

Artículo de revisión

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>

Infección del tracto urinario en la enfermedad renal crónica

Urinary tract infection in chronic kidney disease patients

Rebeca García-Agudo^{1,2,5}, Nayara Panizo³, Beatriz Proy Vega²,Pedro García Martos^{2,4}, Ana Fernández Rodríguez⁵¹Servicio de Nefrología, Hospital La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.²Departamento de Investigación, Asociación Española de Hígado y Riñón, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.³Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.⁵Departamento de Citología e Histología normal y patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Resumen

Las infecciones en personas con enfermedad renal crónica son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los pacientes renales presentan factores de riesgo específicos para la adquisición de infecciones, que además suelen ser más graves, de progresión más rápida y de resolución más lenta que en sujetos sanos. La infección del tracto urinario en esta población es a menudo complicada debido a la presencia de diabetes, microorganismos multirresistentes, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, alteraciones metabólicas y el uso frecuente de sonda vesical. Las infecciones urinarias ocasionan una de las tasas más altas de hospitalización en diálisis y son muy prevalentes en el trasplante renal. Este trabajo tiene como objetivo revisar la literatura publicada sobre la etiología, el diagnóstico microbiológico y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: infecciones urinarias, insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo renal, diálisis, trasplante de riñón, hospitalización.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>

Abstract

Infections in chronic kidney disease patients are a major cause of morbidity and mortality. Renal patients have specific risk factors for acquiring infections, which also tend to be more severe and have a more rapid progression and slower resolution than in the healthy individuals. Urinary tract infection in renal patients is often complicated due to the presence of diabetes, multiresistant microorganisms, anatomic or functional abnormalities of the urinary tract, metabolic disturbances and the frequent use of urinary catheters. It causes one of the highest rates of hospitalization among dialysis patients and is highly prevalent in kidney transplantation. The aim of this work is to review the etiology, microbiological diagnosis and treatment of urinary tract infections in chronic kidney disease patients.

Key words: Urinary tract infections, chronic kidney disease, renal replacement therapy, dialysis, kidney transplantation, hospitalization.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>

Citación: García-Agudo R, Panizo N, Proy Vega B, García Martos P, Fernández Rodríguez A. Infección del tracto urinario en la enfermedad renal crónica. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):70-83. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>

Correspondencia: Rebeca García Agudo, rgarciaagudo@hotmail.com

Recibido: 20.02.19 • **Aceptado:** 18.09.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) incluye un grupo heterogéneo de procesos con una sintomatología clínica variable. Su incidencia en la población ha cambiado en la última década, con un incremento de la prevalencia de la ITU de origen comunitario, entre otras razones por el aumento de la esperanza de vida, mientras que ha descendido significativamente la prevalencia de ITU nosocomial, debido a la menor utilización de sondas urinarias y la sustitución de circuitos abiertos por cerrados¹.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia durante al menos tres meses de una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o la existencia de lesión renal, definida por la presencia de anormalidades renales estructurales (detectadas por ecografía) o funcionales (presencia de albuminuria o alteraciones del sedimento urinario o hidroelectrolíticas secundarias a daño glomerular, vascular o tubulointersticial)².

Las complicaciones infecciosas en la ERC constituyen una fuente importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS), bien sea hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal, presentando un proceso infeccioso con una frecuencia tres veces superior³⁻⁷. La aparición de infecciones en la ERC se asocia de forma independiente con la progresión hacia ERC terminal, isquemia cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad⁸.

El paciente con ERC tiene con mayor frecuencia factores de riesgo para la adquisición de infecciones diversas. Por un lado, la uremia origina alteraciones en la respuesta humoral, la función linfocitaria, los macrófagos y los polimorfonucleares. Por otro, la causa subyacente de la ERC es en ocasiones una condición que compromete la normal evacuación de la orina y la integridad de la vía urinaria, o bien implica su manipulación (reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena, válvulas uretrales, prostatismo, sondaje vesical, cateterización renal, litiasis complicada, poliquistosis). En otros casos, es

la diabetes la causa subyacente tanto de la ERC como de la mayor susceptibilidad de la aparición de ITU y su peor evolución, en especial en pacientes de sexo femenino y edad avanzada.

La incidencia de ITU en la ERC aumenta conforme la enfermedad progresa y se deterioran los mecanismos defensivos frente a la infección⁹. En pacientes en diálisis son responsables de altas tasas de hospitalización, seguidas solo por la infección pulmonar y la sepsis⁴. En el caso de los trasplantados renales, es aún más frecuente la bacteriuria (35-80%) y su progresión a ITU a causa de infecciones previas en el riñón trasplantado, manipulación de la vía urinaria y medicación inmunosupresora¹⁰. La aparición de ITU es la primera causa de bacteriemia en estos pacientes e implica un incremento del riesgo de aparición de insuficiencia renal y fracaso del injerto¹¹.

Pese al indudable incremento de pacientes con ERC en los últimos años, existen escasas publicaciones sobre la ITU en esta población, en la que su tratamiento antibiótico también resulta un tema especialmente problemático, ya que conlleva el riesgo de nefrotoxicidad y la necesidad de ajuste farmacológico a la función renal o la diálisis; el pH bajo en el medio urinario y las alteraciones del urotelio a su vez tienden a disminuir la eficacia de los tratamientos.

El objetivo de la presente revisión es ofrecer una visión completa, práctica y actualizada sobre las particularidades del manejo de la ITU complicada y no complicada en el paciente con ERC.

Clasificación de la ITU

Según su localización anatómica, las infecciones urinarias se clasifican en: 1) infecciones de vías bajas: uretritis, cistitis, prostatitis y orquiepididimitis; y 2) del tracto urinario superior: pielonefritis aguda, absceso intrarrenal, absceso perinéfrico y necrosis papilar infecciosa. El primer grupo es más frecuente y se desencadena por vía ascendente, mientras que el segundo grupo puede originarse tanto por vía ascendente como por vía hematógena (bacteriemia). Aunque la localización sintomática de la ITU esté definida en un determinado nivel, todos los tejidos

del tracto urinario pueden afectarse parcialmente. La sintomatología, el pronóstico y las pautas terapéuticas son diferentes en cada situación clínica.

La **bacteriuria asintomática** se define por la presencia de más de 100.000 UFC/ml en dos muestras de orina en ausencia de sintomatología clínica, aunque se acompaña de leucocituria manifiesta en la mayoría de los pacientes diabéticos y ancianos. Por lo general, la bacteriuria asintomática no precisa de tratamiento, salvo en los siguientes casos, en los que se recomienda su detección sistemática: embarazadas (si no se trata, puede derivar en pielonefritis en un 20-40% de los casos¹²), niños menores de 5 años (sobre todo si presentan reflujo vesicoureteral), pacientes sometidos a manipulación de la vía urinaria (riesgo de bacteriemia), neutropénicos (riesgo de sepsis) y trasplantados renales (por protocolo en los primeros 3-6 meses del trasplante por el riesgo de sepsis y fallo del injerto)¹³.

Se considera **ITU no complicada** aquella que afecta a individuos con un tracto urinario estructuralmente normal y cuyos mecanismos de defensa se encuentran intactos. La mayoría de estas infecciones responden bien al tratamiento antibiótico. La cistitis se caracteriza por disuria, polaquiuria y micción imperiosa (síndrome miccional), a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente y hematuria; en la mujer –y en especial la de edad avanzada– es relativamente frecuente la incontinencia urinaria. En la mujer con síndrome miccional puede plantearse el diagnóstico diferencial de la

cistitis con uretritis infecciosa o traumática y con vaginitis; en el varón joven o de mediana edad con síndrome miccional y ausencia de patología urológica o manipulación de la vía urinaria, se debe descartar una uretritis, sobre todo si existe supuración uretral, o una prostatitis, si la infección es recurrente.

Se habla de **ITU complicada** cuando afecta a pacientes con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación de la vía urinaria, sonda vesical permanente, ERC, diabetes, anomalías metabólicas, inmunodepresión o presencia de microorganismos multirresistentes (tabla 1). Los pacientes diabéticos son más susceptibles a la progresión de la infección al parénquima renal, especialmente en la ITU por enterobacterias¹⁴ y cuando existen factores de riesgo asociados como edad avanzada, proteinuria, bajo índice de masa corporal, ERC, neuropatía autonómica y antecedente de ITU recurrente¹⁵. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son esenciales para evitar complicaciones que provoquen el deterioro de la función renal^{16,17}.

La **pielonefritis aguda** se debe sospechar ante la presencia de fiebre, escalofríos, afectación del estado general, dolor lumbar o puñopercusión positiva y náuseas o vómitos, con menor frecuencia. Alrededor del 30% de los pacientes con cistitis padecen infección silente del parénquima renal, sobre todo varones y mujeres embarazadas, menores de 5 años, diabéticos, inmunodeprimidos, pacientes con ERC, anomalía anatómica o funcional de las vías urinarias o ITU por *Proteus*. La pielonefritis aguda

Tabla 1. Factores que definen a la ITU complicada.

Anomalías estructurales
Obstrucción del tracto urinario, prostatitis, litiasis renoureteral, procedimientos de derivación urinaria, infección quística renal, catéteres urinarios, sonda vesical, reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena, absceso renal, fístulas en el tracto urinario
Anomalías metabólicas
Diabetes, embarazo, insuficiencia renal
Alteraciones de la inmunidad
Trasplante de órganos sólidos, neutropenia, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas
Patógenos inusuales o multirresistentes
Hongos, <i>Mycoplasma</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otras bacterias resistentes, productoras de BLEE y carbapenemasas, bacterias formadoras de cálculos (<i>Proteus</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i>).

suele presentar leucocitosis con desviación a la izquierda y bacteriemia en el 20-30% de los casos, de los que una tercera parte da lugar a *shock* séptico. Se puede deteriorar la función renal por sepsis, endotoxemia, hipotensión e hipoperfusión renal¹⁸.

La **pielonefritis crónica** se origina en pacientes con alteraciones anatómicas importantes, como uropatía obstructiva, cálculos de estruvita o, más frecuentemente, reflujo vesicoureteral, que se da en el 30-45% de los niños con infecciones sintomáticas¹⁹. Esta infección crónica parcheada y con frecuencia bilateral de los riñones produce atrofia y deformación calicial, con cicatrización del parénquima suprayacente, y constituye, junto a la nefritis intersticial crónica y proporcionalmente al aumento de edad, la etiología de la ERC terminal en el 11-28,6% de los pacientes en TRS con diálisis o trasplante renal, según los últimos datos disponibles del Registro Español de Enfermos Renales²⁰.

Etiología microbiana de la ITU en la ERC

Los microorganismos patógenos que pueden ocasionar ITU son muy variados y provienen de todos los estamentos del reino biológico: bacterias, hongos, virus y parásitos.

La infección es bacteriana y monomicrobiana en más del 95% de los casos; el resto se encuentra en pacientes hospitalizados, instrumentalizados o intervenidos quirúrgicamente por patología urológica, con vejiga neurógena y/o portadores de sonda urinaria permanente²¹.

La etiología de la ITU varía dependiendo del tipo de infección, la existencia de factores predisponentes, los tratamientos antimicrobianos previos y el ámbito de adquisición (comunitario o nosocomial). La mayoría de episodios están producidos por microorganismos que provienen del colon y, por tanto, la microbiota fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la ITU; el resto tiene una etiología exógena, por microorganismos introducidos en las vías urinarias durante su manipulación. La pielonefritis aguda de origen hematógeno es rara y suele estar producida por *Staphylococcus aureus* y levaduras.

La ITU en los pacientes con ERC presenta una etiología microbiana similar a la del resto de la población, con predominio de los bacilos gramnegativos sobre los cocos grampositivos²². Sin embargo, la frecuencia de cocos grampositivos y levaduras en la ITU de los pacientes con ERC es mucho más elevada que en la población general. A modo de referencia, en una revisión de 21.083 urocultivos positivos de pacientes procedentes del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (España), encontramos un 24,9% de ITU por cocos grampositivos y un 6% por levaduras en pacientes con ERC en relación con un 7,9% y un 1,7% en la población general, respectivamente (tabla 2). Otro hecho importante es que en los pacientes con ERC aumenta la frecuencia de infecciones mixtas y de microorganismos resistentes a los antimicrobianos convencionales²². En el caso de nuestra serie se halló un 6,4% de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y un 7,3 y 9,1% de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE y carbapenemasas, respectivamente.

Escherichia coli es el microorganismo implicado con más frecuencia en cualquier tipo de paciente, tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario, y en la ITU complicada y no complicada^{23,24}. Su frecuencia es menor en pacientes tratados y en infecciones crónicas, a expensas de otros microorganismos oportunistas en presencia de comorbilidad, antibioterapia, inmunosupresión, instrumentación urológica y maniobras quirúrgicas. La existencia de factores de colonización en *E. coli*, como los pili o fimbrias, con gran afinidad por los glucoesfingolípidos P1 de las células del epitelio uretral, le confiere una mayor adherencia y una rápida invasión de las vías urinarias, aunque no todas las cepas poseen la misma capacidad para infectar el aparato urinario. En *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos a los que se denomina A, B1, B2 y D. Las cepas de *E. coli* patógenas extraintestinales, entre las que se incluyen las uropatógenas, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia. Los aislados de *E. coli* del grupo B2 producen el 69% de las cistitis, el 67% de las pielonefritis y el 72% de las sepsis urinarias²⁴.

Tabla 2. Etiología microbiana de la ITU en ERC vs sin ERC.*

Microorganismos	699 pacientes con ERC		20.384 pacientes sin ERC	
	Número	Porcentaje (%)	Número	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	296	42,35	13.123	64,38
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55	7,87	1.554	7,62
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	6,58	1.017	4,99
<i>Proteus mirabilis</i>	28	4,01	1.628	7,99
<i>Enterobacter cloacae</i>	25	3,58	278	1,36
<i>Morganella morganii</i>	14	2	292	1,43
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	0,86	227	1,11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	0,86	211	1,03
<i>Citrobacter freundii</i>	5	0,72	3	0,01
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,29	94	0,46
Total bacilos gramnegativos	483	69,1	18.427	90,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	89	12,73	1.042	5,11
<i>Enterococcus faecium</i>	26	3,72	26	0,13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	3,43	166	0,81
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14	2	159	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	1,29	123	0,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7	1	85	0,42
<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	5	0,72	16	0,08
Total cocos grampositivos	174	24,89	1.617	7,93
<i>Candida albicans</i>	36	5,15	300	1,47
<i>Candida glabrata</i>	4	0,57	28	0,14
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0,29	12	0,06
Total levaduras	42	6,01	340	1,67

*Datos procedentes del Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

En los pacientes con ERC aumenta la frecuencia de la ITU producida por otros bacilos gramnegativos del grupo de las enterobacterias diferentes a *E. coli*, como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* y *Citrobacter freundii*, junto con *Pseudomonas aeruginosa*, generalmente presente en pacientes portadores de catéteres de Foley y en infecciones complicadas. En la serie mencionada hemos observado una mayor proporción de ITU por *Proteus mirabilis* en la población general y un ligero predominio de *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii* y *Serratia marcescens*. Con respecto a los cocos grampositivos, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*,

Streptococcus agalactiae y las diversas especies de *Staphylococcus* constituyen, en los pacientes con ERC, la etiología de la ITU no producida por bacilos gramnegativos, con una frecuencia claramente superior a la población general²⁵. Igual sucede con las levaduras, sobre todo con la especie *Candida albicans*, responsable de ITU en pacientes inmunodeprimidos, más aún diabéticos y aquellos que presentan catéteres permanentes²⁶.

Mención especial merecen las cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas. La resistencia a carbapenemes puede

deberse a la producción de carbapenemasas o bien de enzimas que alteran la acción de los carbapenemes en asociación con otros mecanismos como pueden ser alteraciones de la permeabilidad de la pared de la cepa, por modificaciones en sus porinas^{27,28}. Los pacientes con ERC presentan con mayor frecuencia uno o varios factores de riesgo para desarrollar infecciones por cepas BLEE (+) como son la diabetes, el uso de sondas urinarias o catéteres vasculares, el tratamiento con hemodiálisis y el uso previo de cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas²⁹. Además, las cepas productoras de BLEE son a menudo resistentes a otros grupos de antimicrobianos, incluyendo aminoglucósidos y fluorquinolonas, lo que limita más las posibilidades de tratamiento³⁰.

Diagnóstico de la ITU

El diagnóstico de una ITU se establece habitualmente por la sintomatología y la presencia de leucocitos, nitritos, esterasa leucocitaria y bacterias en el sedimento urinario. Si bien las guías no recomiendan este método en población general salvo en casos dudosos, recurrencia sintomática u opciones terapéuticas limitadas por intolerancias o alergias a antibióticos³¹, en población con ERC esta sospecha debe ser confirmada, si es posible, por la demostración del agente etiológico mediante urocultivo³², dado el mayor riesgo de multiresistencias en esta población.

Urocultivo. El urocultivo constituye un método de estudio de la ITU que no ha sido desbancado por las técnicas automatizadas. Es imprescindible para distinguir una contaminación accidental de una bacteriuria significativa. Se realiza teniendo en cuenta el sedimento urinario y/o la tinción de Gram de una gota de orina sin centrifugar.

El urocultivo va encaminado al aislamiento del mayor número de microorganismos con el menor número de medios de cultivo; se recomienda el uso mínimo de dos placas: una de agar sangre o agar chocolate, para la estimación cuantitativa de la bacteriuria mediante el recuento de colonias, y otra de un agar selectivo lactosado (de MacConkey), para la diferenciación de enterobacterias y otros bacilos gramnegativos.

La mayoría de las ITU presentan recuentos bacterianos iguales o superiores a 100.000 UFC/ml, pero un 20% tiene recuentos entre 1.000 y 100.000 UFC/ml³³. La apreciación cuantitativa de la bacteriuria está sujeta a numerosos factores circunstanciales: recogida de la orina, condiciones fisicoquímicas de la misma, rapidez del examen, presencia de microorganismos lábiles y circunstancias del paciente y de la infección. Se pueden considerar las siguientes situaciones:

- En orinas obtenidas por punción suprapúbica o nefrostomía, cualquier recuento es indicativo de infección.
- La bacteriuria entre 1.000 y 10.000 UFC/ml apunta a una contaminación, sobre todo si es de flora mixta. Algunos microorganismos, como *Staphylococcus* y *Candida*, deben valorarse con recuentos bajos.
- Entre 10.000 y 100.000 UFC/ml de un único microorganismo debe sospecharse una ITU. La repetición del cultivo, la presencia de leucocituria y la sintomatología ayudan a la correcta interpretación. Un cultivo repetido con más de 50.000 UFC/ml del mismo microorganismo confirma la ITU.
- Recuentos iguales o superiores a 100.000 UFC/ml son indicativos de ITU. Las infecciones mixtas son raras y, generalmente, producto de una mala recogida de la muestra, salvo en pacientes con catéteres permanentes o anomalías anatómicas.

El urocultivo puede ser negativo o de dudosa valoración en los siguientes casos: ITU por microorganismos con exigencias de cultivo, presencia de formas L, prostatitis, uretritis, pielonefritis crónica y recidivante, obstrucción urinaria por litiasis, aumento de la diuresis, micción anterior reciente y presencia de antimicrobianos en la orina.

Diagnóstico de ITU en pacientes con ERC. Como se ha mencionado, los pacientes con ERC en cualquier estadio, así como los trasplantados renales, presentan diferentes grados de inmunosupresión que obligan a estar alerta sobre la posible aparición de una ITU complicada. En el caso de una ITU con fiebre, es

necesario descartar la elevación de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, como datos adicionales de gravedad y marcadores de evolución. No obstante, no es infrecuente la ausencia de respuesta febril en pacientes en TRS y trasplantados renales, por lo que ante la afectación del estado general se deben realizar dichas determinaciones en este grupo de pacientes.

A diferencia de la población general, en la que la hipercogenidad del parénquima estudiado por ecografía renal puede ser un dato sugerente de afectación del mismo con desarrollo de pielonefritis, los pacientes con ERC presentan basalmente dicha anomalía, por lo que su aparición no significará el desarrollo de esta complicación en ausencia de otros datos de la misma. Aun así, la técnica puede ser de utilidad ante la sospecha de ITU complicada por absceso renal, pielonefritis xantogranulomatosa, pielonefritis enfisematosa, litiasis coraliforme y obstrucción de la vía urinaria.

Adicionalmente se han de tener en cuenta las siguientes particularidades del diagnóstico de ITU en pacientes con ERC:

- Es elevada la prevalencia de diabetes en población con ERC y puede ser escasa la sintomatología en su presencia.
- Los pacientes en hemodiálisis a menudo son pacientes anúricos, por lo que la sintomatología puede reducirse a dolor suprapúbico. Asimismo, se debe sospechar la presencia de ITU en paciente anúrico en hemodiálisis que súbitamente recupera la micción espontánea.
- En diálisis peritoneal, el diagnóstico de ITU debe acompañarse de una actitud vigilante sobre la eventual aparición de peritonitis como complicación de la misma.

Tratamiento de la ITU en la ERC

El tratamiento de la ITU se basa en dos pilares fundamentales: la instrucción adecuada del paciente y la vigilancia bacteriológica. Aparte de prescri-

bir antimicrobianos, deben establecerse medidas para la prevención de la ITU: ingesta hídrica adecuada, micciones frecuentes, vaciamiento completo de la vejiga (prensa abdominal), medidas higiénicas tras la defecación y profilaxis antibiótica previa a la manipulación (cistografía, flujometría, dilatación uretral, recambio de doble J, etc.).

En el tratamiento antimicrobiano hay que considerar la variabilidad etiológica y las circunstancias que predisponen a la infección, así como las diferentes formas clínicas de la misma, que comportarán unas pautas de tratamiento especiales en cada caso. La finalidad principal del tratamiento es erradicar el microorganismo de la totalidad del tracto urinario, teniendo en cuenta si se trata de una ITU simple o complicada en la que se encuentra afectado el mecanismo de vaciamiento urinario o bien existen cuerpos extraños.

El tratamiento antimicrobiano se administra bajo las siguientes recomendaciones:

- Se aconseja la vía oral.
- Se prefieren los antibióticos bactericidas frente a los bacteriostáticos.
- No deben asociarse entre ellos, pues un microorganismo en bacteriostasis es menos sensible a un bactericida.
- Se eligen los antimicrobianos de mayor eliminación urinaria en estado activo, considerando el pH.
- Se utilizan preferentemente los de espectro de acción limitada para modificar lo mínimo la flora del paciente. En caso de reinfección, se cambiará por otro hasta conocer la orientación del antibiograma³⁴.
- Se tendrá precaución con los antibióticos nefrotóxicos, ajustando la dosis según el aclaramiento de creatinina o, en su defecto, la tasa de filtrado glomerular estimado.
- Deben evitarse en el tratamiento empírico aquellos agentes antimicrobianos para los que las

resistencias locales sean superiores a al 20% en el caso de cistitis y al 10% en el caso de pielonefritis³⁴.

- La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son capaces de filtrar diferentes antimicrobianos, que deben evitarse, ajustarse o administrarse tras la diálisis³⁵ (tabla 3).

No existe evidencia en la literatura médica de que el tratamiento antimicrobiano pueda prevenir las complicaciones de una ITU grave. La pobre correlación entre la gravedad de los síntomas y el riesgo de daño renal permanente, muy pequeño en cuanto a la progresión de la ERC, induce a no sobrepasar la prescripción de antibióticos más allá de la necesaria para suprimir la reacción inflamatoria aguda³⁶.

El pH y la osmolalidad urinarias pueden influir en la eficacia antibacteriana, especialmente en la de los aminoglucósidos³⁷. Todas las penicilinas alcanzan altas concentraciones en orina, pero ciprofloxacino tiene niveles superiores a amoxicilina con ácido clavulánico³⁸. Ocurre lo mismo con levofloxacino, pero no con otras quinolonas como gemifloxacino y moxifloxacino, que presentan bajas concentraciones urinarias. La nitrofurantoína no está indicada en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min por su poca o nula excreción en orina³⁹.

El tratamiento antimicrobiano de la **ITU complicada** (lo es por definición en los pacientes con ERC) se realizará con una dosis única de 3 g de fosfomicina, o bien tratamiento con nitrofurantoína durante siete días (siempre que el FG sea superior a 40 ml/min)³¹. Otras alternativas son siete días con amoxicilina-clavulánico o bien una fluoroquinolona (solo si las resistencias locales son bajas para estos agentes) en caso de alergia a betalactámicos⁴⁰. En la pielonefritis, la elección del antibiótico está condicionada por la necesidad especial de penetración en el parénquima renal y la duración es de 10-14 días, por vía parenteral al inicio si el paciente presenta criterios de ingreso. Las quinolonas se muestran más eficaces para penetrar en el parénquima, pero no presentan actividad frente a enterococos, por lo que no se recomiendan en nuestro medio.

En pacientes con ERC y **pielonefritis adquirida en la comunidad** sin factores de riesgo específicos para colonización por enterobacterias multirresistentes se recomienda tratamiento empírico con cefuroxima o una cefalosporina de tercera generación, que será sustituida en caso de alergia por fosfomicina, o en última instancia aztreonam o un aminoglucósido (prestando especial cuidado por su nefrotoxicidad). En caso de factores de riesgo para la presencia de microorganismos multirresistentes (diabetes *mellitus*, sonda urinaria permanente, hemodiálisis) se recomienda ertapenem aunque

Tabla 3. Antimicrobianos dializados en diálisis peritoneal y hemodiálisis

Antimicrobiano		
Dializados	Parcialmente dializados	No dializados
Aminoglucósidos	Cotrimoxazol	Anfotericina B
Amoxicilina	Eritromicina	Etambutol
Ampicilina	Fluoroquinolonas	Isoniazida
Aztreonam	Vancomicina	Meticilina
Carbenicilina		Rifampicina
Cefalosporinas		Teicoplanina
Fluconazol		
Metronidazol		
Trimetoprim		

otros carbapenémicos o piperacilina-tazobactam son alternativas aceptadas. En caso de alergia a penicilina la alternativa es el empleo de fosfomicina sódica intravenosa, recurriendo a amikacina como última opción bajo vigilancia estrecha de función renal por su nefrotoxicidad. (En caso de tratarse de un paciente ya en diálisis, la nefrotoxicidad no constituirá limitación para su uso a las dosis correspondientes a esta condición)³¹.

En el caso de **pielonefritis relacionada con la asistencia sanitaria** la primera elección es un carbapenémico con actividad antipseudomonas, o bien piperacilina-tazobactam. En pacientes alérgicos se debe considerar aztreonam, fosfomicina sódica intravenosa, amikacina en última instancia, o la asociación de estos dos últimos agentes (tabla 4). Se recomienda asociar cobertura para enterococo en pacientes con pielonefritis nosocomial y sepsis severa o riesgo de endocarditis (p. ej. por ser portador de válvula cardíaca). Tan pronto como se disponga del antibiograma se debe ajustar la antibioterapia

reduciendo la cobertura. Si a las 48-72 horas el paciente con pielonefritis está afebril y estable, se pasa a tratamiento por vía oral según antibiograma y se mantiene 10-14 días. La persistencia de la fiebre a las 72 horas del tratamiento o el empeoramiento durante el mismo puede deberse a nefritis bacteriana aguda focal, complicación supurada focal, obstrucción urinaria, necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa y microorganismo resistente al antibiótico⁴¹. La ITU por levaduras en pacientes diabéticos o con catéteres permanentes, incluso asintomática, debe tratarse con antifúngicos (fluconazol, voriconazol, anfotericina B); habitualmente es necesaria la retirada del catéter para eliminar la fuente de infección.

Una vez finalizado el tratamiento y transcurridas 48 horas, es aconsejable realizar un cultivo control para detectar infecciones recidivantes por fallo terapéutico. Las infecciones posteriores deben considerarse para su tratamiento durante largo tiempo (reinfecciones) o el estudio de posibles lesiones pielonefríticas o patología urológica (recidivas)^{41,42}

Tabla 4. Pautas de tratamiento de las ITU en ERC.

Infeción del tracto urinaria (complicada por definición en ERC)	
Tratamiento habitual durante 7 días (salvo con fosfomicina): Fosfomicina-trometamol 3 g en dosis única Nitrofurantoína (Sólo si TFGe > 40 ml/min) Amoxicilina clavulánico 500/125 mg cada 8 h Ciprofloxacino 250-500 mg /12 h (solo si resistências locales bajas) Levofloxacino 500 mg/ 24 h (solo si resistências locales bajas)	
Pielonefritis aguda Tratamiento 10 a 14 días. Vía intravenosa si criterios de ingreso. Ajustar dosis a función renal.	
Sin factores de riesgo de multirresistencia	
No alergia a betalactámicos	Alergia a betalactámicos
Cefuroxima Cefalosporina de 3ª generación	Fosfomicina Aztreonam Aminoglucósidos (última opción)
Con factores de riesgo de multirresistencia	
No alergia a betalactámicos	Alergia a betalactámicos
Ertapenem Piperacilina-tazobactam	Aztreonam Fosfomicina sódica IV ± amikacina (última opción)

En el caso de microorganismos multirresistentes, el empleo de fosfomicina ha demostrado utilidad bloqueando el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana de variedad de microorganismos tanto Gram positivos como Gram negativos, y ejerciendo sinergia con otros antimicrobianos⁴³.

Vacunación en la ITU

Las vacunas para la ITU recurrente tienen como fin reducir el uso frecuente de antibióticos, los eventos adversos y las resistencias bacterianas, prolongando el intervalo entre infecciones o disminuyendo radicalmente su incidencia.

En un metaanálisis de Naber *et al.*⁴⁴ con la vacuna vaginal SolcoUrovac® y la oral Uro-Vaxom®, se observó que el número de ITU era significativamente inferior en los pacientes tratados con la vacuna oral. La vacuna vaginal era efectiva si se administraba con un ciclo de refuerzo (50% de no recurrencia frente al 14% con placebo).

Desde 2010, se encuentra disponible la vacuna bacteriana individualizada Uromune®, que se aplica por vía sublingual durante un mínimo de tres meses y que actúa como inmunomodulador para la prevención de la ITU recurrente. Contiene cuerpos enteros de bacterias seleccionadas inactivadas de los principales organismos causantes de estas infecciones: *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Proteus mirabilis*⁴⁵.

Lorenzo-Gómez *et al.*⁴⁶ estudiaron retrospectivamente a 669 mujeres con ITU recurrente: 339 habían tomado una profilaxis antibiótica durante seis meses y 360 se habían administrado la vacuna sublingual bacteriana Uromune® durante tres meses. Todas las pacientes (100%) tratadas con antibiótico tuvieron al menos un episodio de ITU durante el período de 12 meses de seguimiento, con una media de 19 días libres de ITU y un rango de 5-300 días, mientras que solo 35 pacientes (9,7%) del grupo de Uromune® lo presentaron. La reducción de riesgo absoluto se cifró en el 90,28% y el número de pacientes necesarias para tratar fue del 1,1. Los mis-

mos autores⁴⁷ compararon Uromune® durante 3 meses frente a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (200/40 mg/día) en 319 mujeres. Las 159 pacientes que tomaron Uromune® experimentaron una reducción significativa en el número de ITU comparadas con las 160 que recibieron el antibiótico (0,36 vs. 1,6, respectivamente, $p < 0,0001$). También se observó una reducción significativa a los 9 y 15 meses ($p < 0,0001$). El número de pacientes que no tuvo ninguna ITU a los 3, 9 y 15 meses fue 101, 90 y 55 en el grupo de Uromune® y 9, 4 y 0 en el de profilaxis antibiótica.

Yang B *et al.*⁴⁸ trataron con Uromune® durante tres meses a 77 mujeres con ITU recurrente, de las cuales completaron el tratamiento 75, y comprobaron que el 78% de ellas no tuvo ningún episodio de ITU durante el período de seguimiento, que duró 12 meses.

No existen estudios publicados sobre el uso de la vacuna bacteriana en población con ITU y ERC. En una serie de más de 50 pacientes con ITU recurrente y ERC, tratados con la vacuna bacteriana en nuestro centro, el Hospital La Mancha-Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real, España), se observó que, al cabo de dos años, una quinta parte de los sujetos no había vuelto a tener ninguna ITU y el número de episodios se había reducido en dos tercios.

No obstante, los resultados de los ensayos clínicos han demostrado eficacia limitada, pero son muy escasos para obtener conclusiones⁴⁹. Son necesarios más estudios en población con ERC para valorar los beneficios de la vacunación sublingual para prevenir ITU y la eficacia de la ampliación de la duración de la vacunación a seis meses, debido a los factores predisponentes y concomitantes para la aparición de ITU y la respuesta disminuida a otras vacunas en estos pacientes⁵⁰.

Otros tratamientos para la ITU

El fruto y las hojas del arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) han sido utilizados para la prevención de la ITU (cistitis y uretritis) por su efecto antioxidante. Debido a las resistencias bacterianas

y la frecuencia de ITU recurrente, existe un interés creciente en su uso, pero los estudios realizados no muestran suficiente evidencia por la elevada tasa de abandono del tratamiento debido a su baja aceptabilidad a largo plazo³⁷⁻³⁹.

Conclusiones

La población con ERC presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo para la ITU, que aparece con mayor frecuencia cuanto más avanzado es el estadio de enfermedad renal, lo que a su vez contribuye a la progresión de la misma. A la hora de instaurar el tratamiento, se han de tener en cuenta la necesidad de ajuste de dosis de los antibióticos al filtrado glomerular, el empleo de alternativas no nefrotóxicas y la mayor frecuencia de enterobacterias y microorganismos multirresistentes en este grupo poblacional. Son precisos estudios específicos para comprobar la eficacia y seguridad de tratamientos alternativos y vacunas que minimicen el empleo de antibioterapia y con ello el problema de las multirresistencias en este tipo de pacientes.

Agradecimientos

Al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y al Dr. Pedro García Martos, de dicho centro, por los datos facilitados.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Ll. A. Localización de las infecciones. Prevalencia de las infecciones en los hospitales españoles. Estudio EPINE. Resultados de los estudios de 2004, 2005, 2006 y 2007 y evolución 1990-2007: 18 años. *Medicina Preventiva* 2008;14:22-6.
2. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international* 2012;(Suppl) 2013(3 (1)):1-308.
3. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney international* 2000;58(4):1758-64. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x>
4. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(3):199-204. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.04.004>
5. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, et al. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(3):356-63. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.07.012>
6. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2009;54(1):24-32. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.005>
7. McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4(4):e004100. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004100>
8. Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, Langsford D, Sood MM, Levin A. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int* 2016;90(4):897-904. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.013>
9. Ching C, Schwartz L, Spencer JD, Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun 13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04269-9>.
10. Kara E, Sakaci T, Ahbap E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Posttransplant Urinary Tract Infection Rates and Graft Outcome in Kidney Transplantation for End-Stage Renal Disease Due to Reflux Nephropathy Versus Chronic Glomerulonephritis. *Transplant Proc*. 2016 Jul-Aug; 48(6):2065-71.
11. Ito K, Goto N, Futamura K, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, et al. Death and kidney allograft dysfunction after bacteremia. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(2):309-15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1155-6>
12. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):336. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1128-0>
13. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 2013;96(8):732-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a04997>
14. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(1):49-53. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001432-200502000-00009>
15. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group*. *Diabetes Care* 2000;23(6):744-9. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.744>
16. Dalet F BE, De Cueto M, Santos M, De la Rosa M. La infección urinaria. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Procedimientos en Microbiología Clínica* 2003;14.
17. Andreu Domingo A CJ, Coira Nieto A, Lepe Jiménez JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Procedimientos en Microbiología Clínica* 2010;14.

18. Neumann I, Moore P. Pyelonephritis (aguda) en mujeres no embarazadas. *BMJ Clin Evid* 2014;2014.
19. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):739-44. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053416.93518.63>
20. Informe de diálisis y trasplante de 2015. XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología; Oviedo 2016.
21. Pigrau C. [Nosocomial urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(9):614-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>
22. Ho HJ, Tan MX, Chen MI, Tan TY, Koo SH, Koong AYL, et al. Interaction between Antibiotic Resistance, Resistance Genes and Treatment Response for Urinary Tract Infections in Primary Care. *J Clin Microbiol*. 2019 Jun 26. pii: JCM.00143-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00143-19>
23. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):303-32. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(03\)00004-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00004-7)
24. Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26(4):753-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70216-0](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70216-0)
25. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J, Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial I. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect* 2001;7(10):532-42. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00324.x>
26. Rishpana MS, Kabbir JS. Candiduria in Catheter Associated Urinary Tract Infection with Special Reference to Biofilm Production. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):DC11-3. Available from: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13910.6690>
27. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodriguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(6):534-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.012>
28. Mena A, Plasencia V, Garcia L, Hidalgo O, Ayestaran JI, Alberti S, et al. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2831-7. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00418-06>
29. Rodríguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(5):671-83. Available from: <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.671>
30. Lopez-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 Suppl 4:10-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70169-7](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70169-7)
31. De Cueto M, Aliaga L, Alos JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>
32. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1150-8. Available from: <https://doi.org/10.1086/383029>
33. Kass EH, Finland M. Asymptomatic infections of the urinary tract. *J Urol* 2002;168(2):420-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005392-200208000-00004>
34. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis* 2013;13:19. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-19>
35. Infectious Lamarche C, Iliuta IA, Kitzler T. Disease Risk in Dialysis Patients: A Transdisciplinary Approach. *Can J Kidney Health Dis*. 2019 Apr 29;6. Available from: <https://doi.org/10.1177/2054358119839080>

36. Chiu PF, Huang CH, Liou HH, Wu CL, Wang SC, Chang CC. Long-term renal outcomes of episodic urinary tract infection in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2013;27(1):41-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.08.005>
37. Papapetropoulou M, Papavassiliou J, Legakis NJ. Effect of the pH and osmolality of urine on the antibacterial activity of gentamicin. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(6):571-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/12.6.571>
38. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(8):949-55. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.949>
39. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):106-11. Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1R352>
40. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283(12):1583-90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.283.12.1583>
41. Grabe M B-JT, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, et al. UTIs in renal insufficiency, transplant recipients, diabetes mellitus and immunosuppression. Guidelines on urological infections. Guidelines of the European Association of Urology Arnhem, The Netherlands. 2011:45-56. Available from: <https://doi.org/10.1086/320900>
42. Snyderman DR. Posttransplant microbiological surveillance. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S22-5. Available from: <https://doi.org/10.1086/320900>
43. Seroy JT, Grim SA, Reid GE, Wellington T, Clark NM. Treatment of MDR urinary tract infections with oral fosfomycin: a retrospective analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2563-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw178>
44. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(2):111-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011>
45. Benito-Villalvilla C, Cirauqui C, Diez-Rivero CM, Casanovas M, Subiza JL, Palomares O. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol* 2017;10(4):924-35. Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.112>
46. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Virseda-Rodríguez AJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:50. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00050>
47. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Criado FJ, Miron-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J* 2013;24(1):127-34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1853-5>
48. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune®. *BJU Int* 2018; 121(2):289-292. Available from: <https://doi.org/10.1111/bju.14067>
49. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007;177(4):1349-53; quiz 591. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.093>
50. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Mol Immunol*. 2019 Apr; 108:56-67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>