

Manejo terapéutico y preventivo de las infecciones urinarias recurrentes en la mujer postmenopáusica

Edgardo Castillo Pino¹

Resumen

La infección urinaria recurrente es la presencia de dos episodios en los últimos 6 meses o tres episodios en los últimos 12 meses. La mitad de las mujeres experimentan al menos un episodio de infección urinaria durante su vida, y 2 a 3 de 10 de esas mujeres experimentan infecciones recurrentes. La infección recurrente está aumentada en la postmenopausia, probablemente por la depleción hormonal de esa etapa. Sumados a la postmenopausia se presentan factores de riesgo vinculados a las disfunciones del piso pélvico, como son el prolapso útero-vaginal y la incontinencia urinaria.

Objetivo. El objetivo de este artículo es conocer las recomendaciones basadas en la evidencia de las opciones terapéuticas y preventivas en la paciente postmenopáusica que consulta por una infección recurrente del tracto urinario.

Material y Métodos. Se realizó a través de MEDLINE una búsqueda bibliográfica no sistematizada sobre la infección urinaria recurrente en la mujer postmenopáusica y se vinculó según el grado de recomendación de evidencia del *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC) para intervenciones terapéuticas y preventivas.

Conclusión. Se deben conocer todos los aspectos y evaluar las posibles medidas de tratamiento y de prevención en cada paciente con una ITU. Es importante implementar medidas preventivas basadas en: considerar los cambios comportamentales en la paciente, la aplicación de medidas preventivas no antimicrobianas y el uso profiláctico de antimicrobianos específicos.

Palabras clave: infecciones urinarias, infecciones urinarias/prevención y control, recurrencia, postmenopausia

1 Profesor Agregado de Clínica Ginecotocológica "B"
Jefe de la Unidad de Piso Pélvico
Facultad de Medicina. Universidad de la República
Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo, Uruguay
Email: castilopino@gmail.com

Abstract

Recurrent urinary tract infection is the presence of two episodes in the last 6 months or three episodes in the last 12 months. Half of

women experience at least one episode of urinary tract infection during their lifetime, and 2 to 3 of 10 of those women experience recurrent infections. Recurrent infection is increased during postmenopause, probably due to the hormonal depletion of that stage. In addition to postmenopause, there are risk factors related to pelvic floor dysfunctions, such as utero-vaginal prolapse and urinary incontinence.

Objective. The objective of this article is to know the recommendations based on the evidence of the therapeutic and preventive options in the postmenopausal patient who consults for a recurrent infection of the urinary tract.

Material and methods. A non-systematized literature review on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women was conducted through MEDLINE and was linked to the degree of recommendation of evidence from the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) for therapeutic and preventive interventions.

Conclusion. All aspects should be known and possible treatment and prevention measures should be evaluated in each patient with UTI. It is important to implement preventive measures based on behavioral changes in the patient, the application of non-antimicrobial preventive measures and the prophylactic use of specific antimicrobials.

Key words: Urinary tract infections, urinary tract infections/prevention and control, recurrence, postmenopause.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por infección del tracto urinario (ITU) recurrente a la presencia de dos episodios en los últimos 6 meses o tres episodios en los últimos 12 meses.⁽¹⁾ Este hecho merece especial atención, ya que se ha estimado que el 50% de las mujeres experimenta al menos un episodio de ITU durante su vida y el 20 a 30% de ellas experimenta ITU recurrentes.⁽²⁾ Las recurrencias se incrementan durante la postmenopausa. En la mujer postmenopáusica la prevalencia de tener un episodio de ITU en un año oscila entre 8 a 10%.⁽³⁾

En aquellas pacientes con un período libre de enfermedad, la orina se esteriliza con la an-

tibióticoterapia adecuada y la posibilidad de recurrencia o reinfección se comprueba con el urocultivo de control. El cultivo de orina es útil, ya que permite no sólo identificar si se trata del mismo germen o misma cepa (recurrencia) o si se trata de distinto germen o distinta cepa (reinfeción), sino también que casos requieren de una valoración urológica morfológica o funcional.

La recurrencia puede deberse a una reinfección, la forma más frecuente (generalmente en el 95% de los casos), o una persistencia (en el 5% restante).

La reinfección se presenta dos semanas luego de iniciado el tratamiento y es producida por bacterias distintas a la cepa infectante inicial, proveniente de fuera del tracto urinario. Esto se debe a una infección ascendente recurrente desde el introito vulvar y reservorio rectal, lo que se ve facilitado por el coito.⁽⁴⁾

De esta manera se produce una interacción entre las cepas infectantes y la célula urotelial femenina favorecida por factores de adherencia bacteriana denominados fimbria o pili, presentes en la mayoría de las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* (pili tipo 1 o pili manosa sensible).

La persistencia bacteriana es producida por la misma bacteria desde un foco dentro del tracto urinario, en las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento. Esta condición generalmente se debe a anomalías de las vías urinarias tales como litiasis, uréter duplicado, uréter ectópico y divertículo uretral. Por tanto, en las ITU recurrentes o persistentes se justifica el estudio morfológico de las vías urinarias mediante ecografía, radiografías o endoscopias.

En general, las recurrencias o persistencias se deben a un tratamiento inadecuado, o a un tratamiento de pulso demasiado corto, o a alguna patología urológica que favorezca el acantonamiento de un microorganismo en un lugar no accesible al antimicrobiano. En algunas ocasiones, a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado (en dosis y duración), y sin patología urológica demostrable, no se encuentra la causa. En estas situaciones se aconseja continuar con antibióticos durante un mes.

En los últimos años uno de los factores más importantes que afectan el manejo de la ITU ha sido la aparición de resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos adquiridos en la co-

munidad. Aunque por el momento los antibióticos, por lo general, pueden asegurar el éxito terapéutico o preventivo de la ITU, la aparición de resistencia a los antimicrobianos entre los uropatógenos pronto puede limitar nuestra capacidad para manejarlos.

Se piensa que diferentes tipos de conductas aumentan el riesgo de una ITU recurrente, pero su asociación no ha sido claramente demostrada en ensayos clínicos. Los factores de riesgo conductuales de una ITU que se observan en la mujer a cualquier edad, generalmente son: una reducción de la ingesta de líquidos, un retraso habitual de la micción, el retraso de la micción poscoital, la higiene vulvar de atrás a adelante luego de la defecación, los lavados vaginales innecesarios y el uso de ropa demasiado ajustada.

En la mujer postmenopáusica el riesgo elevado de ITU está asociado con una disminución en los niveles de estrógenos. Además, en esta etapa vital, se agregan otros factores de riesgo como la historia de ITU antes de la menopausia, la incontinencia urinaria, la presencia de prolapso (cistocele), un aumento en el volumen residual y la presencia en el grupo de sangre AB0 de un antígeno "no secretor".⁽⁵⁾

En pacientes con patología del suelo pélvico pasible de cirugía, la corrección del defecto, generalmente, mejora o reduce la frecuencia de las ITU recurrentes.

En pacientes sin disfunciones del piso pélvico se consideran las estrategias terapéuticas basadas sobre todo en el uso de antimicrobianos.

La infección urinaria recurrente en la mujer postmenopáusica constituye un desafío para el clínico, para la paciente y para el sistema sanitario del país.

El objetivo de este artículo es conocer las recomendaciones y el nivel de evidencia de los aspectos terapéuticos y preventivos de las ITU en cada mujer que se trata por una recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó a través de MEDLINE una búsqueda bibliográfica no sistematizada sobre la infección urinaria recurrente en la mujer postmenopáusica y se relacionó según el grado de recomendación de evidencia del *Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)* para intervenciones preventivas y terapéuticas. Se utilizó

MEDLINE como la base de datos más importante de la *National Library of Medicine (NLM)* y se empleó el sistema "PubMed" que dispone de varias modalidades de búsqueda y permite el acceso a bases de datos bibliográficos compiladas por la NLM.

Además, se valió del sistema de recomendación de evidencia propuesto por el *Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)* para intervenciones preventivas y terapéuticas. Dicho sistema establece un grado de recomendación con un orden por letras de abecedario de la A (existe evidencia para ejercer una acción) a la E (no debe llevarse a cabo una acción determinada); y también establece los niveles de evidencia clasificados según diseño de estudio de I a III, disminuyendo en calidad según se acrecienta numéricamente.

RESULTADOS

Manejo terapéutico y preventivo

La finalidad del empleo subsecuente de antibiótico para tratar la orina reinfecteda es conseguir que la orina se vuelva estéril. Con el propósito de erradicar las ITU, los antibióticos deben administrarse en dosis suficientes para exceder, con un amplio margen, la concentración mínima necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano. Las mujeres con recurrencias frecuentes que son conscientes de sus síntomas y confirmación previa por pruebas de diagnóstico, pueden tratarse empíricamente sin pruebas recurrentes de piuria.

Por otro lado, si se documenta mediante un cultivo de orina una ITU recurrente, se debe pensar en tres posibles estrategias terapéuticas y preventivas con antimicrobianos: en forma continua, postcoital o autotratamiento.

Antes de iniciar un plan con antimicrobianos se debe considerar otras medidas preventivas que se mencionan a continuación.

Medidas higiénicas generales

Hidratación

La ingesta de líquidos recomendada para prevenir la ITU recurrente es un tema controvertido en la literatura. Una ingesta de líquidos no demasiado alta pero suficiente para lograr una producción diaria de orina de aproximadamente 1,5 litros, parece ser razonable para alcanzar,

por un lado un efecto de lavado suficiente y por otro evitar demasiada dilución de sustancias y antimicrobianos.⁽⁶⁾ De todos modos, existe poca evidencia a este respecto.

Frecuencia de la micción

El vaciamiento vesical frecuente asociado con una buena diuresis reduce el período de incubación del patógeno, considerando las condiciones de crecimiento favorables en el ambiente húmedo de la vejiga. Asumiendo que una bacteria duplica en un tiempo de 20 minutos, con un volumen vesical de 300 ml y un volumen residual de 3 ml, la población bacteriana alcanzará una densidad previa en aproximadamente 2 horas.⁽⁷⁾ La frecuencia miccional recomendada debe ser entre 2 a 3 horas. En la mujer postmenopáusica se ha demostrado que el incremento del volumen residual miccional con o sin cistocele es un factor de riesgo de ITU recurrente.⁽⁸⁾

Actividad sexual

La relación entre ITU recurrente y la actividad sexual es bien conocida. El riesgo de cistitis aumenta significativamente con la frecuencia de las relaciones sexuales, con diferentes compañeros sexuales, con el cambio de pareja durante los últimos 12 meses, así como con el sexo oral y anal.⁽⁹⁾ No es de extrañar el hecho que las relaciones sexuales también han demostrado ser un factor de riesgo de ITU recurrente en mujeres posmenopáusicas⁽¹⁰⁾ (Recomendación B-II). Por esta razón se sugiere la micción postcoital como una medida preventiva, aunque no está debidamente demostrada.

Manejo profiláctico farmacológico

No antimicrobiano

Profilaxis con estrógenos

Los estrógenos vaginales (en crema, óvulos o anillos) pueden atenuar la atrofia del epitelio uretral, del trigono y de la vagina. Se ha demostrado que los estrógenos vaginales reducen el número de ITU cuando se comparan con placebo.^(11, 12) (Recomendación A-II).

El uso de estrógenos sistémicos es un tema diferente que en algún momento ha generado controversias. Se ha demostrado que los estrógenos orales no reducen las ITU, comparados con placebo.^(12, 13) Por lo tanto, no se debe pres-

cribir estrógenos orales para su prevención (Recomendación E-I). Los estrógenos vaginales en comparación con el uso de antibióticos orales han demostrado tener resultados heterogéneos (Recomendación C-II).

En la actualidad existen pocos ensayos clínicos aleatorizados (RCT) para hacer frente al rol de los estrógenos en relación a las ITU. La administración de estrógenos vaginales debe considerarse en la mujer en la postmenopausia (Recomendación A-I).

Acidificación de la orina

La acidificación de la orina es un tema controversial y no tan profundamente estudiado. Se propone como beneficio una reducción de la adherencia bacteriana al uroepitelio y a las superficies de catéteres, pero también se ha observado que la acidificación de la orina con L-metionina o altas dosis de vitamina C (ácido ascórbico) no disminuye el valor del pH de la orina a tal grado que se logre una disminución significativa del crecimiento bacteriano.⁽¹⁴⁾ En la práctica clínica habitual el uso de vitamina C, en intervalos de dosis aceptables, no es útil para la prevención (Recomendación B-II).

Uso de Arándanos rojos ("*Drinking Cranberry Juice*")

Existen estudios previos randomizados que han sugerido que el arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) es útil en reducir la frecuencia de ITU en la mujer.^(15, 16) Los arándanos administrados durante 6-12 meses son moderadamente efectivos en la prevención de nuevos episodios de infecciones recurrentes (Recomendación A-I), pero no fueron eficaces en pacientes con pocos episodios de ITU (Recomendación A-II). Algunos estudios pequeños demostraron beneficios pequeños para las mujeres con ITU recurrentes pero cuando se incluyeron los estudios en uno más grande, no hubo diferencias estadísticamente significativas.⁽¹⁷⁾ Un meta-análisis de la Cochrane⁽¹⁷⁾ muestra que el arándano rojo no redujo significativamente la aparición de ITU sintomática en la mujer adulta con infecciones recurrentes. Por tanto, los arándanos rojos constituyen una opción a considerar, en forma personalizada e individual, en la prevención de las ITU recurrentes en la mujer postmenopáusica.

Profilaxis con D-mannosa

La D-mannosa es un azúcar que tiene un rol importante en el metabolismo humano especialmente en la glicosilación de ciertas proteínas. El mecanismo de acción supuesto consiste en inhibir la adherencia bacteriana a las células del urotelio. Un estudio aleatorizado⁽¹⁸⁾ sugiere que el uso de D-mannosa podría llegar a recomendarse para prevenir las ITU recurrentes (Recomendación A-II).

Profilaxis con probióticos

Los probióticos aceptados para la profilaxis de las ITU son las cepas *Lactobacillus spp.* Se puede considerar el uso de probióticos intravaginales que contienen *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus crispatus* para prevención de ITU recurrentes.

Los datos agrupados en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados disponibles no muestran ningún beneficio convincente de los productos con lactobacillus en la prevención de las ITU recurrentes. Sin embargo, las diferencias en eficacia entre preparaciones disponibles sugieren que se necesitan ensayos adicionales antes de hacer cualquier recomendación para el uso.⁽¹³⁾

Una revisión de Cochrane⁽¹⁹⁾ demostró que no hay ningún beneficio significativo para los probióticos en comparación con placebo o no tratar, pero ese beneficio no se puede descartar ya que los datos eran pocos y derivados de estudios pequeños con información metodológica deficiente.

La evidencia actual no puede descartar una reducción o un aumento de ITU recurrentes en mujeres que utilizan probióticos profilácticos ya que existen pruebas insuficientes de estudios aleatorizados sobre el efecto de los probióticos (Recomendación B-II).⁽¹⁹⁾

Profilaxis inmunoactiva

UroVaxon[®] (OM-89) es recomendada para inmunoprofilaxis en mujeres con ITU recurrentes no complicadas (Recomendación B-II).⁽²⁰⁾ Es una vacuna de administración oral de extractos proteicos liofilizados de cepas de *E. coli* con alto contenido de antígenos bacterianos que producen una estimulación inmunológica.

Las vacunas de mucosa vaginal, son vacunas de células completas con cepas uropatógenas

humanas muertas por calor que reducen ligeramente la ITU recurrente.⁽²¹⁾ No hay estudios adecuados que evalúen la efectividad de la administración vaginal (Recomendación C-III).

Profilaxis con desinfectantes químicos

Las sales de metenammina (hippurate y mandelate) resultaron menos eficaces en la profilaxis a largo plazo que los antibióticos, pero más eficaces que el placebo. Los estudios habían incluido sólo un bajo número de pacientes y fueron de baja calidad por lo que la recomendación de la revisión Cochrane no fue favorable⁽²²⁾ (Recomendación C-III).

Profilaxis con instilaciones endovesicales

La instilación dentro de la vejiga de ácido hialurónico se ha utilizado para la reposición de capa de glicosaminoglicanos en la terapia de la cistitis intersticial y rídica, y en la prevención de las ITU recurrentes. Una revisión clínica concluyó que es necesario confirmar los beneficios de este tipo de terapia y por tanto ninguna recomendación general es posible en este uso.⁽²³⁾

Manejo profiláctico farmacológico antimicrobiano

El uso de antimicrobianos debe administrarse continuamente y con dosis bajas siendo la piedra angular en el tratamiento y prevención de las ITU recurrentes.

La administración del fármaco puede realizarse en forma diaria o semanal durante períodos más largos, generalmente entre 3 a 6 meses (Recomendación A-I), o también como una dosis única posterior al coito vaginal⁽²⁴⁾ (Recomendación A-I).

Los regímenes de profilaxis con antibióticos incluyen una dosis diaria, preferentemente nocturna, de dosis bajas de nitrofurantoína (50 o 100 mg), sulfametoxazol/trimetoprim (400 mg/80 mg) o fosfomicina trometamol (3 gramos cada 7 a 10 días). Hay que ser prudente a la hora de indicar nitrofurantoína ya que dosis altas y el uso prolongado de dicho fármaco podría producir efectos adversos potencialmente graves a nivel pulmonar, hepático, renal y digestivo. Sin embargo, con las dosis bajas empleadas en la profilaxis no se describen dichos efectos colaterales.

Para la profilaxis antimicrobiana postcoital se utilizan los mismos fármacos y las mismas dosis de la profilaxis continua administrada sólo después del coito vaginal.

El tratamiento antimicrobiano iniciado por la paciente constituye otra forma de manejo de las ITU recurrentes, sobre todo en mujeres que no desean profilaxis continúa ni postcoital. Este autotratamiento está indicado en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con ITU documentada, con una buena relación médico-paciente y que hayan mostrado buena adhesión a las indicaciones médicas. El médico prescribe un antibiótico que la paciente se administrará sólo en casos de síntomas de cistitis aguda, con o sin examen de orina previa.⁽²⁵⁾ La paciente sabe de antemano que debe controlarse precozmente si los síntomas no desaparecen en 48 horas.

En aquellos casos en que reaparece la recurrencia de las ITU se consideran las opciones preventivas ya mencionadas o se reinstaura el uso de antimicrobianos durante un período más prolongado (12 meses).

CONCLUSIONES

- Los desafíos de la ITU en la mujer postmenopáusica son las recurrencias y sus opciones de prevención.
- Las mujeres de todas las edades con frecuencia experimentan infecciones recurrentes que causan una morbilidad considerable. La mayoría de las ITU recurrentes son reinfecciones provocadas por bacterias fecales y pueden tratarse con éxito mediante profilaxis en dosis bajas.
- El uso de estrógenos vaginales, la administración de arándanos o D-manosa durante 6 meses reducen la frecuencia de las infecciones recurrentes en mayor o menor medida.
- La administración continua o postcoital de antibióticos, durante 3 a 6 meses, con fosfomicina trometamol (3 gramos semanales), o con dosis bajas nocturnas de sulfametoxazol/trimetoprim (400 mg/80 mg) o de nitrofurantoína (50 o 100 mg) son opciones eficaces en la prevención de las recurrencias de las infecciones urinarias.
- Es imperativo conocer todos los aspectos y evaluar las posibles medidas de tratamiento y de prevención en cada paciente con una

ITU. La primera medida profiláctica es aplicar cambios comportamentales en la paciente con el fin de modificar aquellos factores de riesgo posibles; la segunda forma de prevención es aplicar las medidas no antimicrobianas ya expuestas; la tercera forma profiláctica es el uso de antimicrobianos, sin olvidar los efectos adversos y colaterales por el empleo innecesario por largo tiempo de los mismos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology web site Update 2015.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014, 28: 1-13.
3. Jackson SL, Boyko EJ, Schoeles D, et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004; 117:903-11.
4. Fowler JE Jr. Urinary tract infections in women *Urol Clin North Am* 1986; 13: (4) 673-83.
5. Stapleton A. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Lancet* 1999; 355:7-8.
6. Vahlensieck W. Therapy strategies in recurrent urinary infections (in Germany). *Nieren- und Hochdruckkrkh* 2015; 44: 299-306.
7. O'Grady F, Cattell WR. Kinetics of urinary tract infection. II. The Bladder. *Br J Urol* 1966; 38: 16-62.
8. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm W. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 152-6.
9. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4):259-68.
10. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in postmenopausal women. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 595-9.
11. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections *N Engl J Med* 1993, 329:753-756.
12. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008; CD005131.
13. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981-9.
14. Günther M, Noll F, Nützel R, Gläser E, Kramer G, Stöhrer M. Prophylaxis of urinary tract infections (in German). *Urologe B* 2002; 42:218-220.
 15. Kontiokari T, Sundquist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322 (7302): 1571
 16. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and costs effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9: 1558-62.
 17. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 CD001321.
 18. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized trial. *World J Urol* 2014; 32:79-84.
 19. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infection in adults and children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2015, CD008772.
 20. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009, 33-111-119.
 21. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, Schmidt DM, Leveson GE. . Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol* 2003, 170: 867-869.
 22. Lee B, Bhuta T, Craig J, Simpson J. Methenaminahippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003265.
 23. Madersbacher H, von Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms cystitis with intravesical glycosaminoglycans-a review. *NeuroUrodyn* 2013; 32:9-18.
 24. De Cueto M, Aliaga L, Alos JJ, Canut A, Los-Arcos I, Martinez JA, Mensa J, Pintado V, Rodriguez-Pardo D, Yuste JR, Pigrau C. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infections: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases (SEIMC) *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2017; 35(5):314-320.
 25. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999; 161: 201-211.