¹⁹⁸ encontró que el estrógeno tópico se asoció con un riesgo reducido de presentar ≥ 1 episodio de IVU (RR 0.25, 95% CI 0.13 a 0.50), incidencia anual de IVU reducida (median 0.5 versus 5.9 episodios, $p<0.001$), y menos días de tratamiento antibiótico Después de 8 meses (6.9 versus 32.0, $p<0.001$) comparado con placebo.

Como parte del proceso de toma de decisiones como el clínico debería sopesar los riesgos asociados con la terapia vaginal estrogénica contra el beneficio de reducir las IVUs. Dada la baja absorción sistémica como los riesgos sistémicos asociados con la terapia estrógeno vaginal son mínimos. La terapia vaginales génica no ha demostrado aumentar el riesgo de recurrencia de cáncer en mujeres en tratamiento para cáncer de mama.^{cxxix-cxxx} Por lo tanto, la terapia vaginal esto génica debería ser considerada para la prevención de IVU mujeres con antecedentes de cáncer de mama en coordinación con el oncólogo del paciente.

TABLA 4 Terapia génica vaginal más común		
Formulación	Composición	Dosis y potencia
Tableta vaginal	hemihidrato de Estradiol*	10 mcg Por día por 2 semanas como luego 10 mcg 2-3 veces a la semana
Anillo Vaginal	17b-estradiol	2 mg liberados ahora el anillo 7.5 mcg por día por 3 meses (cambiados por el paciente o el proveedor)
Crema Vaginal	17b-estradiol	2 g diarios por 2 semanas, luego 1 g 2-3 veces por semana
	Estrógeno equino conjugado	0.5 g diarios por 2 semanas, luego 0.5 g 2 veces a la semana

* El hemihidrato estradiol viene en tableta de 4mcg; sin embargo, esto no ha sido estudiado para prevención de IVUr.

Direcciones futuras

Un mejor entendimiento de la fisiopatología de la IVUr ayudará considerablemente nuestras capacidades para diseñar tratamientos más efectivos y basados en los mecanismos de acción. La expansión crítica de nuestro entendimiento de tanto los factores del patógeno y el hospedador que llevan a la IVUr es necesaria. Adicionalmente, refinamiento de cómo se define la IVU debe ser considerado. Efectivamente, establecer diferencias entre la ASB con síntomas urinarios del tracto inferior concomitantes no específicos secundarios a una disfunción del almacenamiento u otras condiciones diversas como la IC/BPS y OAB versus una verdadera IVUr podría eventualmente depender del desarrollo de biomarcadores urinarios o séricos capaces de diferenciar entre estas entidades.^{cxxxii} La dependencia sobre los resultados de la prueba de la tira como incluyendo la esterasa leucocitaria y nitratos carece del nivel necesario de sensibilidad y especificidad para diagnosticar acertadamente. En este contexto las iniciativas definitivas para colaborar con nuestros colegas en atención primaria y los pacientes para mejorar la educación acerca de las definiciones de IVUr, evaluación y tratamiento proveerán una narrativa significativa para el futuro.

Los resultados de los urocultivos, incluso aquellos obtenidos de técnicas de urocultivo cuantitativo extendido no reflejan ningún aspecto de la respuesta del hospedador. Las investigaciones de biomarcadores del hospedador más definidos, tales como las citocinas o los marcadores inflamatorios séricos podrían permitir un análisis más preciso de la respuesta del hospedador, la cual refleja una verdadera IVU. El refinamiento de tecnologías moleculares genéticas bacterianas puede mejorar las pruebas en el punto de cuidado con una identificación más rápida de uropatógenos potenciales. Por extensión, los tipos y el contenido de las bacterias que habitan el tracto urinario como parte del microbioma nativo cambiarán a nuestro entendimiento de cómo las interacciones entre las bacterias del hospedador contribuyen al desarrollo de IVUr.

Datos recientes sobre el microbioma de la vejiga, los intestinos y la vagina humanos, incluyendo la contribución de bacterias, virus, bacteriófagos, hongos y helmintos viables, pero no cultivables definirán un cuadro más acertado de un equilibrio

saludable, así como disbiosis patogénica que puede contribuir al desarrollo de IVUs. La depleción o alteración del microbioma normal del hospedador, las barreras y el sistema inmune innatos podrían llevar al desarrollo de IVUr. Un mejor entendimiento de las relaciones entre el microbioma urinario y la salud de la vejiga puede transformar fundamentalmente nuestra creencia anterior de que la orina es “estéril”. En efecto, la reconstitución de nuestro sistema inmune innato por medio de potencialmente cambiar el microbioma del intestino con el uso de probióticos e incluso trasplantes fecales podría ser una vía de resolución de IVUr para pacientes selectos. La modulación de la respuesta del hospedador a la infección bacteriana es una dinámica clave para la cual que existe poca información en la actualidad.

Una crisis global ha emergido como consecuencia de la rápida expansión de las bacterias multi droga resistentes, creando una imagen de las implicaciones devastadoras de la eventual ineficacia de muchos de nuestros agentes antimicrobianos es de amplio espectro.¹⁷⁶ los conceptos actuales de la vigilancia antibiótica han generado una iniciativa para desarrollar agentes por fuera de la línea tradicional de antibióticos. En un marco temporal más inmediato se encuentra la necesidad de realizar estudios aleatorizados controlados comprensivos para terapias de prevención sin antibióticos, incluyendo probióticos y formulaciones de arándano. La influencia de nuestros entornos, incluyendo los alimentos que consumimos, su preparación, y su origen pueden cobrar importancia a medida que se expande la ciencia de los alimentos. En el futuro, podrían descubrirse alimentos con mecanismos preventivos.

La implementación de tecnologías nuevas como las vacunas para uropatógenos, pueden representar una dirección a futuro para las estrategias de prevención. El uso de manósidos como entidades terapéuticas para prevenir adhesión bacteriana al urotelio puede representar una estrategia de tratamiento de espectro estrecho asociado con pocas manifestaciones sistémicas. El uso de antiinflamatorios no esteroideos se ha sugerido como un ayudante útil en estudios clínicos y paraclínicos.

También debemos expandir nuestra perspectiva de la IVUr e incluir prevención. Actualmente existe un consorcio de investigación financiado por la NIH dedicado a esta misión - el consorcio de investigación para la prevención de síntomas de tracto urinario inferior (PLUS).^{cxxxii} El consorcio PLUS se dedica a promover la prevención de LUTS (incluyendo IVUs) A lo largo de la vida de la mujer, incluyendo IVUs, utilizando un constructo socio ecológico.^{cxxxiii} El descubrimiento de métodos Para suprimir los síntomas sin el uso de antibióticos y estudios directos que apoyen una visión más amplia de la IVUr desde la perspectiva hospedador-patógeno son críticos para este objetivo. El consorcio PLUS también busca identificar factores de riesgo modificables para la cistitis aguda, los cuales pueden ser detectados en un estudio prospectivo de prevención. a través de múltiples esfuerzos, que incluyen la identificación de factores de riesgo socio ecológicos modificables, el entendimiento de las respuestas del hospedador involucradas en IVU y los factores de virulencia de los patógenos, descubriremos nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento de IVUr.

Abreviaciones

1. AHRQ Agencia para la investigación y la calidad en salud
2. AMR Resistencia antimicrobiana
3. ASB Bacteriuria asintomática
4. ASM Sociedad americana de Microbiología
5. AUA Sociedad americana de urología
6. CUA Sociedad canadiense de urología
7. EPC Centro de práctica basada en evidencia
8. ESBL B-lactamasa de espectro extendido

9. IDSA Sociedad de enfermedades infecciosas de América
10. IVU Urografía intravenosa
11. LUTS Síntomas de la vía urinaria inferior
12. MDR Multi drogo resistente
13. OAB Vejiga sobreactiv
14. PAC Proantocianidinas
15. PGC Comité de guías para la práctica
16. RCT Estudio aleatorizado controlado
17. IVUr Infección de vías urinarias recurrente
18. SQC Consejo de ciencia y calidad
19. SUFU Sociedad de urodinamia, medicina pélvica y reconstrucción urogenital de la mujer
20. TMP-SMX Trimetoprim-sulfametoxazol
21. IVU Infección de vías urinarias

Referencias

- ii Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S et al: Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; **18**: 107.
- iii Foxman B: Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; **28**: 1.
- iv Geerlings SE: Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016; **4**.
- v Gupta K, Trautner BW: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; **346**: f3140.
- vi Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; **113**: 5S.
- vii Dason S, Dason JT, Kapoor A: Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011; **5**: 316.
- viii Finucane TE: "Urinary Tract Infection" – requiem for a heavyweight. *J Am Geriatr Soc* 2017; **65**: 1650.
- ix Malik RD, Wu YR, Zimmern PE: Definition of recurrent urinary tract infections in women: which one to adopt? *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018; **24**: 424.
- x Hooton TM: Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infections. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1028.
- xi Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL et al: Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; **287**: 2701.
- xii Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E et al: Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**: 963.
- xiii Mody L and Juthani-Mehta M: Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014; **311**: 844.
- xiv Boscia JA, Kobasa WD, Abrutyn E et al: Lack of association between bacteriuria and symptoms in the elderly. *Am J Med* 1986; **81**: 979.
- xv Stone ND, Ashraf MS, Calder J et al: Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; **33**: 965.
- xvi AGS Choosing Wisely Workgroup: American Geriatrics Society identifies another five things that healthcare providers and patients should question. *J Am Geriatr Soc* 2014; **62**: 950
- xvii Behzadi P, Behzadi E, Yazdanbod H et al: A survey on urinary tract infections associated with the three most common uropathogenic bacteria. *Maedica (Buchar)* 2010; **5**: 111.
- xviii Colgan R, Williams M: Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 2011; **84**: 771.
- xix Hilt EE, McKinley K, Pearce MM et al: Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; **52**: 871.
- xx Kass EH: Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956; **69**: 56.
- xxi Tapsall JW, Taylor PC, Bell SM et al: Relevance of "significant bacteriuria" to aetiology and diagnosis of urinary-tract infection. *Lancet* 1975; **2**: 637.
- xxii Stamm WE, Wagner KF, Amsel R et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980; **303**: 409.
- xxiii Hooton TM, Roberts PL, Cox ME et al: Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1883.
- xxiv Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD et al: Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010; **11**: 78.

-
- ^{xxv} Kunin, C., *Urinary tract infections, in Detection, prevention and management.* 1997, Lea & Febiger: Philadelphia.
- ^{xxvi} Whiteside SA, Razvi H, Dave S et al: The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015; **12**: 81.
- ^{xxvii} Ackerman AL, Underhill DM: The mycobiome of the human urinary tract: potential roles for fungi in urology. *Ann Transl Med* 2017; **5**: 31.
- ^{xxviii} Cai T, Mazzoli S, Mondaini N et al: The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 771.
- ^{xxix} Tchesnokova V, Avagyan H, Rechkina E et al: Bacterial clonal diagnostics as a tool for evidence-based empiric antibiotic selection. *PLoS One* 2017; **12**: e0174132.
- ^{xxx} Schito GC, Naber KG, Botto H et al: The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; **34**: 407.
- ^{xxxi} Ho PL, Yip KS, Chow KH et al: Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; **66**: 87.
- ^{xxxii} Linder JA, Huang ES, Steinman MA et al: Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med* 2005; **118**: 259.
- ^{xxxiii} Zatorski C, Zocchi M, Cosgrove SE et al: A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 638.
- ^{xxxiv} Chappidi MR, Kates M, Stimson CJ et al: Causes, timing, hospital costs and perioperative outcomes of index vs nonindex hospital readmissions after radical cystectomy: implications for regionalization of care. *J Urol* 2017; **197**: 296.
- ^{xxxv} Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al: Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: e51.
- ^{xxxvi} Caterino JM, Ting SA, Sisbarro SG et al: Age, nursing home residence, and presentation of urinary tract infection in U.S. emergency departments, 2001-2008. *Acad Emerg Med* 2012; **19**: 1173.
- ^{xxxvii} Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM et al: Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology* 2016; **90**: 50.
- ^{xxxviii} Kahlmeter G, ECO.SENS: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**: 69.
- ^{xxxix} Graninger W: Pivmecillinam—therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; **22**: 73.
- ^{xl} Mavromanolakis E, Maraki S, Samonis G et al: Effect of norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin on fecal flora of women with recurrent urinary tract infections. *J Chemother* 1997; **9**: 203.
- ^{xli} Sullivan A, Edlund C, Nord CE: Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; **1**: 101.
- ^{xlii} Koves B, Cai T, Veeratterapillay R et al: Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guideline Panel. *Eur Urol* 2017; **72**: 865.
- ^{xliiii} Cai T, Nesi G, Mazzoli S et al: Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 1655.
- ^{xliv} Woodford JH, Graham C, Meda M et al: Bacteremic urinary tract infection in hospitalized older patients- are any currently available diagnostic criteria sensitive enough? *J Am Geriatr Soc* 2011; **59**: 567.

-
- xliv Ferry SA, Holm SE, Stenlund H et al: Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LIVUW project. *Scand J Prim Health Care* 2007; **25**: 49.
- xlvi Foxman B: The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; **7**: 653.
- xlvii Gagyor I, Hummers-Pradier E, Kochlen MM et al: Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection-a randomize-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis* 2012; **12**: 146.
- xlviii Ferry SA, Holm SE, Stenlund H et al: The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004; **36**: 296.
- xlx Finucane ET: 'Urinary tract infection' and the microbiome. *Am J Med* 2017; **130**: e97.
- l Scholes DM, Hooton TM, Roberts RL et al: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; **182**: 1177.
- li Abbo LM, Hooton TM: Antimicrobial stewardship and urinary tract infections. *Antibiotics (Basel)* 2014; **3**: 174.
- lii Hooton TM, Vecchio M, Iroz A et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *JAMA Intern Med* 2018; **178**: 1509.
- liii Scholes DM, Hawn TR, Roberts PL et al: Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*; **184**: 564.
- liv Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;**20**:21.
- lv Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al: AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;**358**:j4008.
- lvi Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 10(14)-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2014. Chapters available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov. Accessed on August 15, 2018.
- lvii Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. *BJU Int* 2009; **104**: 294.
- lviii Hsu C and Sandford BA: The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2007; **12**: 1.
- lix Weiss JM: Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 2001; **166**: 2226.
- lx McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M, Sharp SE. 2009.Cumitech 2C. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Coordinating ed, Sharp SE. ASM Press, Washington, DC
- lxi Blake DR, Doherty LF: Effect of perineal cleansing on contamination rate of mid-stream urine culture. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; **19**: 31.
- lxii Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJ et al: Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013; **121**: 299.
- lxiii Lifshitz E, Kramer L: Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2537.
- lxiv Beeson PB: The case against the catheter. *Am J Med* 1958; **24**: 1.
- lxv Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; **335**: 468.
- lxvi Walter FG, Knopp RK: Urine sampling in ambulatory women: midstream clean-catch versus catheterization. *Ann Emerg Med* 1989; **18**: 166.
- lxvii Lemieux G, St-Martin M: Reliability of clean-voided mid-stream urine specimens for the diagnosis of significant bacteriuria in the female patient. *Can Med Assoc J* 1968; **98**: 241.

-
- ^{lxxviii} Bekeris GL, Jones BA, Walsh MK et al: Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of 127 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2008; **132**: 913.
- ^{lxxix} Valenstein P, Meier F: Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of contaminated urine cultures in 906 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1998; **122**: 123.
- ^{lxxx} Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 643.
- ^{lxxxi} Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S et al: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; **67**: 813.
- ^{lxxxii} Porter IA, Brodie J: Boric acid preservation of urine samples. *Br Med J* 1969; **2**: 353.
- ^{lxxxiii} Lum KT, Meers PD: Boric acid converts urine into an effective bacteriostatic transport medium. *J Infect* 1989; **18**: 51.
- ^{lxxxiv} Weinstein MP: Evaluation of liquid and lyophilized preservatives for urine culture. *J Clin Microbiol* 1983; **18**: 912.
- ^{lxxxv} Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S: Evaluation of urine sampling technique: bacterial contamination of samples from women students. *Br J Gen Pract* 1992; **42**: 241.
- ^{lxxxvi} Moore T, Hira NR, Stirland RM: Differential urethrovesical urinary cell-count. A method of accurate diagnosis of lower-urinary-tract infections in women. *Lancet* 1965; **1**: 626.
- ^{lxxxvii} Pagano MJ, Barbalat Y, Theofanides MC et al: Diagnostic yield of cystoscopy in the evaluation of recurrent urinary tract infection in women. *Neurourol Urodyn* 2017; **36**: 692.
- ^{lxxxviii} Santoni N, Ng Am Skews R et al: Recurrent urinary tract infections in women: What is the evidence for investigating with flexible cystoscopy, imaging, and urodynamics? *Urol Int* 2018; **101**: 373.
- ^{lxxxix} Little MA: The diagnostic yield of intravenous urography. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 200.
- ^{lxxxx} Fair WR, McClennan BL, Jost RG: Are excretory urograms necessary in evaluating women with urinary tract infection? *J Urol* 1979; **121**: 313.
- ^{lxxxxi} Nickel JC, Wilson J, Morales A: Value of urologic investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections. *Can J Surg* 1991; **34**: 591.
- ^{lxxxxii} Johnson JD, O'Mara HM, Durtschi HF et al: Do urine cultures for urinary tract infections decrease follow-up visits? *J Am Board Fam Med* 2011; **24**: 647.
- ^{lxxxxiii} Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E et al: Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997; **157**: 935.
- ^{lxxxxiv} Zhong YH, Fang Y, Zhou JZ et al: Effectiveness and safety of patient initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Int Med Res* 2011; **39**: 2335.
- ^{lxxxxv} Wong ES, McKeivitt M, Running K et al: Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 1985; **102**: 302.
- ^{lxxxxvi} Dull RB, Friedman SK, Risoldi ZM et al: Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria in noncatheterized adults: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2014; **34**: 941.
- ^{lxxxxvii} Coussement J, Scemla A, Abramowicz D et al: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; CD011357.
- ^{lxxxxviii} Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR et al: Urologic surgery antimicrobial prophylaxis. 2012.
- ^{lxxxxix} Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M et al: Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007182.
- ^{xc} Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE et al: Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2012; **29**: 659.

-
- ^{xc}i Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A et al: Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; **319**: 1781.
- ^{xcii} Faltinsen EG, Storebo OJ, Jakobsen JC et al: Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ Evid Based Med* 2018; **23**: 56.
- ^{xciii} U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM513019.pdf>
- ^{xciv} Milo G, Katchman EA, Paul M et al: Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004682.
- ^{xcv} Lutters M, Vogt-Ferrier NB: Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Cd001535.
- ^{xcvi} Bailey RR, Roberts AP, Gower PE et al: Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet* 1971; **2**:1112.
- ^{xcvii} Stapleton A, Latham RH, Johnson C et al: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990; **264**:703.
- ^{xcviii} U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication. 2016. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM500591.pdf>. Accessed: February 6, 2019.
- ^{xcix} Kouyos RD, Abel Zur Wiesch P, Bonhoeffer S: Informed switching strongly decreases the prevalence of antibiotic resistance in hospital wards. *PLoS Computational Biol* 2011; **7**: e1001094.
- ^c Brown EM, Nathwani D: Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**: 6.
- ^{ci} Holmberg L, Boman G, Böttiger LE et al: Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; **69**:733.
- ^{cii} Sherigar JM, Fazio R, Zuang M et al: Autoimmune hepatitis induced by nitrofurantoin. The importance of the autoantibodies for an early diagnosis of immune disease. *Clin Pract* 2012;**2**:e83.
- ^{ciii} D'Arcy PF: Nitrofurantoin. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; **19**:540.
- ^{civ} Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S et al: Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**:2456.
- ^{cv} Claussen K, Stocks E, Bhat D et al: How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? *J Am Geriatr Soc* 2017; **65**: 1316.
- ^{cvi} American Geriatrics Society: 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; **63**: 2227.
- ^{cvi} Holmberg L, Boman G: Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish adverse Drug Reaction Committee 1966–1976. *Eur J Respir Dis* 1981; **62**:180.
- ^{cvi} Goemaere NN, Grijm K, van Hal P et al: Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis: a case report. *J Med Case Rep* 2008; **2**:169.
- ^{cix} Reynolds TD, Thomas J: Nitrofurantoin related pulmonary disease: a clinical reminder. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2013009299.
- ^{cx} Martin WJ, II: Nitrofurantoin: potential direct and indirect mechanisms of lung injury. *Chest* 1983;**83**:515.
- ^{cx}i Bernstein LS: Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole, with particular reference to long-term therapy. *Can Med Assoc J* 1975; **112**: 96.
- ^{cxii} Iarikov D, Wassel R, Farley J et al: Adverse events associated with fosfomycin use: review of the literature and analysis of the FDA adverse event reporting system database. *Infect Dis Ther* 2015; **4**: 433.
- ^{cxiii} Gleckman R, Blagg N, Joubert DW: Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* 1981; **1**: 14.
- ^{cxiv} Ho JM, Juurlink DN: Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011; **183**: 1851.

-
- cxv Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A et al: Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; **340**: c2096.
- cxvi Vosti KL: Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1975; **231**:934.
- cxvii Pfau A, Sacks TG: Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by postcoital administration of cephalexin. *J Urol* 1989;**142**:1276.
- cxviii World Health Organization: Antimicrobial resistance. 2018. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>.
- cxix Kontiokari T, Sundqvist K, NuiVUunen M et al: Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; **322**:1571.
- cxx Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN et al: Cranberry concentrate: IVU prophylaxis. *J Fam Pract* 1997;**45**:167.
- cxixi 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.
- cxixii Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM 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.
- cxixiii Albrecht U, Goos KH, Schneider B: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (*Nasturtium*) and *Armoraciae rusticanae radix* (*Horseradish*) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 2415.
- cxixiv Minardi D, d'Anzeo G, Parri G et al: The role of uroflowmetry biofeedback and biofeedback training of the pelvic floor muscles in the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: a randomized controlled prospective study. *Urology* 2010; **75**: 1299.
- cxixv Rahn D, Carberry C, Sanses TV et al: Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;**124**:1147.
- cxixvi Perotta C, Aznar M, Mejia R et al: Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005131.
- cxixvii Cardozo L, Benness C, Abbott D: Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**:403.
- cxixviii 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.
- cxixix Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME et al: Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005;**41**:2673.
- cxixxx O'Meara ES, Rossing MA, Dailing JR et al: Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;**93**:754.
- cxixxxi Averbeck, MA, Rantell, A, Ford, A et al: Current controversies in urinary tract infections: ICI-RS 2017. *Neurourol Urodynam* 2018; **37**: 586.
- cxixxxii Harlow, BL, Bavendam, TG et al: The Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) Research Consortium: A transdisciplinary approach toward promoting bladder health and preventing lower urinary tract symptoms in women across the life course. *J Womens Health* 2018; **27**:283.
- cxixxxiii Brady SS, Bavendam TG, Berry A et al: Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) Research Consortium. The Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) in girls and women: Developing a conceptual framework for a prevention research agenda. *Neurourol Urodyn* 2018;**37**:2951.