

CAPÍTULO XXII

Infeción de la vía urinaria inferior

*Nancy Yomayusa, MD
Coordinadora de Nefrología
Jefe del Departamento de Investigación Básica
Clínica Reina Sofía*

*Hernando Altahona, MD
Director Científico, Clínica Reina Sofía
Bogotá*

EPIDEMIOLOGÍA

A los servicios de urgencias acuden frecuentemente personas con sintomatología de infección aguda de las vías urinarias, cuyo manejo debe ser ordenado, expedito y eficiente.

Las infecciones agudas de las vías urinarias (IVU) constituyen una causa importante de morbilidad en el adulto. En Norte América son responsables de aproximadamente siete millones de consultas y cien mil hospitalizaciones. En Colombia no se dispone de estadísticas pertinentes. La cistitis es particularmente frecuente en el sexo femenino, con una incidencia de 0,5-0,7% por año. Se considera que la mitad de las mujeres pueden presentar al menos un episodio de IVU en algún momento de su vida y que una de cuatro mujeres puede recidivar, circunstancia que implica mayor riesgo de resistencia a los antibióticos de uso frecuente.

La prevalencia de bacteriuria en el hombre adulto es muy baja, menos de 0,1%, con un incremento importante a medida que asciende la edad, relacionándose principalmente con prostatitis. La bacteriuria en los hombres se

asocia estrechamente con alteraciones estructurales del tracto urinario, circunstancia que siempre debe evaluarse.

FISIOPATOLOGÍA

La invasión del tracto urinario está determinada por las características de la bacteria, el tamaño del inóculo y las alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped. La mayoría de los microorganismos ingresan por la uretra, desde donde ascienden a la vejiga. El origen de estas bacterias es la flora fecal y los reservorios vaginales. Una vez sucede la colonización del meato uretral, el ingreso se facilita por factores mecánicos, como obstrucción del flujo urinario, trauma, reflujo vesico-ureteral, disfunción vesical neurogénica, relaciones sexuales o la presencia de sonda vesical. Otros factores relevantes son acidez de la orina, hiperosmolaridad renal y diabetes mellitus. El acto sexual predispone a la colonización de la uretra y la vejiga, y se requiere la integridad de los mecanismos de defensa del huésped para erradicar los microorganismos.

FACTORES DE DEFENSA DEL HUÉSPED

Existen factores protectores en el huésped que incluyen desde los sencillos mecanismos de flujo urinario, micción y vaciamiento vesical, que contrarrestan la capacidad de adhesión bacteriana, hasta los complejos sistemas de respuesta inmunitaria, tanto celular como humoral. Cualquier tipo de obstrucción, desde el meato hasta los túbulos renales, se constituye en factor predisponente para la infección de las vías urinarias, pues inhibe el flujo normal de la orina y deteriora los mecanismos normales de defensa del uroepitelio; además, favorece la capacidad adhesiva de las bacterias por la ausencia del fenómeno de "lavado". Las principales alteraciones que generan obstrucción son: valvas, bandas, estenosis, cálculos, obstrucción vesical, compresión extrínseca de los uréteres por neoplasias, fibrosis o embarazo y vejiga neurogénica. Otras obstrucciones intrarrenales como nefrocalcinosis, nefropatía por ácido úrico, hipokalemia crónica, riñones poliquísticos y nefropatía por analgésicos resultan en incremento de la frecuencia de pielonefritis.

La orina tiene la capacidad de reducir la supervivencia bacteriana, por una de combinación de factores como el pH, la osmolaridad, la concentración de urea y de ácidos orgánicos. El crecimiento bacteriano es inhibido por una orina diluida y, por el contrario, la elevación de la osmolaridad (800 mOsm) reduce la fagocitosis por los polimorfonucleares.

RESPUESTA INMUNITARIA A LA INFECCIÓN

Existe una respuesta inmunitaria inespecífica, humoral tanto sistémica como local, así como una respuesta de tipo celular ante la colonización e invasión bacteriana, pero hasta el momento no se ha podido dilucidar su función en cuanto a la prevención de la IVU.

La magnitud de la respuesta humoral sérica y urinaria es mayor en la pielonefritis que en la cistitis, dado el menor compromiso de las células inmunoreactivas en este último proceso.

DEFINICIONES

Bacteriuria significativa. El estándar diagnóstico clásico para la IVU es la presencia de bacteriuria significativa, definida como el aislamiento de 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (10^5 UFC/mL) de un único patógeno en una muestra de orina espontánea. Este es un límite válido para bacteriuria asintomática y pielonefritis, así como para estudios epidemiológicos en grupos de población sana. Actualmente se consideran recuentos más bajos como bacteriuria significativa en las siguientes condiciones:

- En las mujeres con manifestaciones clínicas floridas de cistitis se considera el aislamiento de 100 UFC/mL (10^2 UFC/mL) en una muestra de orina espontánea tomada de la mitad de la micción.
- En varones sintomáticos se considera bacteriuria significativa la presencia de 10^3 UFC/mL.
- Infección asociada con sonda vesical: 10^2 UFC/mL, en pacientes sintomáticos.

Infección de vías urinarias no complicada. Proceso infeccioso que ocurre en pacientes sin alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario.

Infección de vías urinarias complicada. Proceso infeccioso que ocurre en pacientes con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario que incluyen:

- Litiasis.
- Vejiga neurogénica.
- Enfermedad poliquística del riñón.

- Diabetes.
- Inmunosupresión.
- Embarazo.
- Instrumentación reciente de la vía urinaria.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de IVU son determinados principalmente por la edad y el género:

- Género: las mujeres son 30 veces más susceptibles que los varones a desarrollar IVU.
- Edad:
 - En el grupo de mujeres en edad fértil tienen más riesgo las que usan diafragma y espermicida.
 - En el grupo de mujeres menopáusicas, hasta 20% padecen IVU por la alteración de la flora endógena.
 - Los hombres jóvenes rara vez tienen IVU. La IVU en este grupo se asocia con homosexualidad, falta de circuncisión y exposición a parejas con colonización anormal de la flora vaginal.
 - Los hombres mayores de 50 años padecen mayor número de infecciones por patologías prostáticas.
- Otros:

Catéter vesical: El solo hecho de colocar una sonda vesical conlleva un riesgo de 5% de infección, y por cada día de permanencia de la sonda hay un riesgo estimado de 5%.

ETIOLOGÍA

La cistitis no complicada es causada en 90% de los casos por *E. coli*, en 5-10% por *S. saprophyticus* y con menor frecuencia por otras enterobacterias tales como *Klebsiella spp*, *Proteus spp*.

Existe una gran diferencia entre la flora bacteriana en un paciente con un primer episodio de IVU en comparación con la flora de pacientes con episodios recurrentes. *E. coli* es el microorganismo más frecuente en episodios de infección aguda; por el contrario, en infecciones recurrentes, especialmente en pacientes con alteraciones estructurales del tracto urinario como uropatía obstructiva, anomalías congénitas, vejiga neurogénica y fístulas, hay preponderancia de *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Pseudomona spp*, *Enterobacter spp*, así como de flora mixta. En este grupo de pacientes también es frecuente el antecedente de instrumentación de la vía urinaria y de múltiples cursos de antibioticoterapia, lo cual predispone a la selección de microorganismos multiresistentes. En nuestro medio la presencia de síndrome miccional con piuria y urocultivos repetidamente negativos obliga a descartar tuberculosis.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tradicionalmente se ha considerado la cistitis como una patología caracterizada por la presencia de disuria, polaquiuria, micción urgente (síndrome miccional), acompañada a menudo de dolor suprapúbico, orina maloliente y en ocasiones hematuria.

Dada la elevada frecuencia de consultas por IVU a los servicios de urgencia y consulta externa, es necesario contar con una herramienta certera de diagnóstico clínico. Bent y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la literatura entre los años 1996 y 2001, seleccionando artículos que evaluaban la exactitud de la historia clínica y del examen físico en el diagnóstico de la IVU; cuatro síntomas y un signo incrementan significativamente la probabilidad de IVU como se muestra en la Tabla 1, siendo las características más importantes:

- Disuria.
- Polaquiuria.
- Hematuria.
- Dolor lumbar.
- Dolor a la palpación en el ángulo costovertebral.

A su vez, cuatro síntomas y un signo disminuyen la probabilidad de IVU:

- Ausencia de disuria.
- Ausencia de dolor lumbar.
- Historia de flujo e irritación vaginal.
- Evidencia al examen genital de flujo vaginal.

En resumen, las mujeres con uno o más síntomas tienen una probabilidad de IVU de 50%. La combinación de síntomas, por ejemplo, la presencia de disuria, polaquiuria, ausencia de flujo o irritación aumentan la probabilidad de IVU a 90%.

El médico debe permanecer atento a los casos de IVU subclínica, los cuales suelen ser frecuentes en varones y en las mujeres con cualquiera de las siguientes situaciones:

- Embarazo.
- Infección previa en el último mes.
- Inmunosupresión.
- Diabetes.
- Insuficiencia renal.

- Anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria.
- Infección por *Proteus spp.*

DIAGNÓSTICO

La sospecha de infección de orina se sustenta en el cuadro clínico y el análisis de la orina, y se confirma mediante el estudio del sedimento urinario y, si está indicado, el urocultivo.

Sedimento urinario. Se requiere una muestra de orina espontánea tomada de la mitad de la micción previo aseo genital, la cual debe ser procesada sin demora. En el uroanálisis deben evaluarse las siguientes características:

- Piuria: detección de más de 10 leucocitos por mm³ de orina no centrifugada o más de 5 leucocitos por campo en orina centrifugada y examinada con microscopio de 40 aumentos. En los pacientes con cistitis este hallazgo tiene una sensibilidad superior a 95%. La presencia de piuria también se puede determinar mediante la prueba de estearasa leucocitaria con tira colorimétrica (*dipstick*) la cual es equivalente a detectar 10 leucocitos/mL.
- Prueba de nitritos con tira colorimétrica: la prueba tiene una especificidad mayor de 90%, pero una sensibilidad de apenas 50%, que puede ser inferior si la concentración de microorganismos es menor de 10[≥] UFC/ml o el tiempo de permanencia de la orina en la vejiga es inferior a 4 horas.

TABLA 1. SÍNTOMAS Y SIGNOS QUE AUMENTAN LA PROBABILIDAD DE IVU.

SÍNTOMAS Y SIGNOS	LR	IC 95%
Disuria	1,5	1,2-2,0
Polaquiuria	1,8	1,1-3,0
Hematuria	2,0	1,3-2,9
Dolor lumbar	1,6	1,2-2,1
Dolor a la palpación ángulo costovertebral	1,7	1,1-2,5

LR: Likelihood ratio

IC: Intervalo de confianza

Urocultivo. Tradicionalmente se considera positivo el hallazgo en el urocultivo de más de 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro. Según las características del paciente se deben seguir los lineamientos previstos en el apartado de bacteriuria significativa.

No está indicado realizar urocultivo en las mujeres con cistitis no complicada, ni antes ni después del tratamiento.

El urocultivo está indicado solamente en pacientes con las siguientes condiciones:

- Cistitis en pacientes del sexo masculino.
- Infección de vías urinarias complicada.
- Recidivas precoces, es decir durante el primer mes.

Radiología. Los exámenes funcionales y morfológicos están indicados en los siguientes casos:

- En pacientes de sexo masculino con infección de vías urinarias.
- En mujeres con infección urinaria recidivante.
- En pacientes con sospecha de patología urológica concomitante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las mujeres jóvenes se debe hacer con las siguientes condiciones clínicas:

- Infecciones vaginales: las cuales cursan con flujo vaginal y sensación de irritación sin disuria. Su etiología más frecuente es *Gardnerella*, *Candida albicans*, *Trichomonas sp.*
- Enfermedad pélvica inflamatoria cuyos síntomas pueden mimetizar una IVU.

En el varón joven y en el de mediana edad la cistitis en ausencia de patología urológica o manipulación de la vía urinaria debe sugerir el diagnóstico de prostatitis, especialmente si la infección urinaria es recurrente.

TRATAMIENTO

No existe una recomendación única y la selección del esquema de tratamiento depende de los patrones de susceptibilidad microbiana prevalentes en cada área, la farmacocinética del antibiótico, el espectro de actividad antimicrobiana, los efectos adversos y la duración de la terapia.

En 1999 la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) desarrolló una guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de cistitis no complicada y pielonefritis en mujeres, la cual fue avalada por la Asociación Urológica Americana y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

Estas guías establecen esquemas de tratamiento sustentados en la evaluación de tres parámetros fundamentales:

1. Erradicación de la bacteriuria.
2. Eliminación de la posibilidad de recurrencia de bacteriuria.
3. Aparición de efectos adversos de medicamentos.

La adaptación de las anteriores recomendaciones a nuestro medio debe sustentarse en los estudios de sensibilidad. Como en Colombia no existen estadísticas nacionales que indiquen la prevalencia de la resistencia de la *E. coli* a trimetropim-sulfametoxazol (TMS), tal vez el más usado antibiótico en el tratamiento de la IVU, se recomienda basarse en las estadísticas de cada institución.

Se ha informado que aproximadamente 33% de las cepas bacterianas aisladas en cistitis muestran resistencia in vitro a amoxicilina y TMS; 1-2% son resistentes a nitrofurantoina y 1-2% a quinolonas. En la última década se ha incrementado en forma significativa la resistencia de la *E. coli* a TMS en mujeres con cistitis aguda no complicada, principalmente en pacientes con factores de riesgo tales como diabetes, hospitalización reciente, tratamiento frecuente y por largos periodos con TMS. Los pacientes con IVU complicada tratados con TMS incrementan hasta cinco veces el riesgo de resistencia. La tasa de falla clínica en pacientes con cistitis por *E. coli* manejados con TMS es de 3-13% entre cepas susceptibles y de 27-40% entre cepas resistentes. Este panorama de resistencia al TMS tiene implicaciones en su uso empírico, por lo cual se recomienda como terapia de elección solamente en el primer episodio de cistitis aguda; sin embargo, en las instituciones o áreas donde la

prevalencia de resistencia entre cepas de *E. coli* uropatógena sea superior a 20%, debe considerarse el manejo con quinolonas, nitrofurantoina o fosfomicina. La amoxicilina y otros betalactámicos están indicados en la IVU no complicada, en embarazadas y en pacientes infectados por gérmenes Gram positivos como el estreptococo del grupo B.

En la Tabla 3 se ilustra la terapia según la condición clínica y bacteriológica.

En cuanto a la duración de la terapia en la cistitis aguda, se deben considerar los siguientes aspectos:

- La terapia de una sola dosis es menos efectiva en erradicar la bacteriuria comparada con terapia de tres o siete días.
- A diferencia de la terapia de una sola dosis, el curso de tres días es equivalente en eficacia a tratamientos de 7 ó más días.

TABLA 2. SÍNTOMAS Y SIGNOS QUE DISMINUYEN LA PROBABILIDAD DE IVU.

SÍNTOMAS Y SIGNOS	LR	IC 95%
Ausencia de disuria	0,5	0,3-0,7
Ausencia de dolor lumbar	0,8	0,7-0,9
Historia de flujo vaginal	0,3	0,1-0,9
Historia de irritación vaginal	0,2	0,1-0,9
Evidencia al examen de flujo vaginal	0,7	0,5-0,9

LR: Likelihood ratio

IC: Intervalo de confianza

TABLA 3. TRATAMIENTO DE CISTITIS AGUDA NO COMPLICADA.

RESISTENCIA	TRATAMIENTO Y DOSIS
Resistencia a TMS <20%	TMS 160-800 c/12h x 3 días.
Resistencia a TMS >20%	Fluoroquinolonas por 3 días.
	Norfloxacina 400mg c/12 horas.
	Ciprofloxacina 500 mg c/12 horas.
	Ofloxacina 200 mg c/12 horas.
	Levofloxacina 250-500mg cada día.
	Nitrofurantoina 50-100 mg cada 6 horas por siete días.
	Fosfomicina trometamol 3gr dosis única.

- Las terapias prolongadas están asociadas con incremento en los efectos adversos y mayor costo, sin aumento en la eficacia con respecto a tratamientos de tres días.
- La terapia de tres días se recomienda para pacientes con cistitis no complicada. No se recomienda en caso de IVU complicadas ni en mujeres posmenopáusicas.

La terapia antibiótica en cursos de 7 a 10 días se recomienda en:

- La mujer embarazada.
- Pacientes con diabetes, insuficiencia renal, inmunodepresión.
- Infección previa en el último mes.
- Infección por *Proteus spp*, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria.
- En el anciano.

La cistitis aislada en el varón es poco frecuente, aunque se presenta en homosexuales, en varones no circuncidados y después de sondaje vesical. Se aconseja realizar un estudio urológico (ecografía, urografía intravenosa) para descartar una anomalía subyacente (litis, hipertrofia prostática, etc.). Si el estudio urológico es negativo, debe sospecharse prostatitis.

En el varón no existen estudios que hayan evaluado la eficacia de pautas cortas (3 días) y se aconseja tratar la cistitis durante 7-14 días. Dada la escasa penetración prostática de la mayoría de los antibacterianos se da preferencia a las fluoroquinolonas. Se debe realizar urocultivo postratamiento para identificar las recidivas.

INFECCIONES RECURRENTE

Las infecciones urinarias recurrentes se pueden clasificar como recidivas y reinfecciones.

Recidivas. Se considera recidiva todo episodio de IVU que ocurre en las primeras semanas luego de la aparente curación de la infección urinaria, y causado por la persistencia del mismo microorganismo. Las recidivas se deben a terapia inadecuada, ya sea por esquemas cortos o por antibióticos inadecuados; a la existencia de alteraciones estructurales del tracto genitourinario; a focos persistentes no detectados como prostatitis o absceso renal; y a la presencia de cálculos en la vía urinaria.

El tratamiento sigue la pauta de la cistitis bacteriana, orientando la terapia según los reportes del antibiograma, siempre en cursos de 4 a 6 semanas. En el hombre se recomienda el uso de fluoroquinolonas, que son los fármacos con mejor penetración al tejido prostático. En los casos de recidiva luego de un tratamiento de seis semanas, particularmente en mujeres embarazadas o en pacientes con uropatía obstructiva de alto riesgo, se recomienda profilaxis durante 6-12 meses con dosis bajas de antibióticos. (Tabla 5)

Reinfecciones. Las reinfecciones hacen referencia a infecciones de vías urinarias causadas por una cepa distinta. Es frecuente en mujeres en edad fértil con vida sexual activa, en quienes se puede presentar un episodio de reinfección luego de un primer episodio de cistitis. Por lo general no existe antecedente o evidencia de alteraciones estructurales de la vía urinaria, en cuyo caso no es indispensable el estudio radiológico.

En los casos de reinfecciones poco frecuentes, de menos de tres episodios al año, se realiza tratamiento individualizado en cada oportunidad y se recomienda alta ingesta de líquidos y realizar una micción postcoital. En los casos en los cuales se presentan más de tres episodios de IVU al año se recomienda seguir el protocolo de profilaxis antibiótica durante 6-12 meses, con urocultivos de control men-

suales (Tabla 5). Si los episodios están asociados con la relación sexual, se recomienda profilaxis post coital (Tabla 6).

En las mujeres postmenopáusicas las reinfecciones se asocian con alteraciones del tracto genitourinario por vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, prolapso genitourinario y niveles bajos de estrógenos que condiciona disminución en la concentración vaginal de *Lactobacillus spp* y, como consecuencia, aumento del pH vaginal con colonización por bacilos Gram negativos. En tales casos se recomienda profilaxis antibiótica, cuya duración depende del tipo de anomalía en el tracto urinario; como alternativa, en ausencia de alteraciones anatómicas o funcionales, se recomiendan cremas vaginales con estrógenos.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS DURANTE EL EMBARAZO

La IVU es la infección más frecuente durante el embarazo y se asocia con un elevado riesgo de pielonefritis, parto prematuro y mortalidad fetal. Por su parte la bacteriuria asintomática es un factor de riesgo importante de pielonefritis y de recién nacidos con bajo peso, por lo cual se recomienda tamizaje de diagnóstico en la semana 12-16. Las pacientes con diagnóstico de bacteriuria asintomática deben recibir manejo antibiótico. La probabilidad de desarrollar pielonefritis disminuye de 30% en pacientes no tratadas a 1-2% en pacientes tratadas de manera adecuada.

TABLA 4. PROFILAXIS EN INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS RECURRENTES.

ANTIBIÓTICO	DOSIS
TMP-SMX	80 mg TMP/400 mg SMX día ó 3 veces semana
Nitrofurantoina	50 mg día
Norfloxacina	200 mg/día tres veces por semana

TABLA 5. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA POST COITO.

ANTIBIÓTICO	DOSIS
TMP-SMX	80 mg TMP/400 mg SMX
Nitrofurantoina	50 mg
Cefalexina	250 mg
Norfloxacina	200 mg

TABLA 6. TRATAMIENTO DE IVU EN MUJERES EMBARAZADAS.

ANTIBIÓTICO	DOSIS
Nitrofurantoina	50 -100 mg cada 6 horas por 7 días
Amoxicilina-ácido clavulínico	500 mg cada 12 horas por tres días
Cefalexina	500 mg cada 6 horas por 3 a 7 días
Amoxicilina	500 mg cada 8 horas por 7 días

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Andriole VT. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:3-11.
2. Barnett BJ, Stephens DS. Urinary Tract Infection: An Overview. *Am J Med* 1997; 314: 245-248.
3. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; 287:2701-2710.
4. Bjerklund TE, Grülneberg RN, Guibert J, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *European Urology* 1998; 34:457-466.
5. Cuervo I. Tratamiento de infecciones en el tracto urinario no complicada en adultos. *Tribuna Médica* 1998; 3: 133-140.
6. Foxman B, Geiger A, Palin K. First time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology* 1995; 6:162-168.
7. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, et al. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevents pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 169:1390-1392.
8. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:89-94.
9. Kunin C. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention, and Management*. 5th ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1997.
10. McCarty JM, Richard G, Huck W, et al. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med* 1999; 106:292-299.
11. Mensa J, Gatell JM, Jiménez M, et al. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Editorial Masson SA. Barcelona, 1998.
12. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:13-26.
13. Neal DE. Host defense mechanisms in urinary tract infections *Urol Clin North Am* 1999; 26:234-239.
14. Nickel J C. Prostatitis: Evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 737-751.
15. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999; 161:207-11.
16. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Editado por GL Mandell, JE Bennett, R Dolin. 5th edition, Churchill Livingstone. New York, 2000.
17. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of Host Defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:123-129.
18. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758.