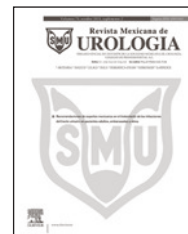




Revista Mexicana de  
**UROLOGIA**

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA,  
COLEGIO DE PROFESIONISTAS, A.C.

www.elsevier.es/uromx



## Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes adultos, embarazadas y niños

Sotomayor de Zavaleta M,<sup>a,\*</sup> Ponce de León Garduño A,<sup>b</sup> Guzmán Esquivel J,<sup>c</sup> Rosas Nava E,<sup>d</sup> Rodríguez Covarrubias FT,<sup>a</sup> González Ramírez A,<sup>e</sup> Aquino Hernández JL,<sup>f</sup> Escobar del Barco LG,<sup>g</sup> Cuevas Alpuche JO,<sup>h</sup> Castañeda Narváez JL,<sup>i</sup> Cornejo Juárez P,<sup>j</sup> Torres González P,<sup>b</sup> Gutiérrez Escoto P,<sup>k</sup> Flores Carrera O,<sup>l</sup> Solís Grajales L,<sup>m</sup> Hernández Orozco H,<sup>i</sup> Castillejo Molina RA,<sup>a</sup> Díaz Moreno LA,<sup>n</sup> Sánchez Sagastegui F,<sup>h</sup> Otero Mendoza FJ,<sup>i</sup> Manzo Pérez G,<sup>o</sup> Aguilar Anzures R,<sup>h</sup> Rincón Zuno J,<sup>p</sup> Godoy Rodríguez N,<sup>q</sup> Cuéllar Rodríguez N,<sup>b</sup> Rodríguez Rivera JA,<sup>f</sup> Martínez Gamboa A,<sup>b</sup> Guerrero Almeida MC,<sup>s</sup> Arzate Barbosa P<sup>t</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F.

<sup>b</sup>Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F.

<sup>c</sup>Departamento de Urología, Hospital General de Zona Núm. 1, Colima, Colima

<sup>d</sup>Departamento de Urología, Hospital General de México, México, D. F.

<sup>e</sup>Departamento de Urología-Endourología, Centro Médico Puerta de Hierro Sur, Guadalajara, Jalisco

<sup>f</sup>Departamento de Uroginecología, Instituto de Seguridad Social para la Trabajadores del Estado de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

<sup>g</sup>Departamento de Periposmenopausia, Instituto Nacional de Perinatología, México D. F.

<sup>h</sup>Departamento de Urología, Instituto Nacional de Pediatría, México, D. F.

<sup>i</sup>Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, México, D. F.

<sup>j</sup>Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

<sup>k</sup>Departamento de Uroginecología, Centro Especializado de Urodinamia y Disfunción de Piso Pélvico de México y San Luis Potosí, México, D. F.

<sup>l</sup>Departamento de Uroginecología, Clínica Urodifem, Guadalajara, Jalisco

<sup>m</sup>Departamento de Ginecología, Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Robiroza, Villahermosa, Tabasco

<sup>n</sup>Departamento de Perinatología, Instituto de Seguridad Social para la Trabajadores del Estado de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

<sup>o</sup>Departamento de Urología, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato

<sup>p</sup>Departamento de Infectología, Hospital del Niño y de la Madre, Toluca, Estado de México

<sup>q</sup>Departamento de Uroginecología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

<sup>r</sup>Departamento de Urología, Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco

<sup>s</sup>Departamento de Infectología, Hospital Star Médica, Morelia, Michoacán

<sup>t</sup>Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Perinatología, México, D. F.

**PALABRAS CLAVE:**

infección del tracto urinario, unidades formadoras de colonias (UFC), *Escherichia coli* (*E. coli*), cistitis, pielonefritis, Gram positivos, Gram negativos.

**Resumen**

**Introducción:** La infección del tracto urinario (ITU) y la bacteriuria asintomática constituyen el segundo motivo de consulta médica en los servicios de consulta externa y urgencias en México. La falta de pautas y consenso para su manejo, así como la emergencia de resistencia bacteriana a las múltiples opciones terapéuticas disponibles hacen necesario elaborar recomendaciones que orienten al médico acerca del abordaje óptimo de estas patologías.

**Objetivos:** Proveer recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento apropiados de las infecciones urinarias en la población mexicana, y definir los parámetros para el diagnóstico microbiológico de dicha patología.

**Metodología:** Se llevó a cabo un consenso con médicos especialistas en urología, uroginecología, infectología, urología pediátrica e infectología pediátrica basado en la revisión de las referencias bibliográficas disponibles en los términos de búsqueda relacionados tomando en cuenta los resultados nacionales de sensibilidad bacteriana.

**Resultados:** Se elaboraron recomendaciones de manejo terapéutico para las ITU, así como algoritmos de tratamiento con antimicrobianos urinarios para adultos, niños, pacientes con catéteres urinarios y mujeres embarazadas; también se desarrollaron recomendaciones terapéuticas específicas para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas e individuos con ITU complicada. La recurrencia o recaída frecuente justifica la remisión del paciente a urología.

**Conclusiones:** Se generaron recomendaciones prácticas de fácil implementación para el diagnóstico y manejo de las ITU en adultos, niños, pacientes con infecciones urinarias no complicadas y complicadas relacionadas con catéteres urinarios, y embarazadas, así como opciones terapéuticas efectivas para los casos en los que es necesario tratar la bacteriuria asintomática.

**KEYWORDS:**

urinary tract infections (UTI), colony-forming unit (CFU), *Escherichia coli* (*E. coli*), cystitis, pyelonephritis, Gram positives, Gram negatives.

**Abstract**

**Introduction:** Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria are the second leading cause of outpatient medical consultation in outpatient services and emergency in Mexico. The lack of guidelines and consensus for management as well as the emergence of resistance of uropathogens to the many treatment options available, make it necessary to draw up recommendations to guide clinicians on the optimal approach of these pathologies.

**Objectives:** To provide recommendations for diagnosis and appropriate treatment of UTI in the Mexican population, and define parameters for microbiological diagnosis of this disease.

**Methodology:** We carried a consensus with experts in urology, urogynecology, infectious disease and pediatric urology based on review of the references available on related terms, taking into account the national results of bacterial susceptibility.

**Results:** We developed management recommendations for empirical treatment of uncomplicated lower UTI, and treatment algorithm in adults, children, patients with urinary catheters and pregnant women with antimicrobial agents for treating urinary tract infection; also, specific therapeutic recommendations for the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women and complicated urinary tract infections were developed. Frequent recurrence or relapse justifies referral to urology and infectious disease professionals.

**Conclusions:** Easy to implement practical recommendations for diagnosis and management of UTI in adults, children, uncomplicated and complicated urinary tract infections, related to urinary catheter and pregnant; as well as, cases where it is necessary to treat asymptomatic bacteriuria, effective therapeutic options and narrow spectrum.

## INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) y la bacteriuria asintomática (BA) son la segunda causa de consulta médica ambulatoria en los servicios de consulta externa y urgencias en México y el mundo. Tanto la falta de pautas y consenso para su manejo como la emergencia de resistencia de los uropatógenos provenientes de la comunidad a las múltiples opciones terapéuticas disponibles demandan elaborar recomendaciones que orienten al médico de atención primaria y de las diferentes especialidades respecto al abordaje óptimo de estas patologías.<sup>1,2</sup>

Las ITU son un problema frecuente en América, con un estimado de 8.6 millones de casos anuales y un gasto de 1.6 billones de dólares en insumos para el tratamiento de los pacientes.<sup>1</sup> Las ITU, más concretamente la cistitis, constituyen, después de las infecciones de las vías respiratorias, el segundo grupo en importancia entre las infecciones extrahospitalarias.<sup>2</sup> La cistitis aguda se relaciona con un promedio de 6.1 días de sintomatología y 1.2 días laborales perdidos a causa de la enfermedad. De los pacientes con cistitis, un estimado de 59% acude a consulta externa y 23% al departamento de urgencias.<sup>1</sup>

El origen bacteriano de las ITU es el más frecuente (80%-90%); en este caso, la definición exacta exige no sólo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de orina. Sin embargo, varios estudios han establecido que un tercio o más de los pacientes, en su mayoría mujeres sintomáticas, tiene conteos de UFC por debajo de este nivel y presenta ITU. En los hombres (los cuales tienen menor probabilidad de contaminación) sintomáticos se considera sugerente de infección una cifra de 10<sup>3</sup> UFC/ml. El diagnóstico de bacteriuria significativa en pacientes cate-terizados se establece con valores de 10<sup>2</sup> UFC/ml.<sup>3</sup>

Más de la mitad de las mujeres padece al menos una ITU durante su vida y su presentación más común es durante el embarazo. La proporción de frecuencia de ITU entre mujeres y hombres jóvenes es de 30:1; no obstante, esta proporción tiende a igualarse conforme el hombre envejece. La ITU es la infección bacteriana más común y el origen más frecuente de bacteriemias en el adulto mayor.<sup>3</sup>

Alrededor de 25% a 35% de las mujeres de 20 a 40 años ha tenido algún episodio de ITU durante su vida. La mayoría se produce en mujeres con tracto urinario y función renal normales.<sup>4</sup>

Las mujeres y los hombres tienen un riesgo similar de desarrollar ITU durante el primer año de vida. Las diferencias entre ambos sexos se incrementan sobre todo entre los 16 y 35 años, cuando el riesgo es 30 veces mayor en las mujeres. Los hombres mayores de 60 años tienen un riesgo más alto de sufrir ITU debido a la hiperplasia prostática.<sup>3,4</sup>

Cerca de 1% de los niños y 3% de las niñas tienen una ITU sintomática en los primeros 10 años de vida. En los varones, la mayor incidencia se da en el primer mes de vida en

proporción de 2.5:1 respecto a las niñas; lo anterior se invierte de modo progresivo y a partir del primer año la incidencia es más alta entre las niñas, con una proporción de 20:1 a los 10 años de edad.<sup>5</sup>

El panorama es un poco distinto en mujeres embarazadas porque las ITU son la complicación médica más frecuente durante la gestación, con una prevalencia de 4% a 7%; además, el tratamiento inadecuado se asocia con un alto riesgo de padecer complicaciones maternas y fetales que precisan exámenes complementarios para su diagnóstico y terapéutica apropiados.<sup>6</sup>

Las ITU son raras en varones menores de 50 años (salvo en los primeros meses de vida). En general su aparición se ha considerado indicativa de una anomalía en las vías urinarias y por tanto se ha tratado como una infección complicada. Sin embargo, excepcionalmente se han descrito ITU no complicadas en varones entre 20 y 50 años. Los factores favorecedores o de riesgo asociados con ITU no complicadas en varones incluyen las relaciones sexuales con mujeres altamente colonizadas por uropatógenos.<sup>5</sup>

Puntos prácticos:

- La correcta categorización de las ITU es la clave de su manejo.
- Las ITU se definen como no complicadas cuando no existen condiciones que predispongan a las mismas o a la falla del tratamiento.

## OBJETIVOS

Proveer recomendaciones tanto al médico de primer contacto como a especialistas respecto al diagnóstico y tratamiento apropiados de las infecciones del tracto urinario en la población mexicana, y definir los parámetros para el diagnóstico microbiológico de dicha patología.

## METODOLOGÍA

Las recomendaciones fueron desarrolladas por médicos especialistas y líderes de opinión pertenecientes a centros hospitalarios reconocidos a nivel nacional con base en la bibliografía disponible y su experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las ITU en los diferentes subtemas a tratar. Los autores de las presentes recomendaciones se reunieron para valorar los diferentes estudios clínicos que consideraron de importancia para definir las opciones de tratamiento de las ITU. Después, los participantes del presente consenso se reunieron de nuevo para discutir y desarrollar las presentes *Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario*.

La metodología utilizada para la elaboración de las Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario consistió en la revisión de la evidencia publicada utilizando el sistema de grados de recomendación de las guías clínicas de la Sociedad de Infectología del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (*Infectious*

Tabla 1 Fortaleza de la recomendación y grados de calidad de la evidencia<sup>7</sup>

| Fuerza de la recomendación | Definición   |
|----------------------------|--|
| A                          | Buena evidencia para recomendar su uso   |
| B                          | Moderada evidencia para recomendar su uso  |
| C                          | Pobre evidencia para recomendar su uso   |
| D                          | Moderada evidencia para no recomendar su uso   |
| E                          | Buena evidencia para no recomendar su uso  |
| Calidad de la evidencia    |  |
| I                          | Evidencia proveniente de $\geq$ un ensayo aleatorizado y controlado  |
| II                         | Evidencia proveniente de $\geq$ un ensayo clínico bien diseñado pero sin aleatorización; o de estudios analíticos de cohorte o casos-contróles (preferentemente que incluyen a más de un centro); o de múltiples series de casos; o de resultados dramáticos provenientes de experimentos no controlados |
| III                        | Evidencia proveniente de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o comunicaciones de comités de expertos.  |

*Diseases Society of America - US Public Health Service*)<sup>7</sup> que considera la fortaleza de la recomendación y la calidad de la evidencia disponible (Tabla 1). Para tales efectos se revisaron los estudios publicados relacionados con la etiología, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las ITU en diferentes poblaciones, los cuales fueron identificados mediante búsquedas en las bases médicas PubMed, EBSCO, Cochrane Library y diferentes sitios web (p. ej., www.medscape.com), así como en las referencias de los artículos más relevantes, lo que permitió encontrar otros estudios de valor para cumplir con el objetivo planteado. Los estudios revisados incluyeron ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, estudios prospectivos de cohorte y otros tipos de estudios descriptivos. Se excluyeron aquellos cuyos resultados, por adolecer de validez interna y externa, no permitían obtener conclusiones generalizables. Además, se revisaron guías y recomendaciones elaboradas por otras organizaciones gubernamentales y no gubernamentales de diferentes países.

En caso de relativa escasez de estudios aleatorizados y controlados o de otra forma de evidencia de alto nivel, en la gran mayoría de los diferentes tópicos correspondientes a la materia las recomendaciones se basaron en la discusión y el consenso para establecer tanto el nivel de evidencia de las mismas como la experiencia cotidiana de los autores.

El uso de estas recomendaciones podrá reducir los costos (médicos, financieros y ecológicos) vinculados con las prácticas inapropiadas, incluidas las relacionadas con uso inadecuado de los antibióticos, empleo de sondas vesicales, hospitalizaciones, solicitud de estudios diagnósticos y utilización de variadas herramientas terapéuticas.

Los temas fueron discutidos por los participantes de cada mesa, quienes se habían distribuido de forma homogénea. Se seleccionó un redactor por tema de consenso, el cual fue

responsable de presentar los acuerdos de los integrantes. Una vez concluida la discusión de los temas, el coordinador revisó, integró y realizó los ajustes necesarios para redactar el documento final, que fue entregado a cada miembro del comité para su revisión y aprobación.

Este documento debe interpretarse como una guía práctica para el personal de atención de la salud y está basado en los niveles de evidencia de las revisiones realizadas. Finalmente, la presente guía de ningún modo reemplaza el criterio clínico de los profesionales de la salud.

## ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Las infecciones del tracto urinario constituyen la segunda causa más común de consulta médica tanto externa como hospitalaria. Además, son sin duda el trastorno que con mayor frecuencia resulta en la prescripción de un antimicrobiano. Se calcula que cada año se reportan alrededor de 150 millones de eventos, con una incidencia de 2% a 3%.<sup>8</sup> La mayoría de las ocasiones se trata de infecciones del tracto urinario bajo, pero pueden presentarse como pielonefritis y complicarse con bacteriemia. Casi todas responden de manera satisfactoria al tratamiento médico.

### Agentes causales

De manera independiente de la gravedad de la infección, la edad del paciente, el sitio anatómico afectado (alto o bajo), los fenómenos obstructivos que pueden estar presentes e, incluso, si la adquisición se relaciona con cuidados de la salud o se encuentra bajo la presión selectiva del uso de antimicrobianos previos, el agente etiológico más común es

*Escherichia coli* (*E. coli*). Hay otros patógenos que con frecuencia relativa pueden apreciarse más en algún tipo de situación clínica especial; por ejemplo, *Proteus spp.* suele asociarse con litiasis urinaria, *Pseudomonas aeruginosa* con la instrumentación o colocación de sondas y *Staphylococcus saprophyticus* se relaciona más a menudo con mujeres jóvenes en el verano. Sin embargo, 80% a 90% de los eventos de las infecciones no complicadas es producido por *Escherichia coli*, situación que no se ha modificado con el paso de los años ni en ninguna región específica del mundo. México no es la excepción. Lo que sí es relevante, como en otras infecciones, es que el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes causantes de estas infecciones ha cambiado de modo considerable<sup>9</sup> a nivel nacional, regional (América Latina) y mundial tanto para patógenos específicos como en general, aun cuando, afortunadamente, la mayoría de las muestras de *Escherichia coli* aún es susceptible a algunos antimicrobianos.<sup>10,11</sup>

## Definiciones

### **Infeción de vías urinarias**

Se aplica a un conjunto de condiciones clínicas de origen infeccioso que afectan el aparato urinario en todos sus órganos y compartimentos, y que van desde la bacteriuria asintomática hasta la pielonefritis aguda con sepsis.<sup>12,13</sup>

### **Infeción de vías urinarias no complicada**

La ITU no complicada se define como una infección en el tracto urinario de una persona previamente sana, no embarazada, adulta y sin antecedentes de alteraciones anatómicas o funcionales de dicho tracto.<sup>14,15</sup>

### **Bacteriuria significativa**

La bacteriuria significativa (BS) se define como la presencia de 100,000 UFC/ml. Aunque durante muchas décadas prevaleció el criterio de Kass,<sup>16</sup> muchos estudios clínicos recientes lo han cuestionado y consideran incluso una infección urinaria con cuentas de 10<sup>2</sup> o más UFC en pacientes sintomáticos y cuando se acompaña de leucocituria.<sup>17</sup> El consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas establece que se requiere una cuenta colonial de 10<sup>3</sup> UFC/ml para el diagnóstico de cistitis y de 10<sup>4</sup> para pielonefritis.<sup>12</sup>

### **Bacteriuria asintomática**

Es el aislamiento cuantitativamente significativo de  $\geq 100,000$  UFC/ml bacterias en dos muestras de orina apropiadamente recolectadas, obtenidas de una persona sin signos ni síntomas atribuibles a una infección de las vías urinarias.<sup>18-20</sup>

### **Pielonefritis aguda no complicada**

La pielonefritis aguda, o infección del tracto urinario superior, es una infección del riñón que se caracteriza por dolor

al paso de la orina, fiebre, escalofríos, dolor de flanco, náuseas y vómitos. Los leucocitos casi siempre están presentes en la orina.<sup>21</sup>

### **Infecciones urinarias recurrentes**

Las infecciones urinarias recurrentes se definen como  $\geq 2$  infecciones en 6 meses o  $\geq 3$  infecciones en un año.<sup>22</sup>

### **Recaída o reinfección**

La recaída representa 20% de las recurrencias y se define como la repetición de una infección urinaria por el mismo microorganismo con un intervalo de tiempo menor a 6 semanas con respecto a la primera infección.<sup>22,23</sup> La reinfección es un nuevo episodio de ITU en un lapso menor de 6 meses ocasionado por un patógeno diferente al del cuadro inicial.

### **Infeción del tracto urinario complicada**

La infección del tracto urinario complicada (ITUC) es aquella que se relaciona con una alteración que incrementa el riesgo de adquirirla y/o de que el tratamiento falle, como anomalías estructurales o funcionales del tracto genitourinario, o la presencia de enfermedades subyacentes.<sup>24,25</sup>

Dos criterios definen la ITU complicada:<sup>25</sup>

1. Urocultivo positivo.
2. Uno o más de los criterios listados a continuación:
  - a. Presencia de catéter, férula o dispositivo (uretral, ureteral, renal) o uso de cateterismo vesical intermitente.
  - b. Orina residual.
  - c. Uropatía obstructiva (anatómica o funcional) a cualquier nivel del tracto urinario (p. ej., obstrucción ureteral, del vaciamiento de la vejiga, o uretral, incluida vejiga neurógena) de cualquier etiología.
  - d. Reflujo vesicoureteral u otra anomalía funcional.
  - e. Modificaciones quirúrgicas del tracto urinario, como ileocistoplastia de aumento, conducto ileal, etc.
  - f. Lesiones químicas o por radiación del urotelio.
  - g. IVU perioperatoria o posoperatoria.
  - h. Insuficiencia renal, trasplante renal, diabetes mellitus e inmunodeficiencia.

## PATOGÉNESIS

En la cistitis no complicada, la infección es causada por un patógeno único en más de 95% de los casos, casi siempre *Escherichia coli* (80%-90%), que posee fimbrias o pilli que se adhieren a los receptores de las células del uroepitelio del huésped. De hecho se sabe que los tipos de *E. coli* que producen infecciones urinarias y extraintestinales son limitados<sup>26</sup> y con perfiles de susceptibilidad diferentes entre sí,



pero que se han expandido clonalmente en diferentes regiones del mundo.<sup>27</sup>

Las infecciones complicadas y las que se presentan en adultos mayores pueden ser polimicrobianas y producidas por patógenos diferentes. En las infecciones por microorganismos productores de ureasa (*Proteus*, *Providencia* y *Morganella* spp.) la preocupación es de que la enzima desdoble urea y se forme amoníaco, es porque puede incrementar el pH en la orina, y que se precipiten cristales de estruvita y así, generar litiasis.<sup>28</sup>

## Mecanismos

La cistitis casi siempre ocurre de forma ascendente. Resulta claro que la mayor propensión de las mujeres a padecer infecciones urinarias se relaciona con la proximidad entre el ano y el orificio uretral, y con la ausencia de una barrera antibacteriana como la que el líquido prostático provee en el varón. Los factores que favorecen la persistencia de bacterias del tracto urinario son la fijación a la mucosa vesical mediante fimbrias y la tasa de crecimiento bacteriano en condiciones selectivas, como osmolaridad elevada, concentración alta de urea y pH bajo. Las condiciones que, por el contrario, favorecen la eliminación de bacterias son: flujo urinario alto, frecuencia miccional, efectos bactericidas de la mucosa y, desde luego, la respuesta inflamatoria, que incluye factor de necrosis tumoral, interleucinas y proteínas que se unen a adhesinas fimbriales para evitar su fijación al uroepitelio.<sup>29,30</sup>

## Colonización

La región perianal se encuentra colonizada de manera habitual por lactobacilos que son capaces de inhibir la presencia de enterobacterias. Sin embargo, el uso de sustancias como espermicidas y antibióticos y la deficiencia estrogénica misma pueden ocasionar una reducción de estos microorganismos y con ello la presencia de enterobacterias puede aumentar. En algunas mujeres con infecciones recurrentes se observa una colonización persistente del área periuretral; en ellas, las cepas de *E. coli* se adhieren con más firmeza a las células del epitelio vaginal. Los pacientes con antígenos de grupo sanguíneo no secretor (Lewis a+b-) y fenotipos recesivos (Lewis a-b-) a este antígeno tienen mayor propensión a presentar infecciones urinarias.<sup>29,31</sup>

El ascenso de las bacterias a la mucosa vesical puede ser resultado de la instrumentación mecánica, la actividad sexual y la motilidad intrínseca de los microorganismos.<sup>29</sup>

## El papel de las fimbrias

La bacteriuria sintomática se correlaciona con la presencia de bacterias que se fijan a las células epiteliales. Inicialmente las fimbrias tipo I colonizan la vejiga pero su expresión es transitoria, lo cual evita la fijación de la proteína de

Tamm-Horsfall y el depósito de IgA, y favorece un decremento del reconocimiento bacteriano por las células fagocíticas. Las fimbrias tipo II se asocian con pielonefritis y se fijan a una variedad de receptores glucolípidos.<sup>12</sup>

La fijación de la bacteria a la mucosa y los componentes de la pared celular activa la respuesta inflamatoria con la producción de sustancias solubles. Por el contrario, en la bacteriuria asintomática suele observarse una ausencia de microorganismos que poseen fimbrias y por ello no se produce una respuesta inflamatoria a menos que ocurra invasión tisular.<sup>29</sup>

## Formación de biofilms

Las cepas de *E. coli* uropatógenas forman con facilidad biofilms sobre las mucosas, las células epiteliales y la superficie de catéteres. Estas bacterias tienen una tasa metabólica disminuida y están protegidas de la opsonización y fagocitosis; estas formaciones se mantienen por la interacción de moléculas encargadas del quorum sensing que pueden interactuar con los sistemas de señalización del huésped.<sup>32</sup> También se han descrito bacterias localizadas dentro de células del huésped que recubren el epitelio transicional urinario; este fenómeno se encuentra hasta en 20% de las mujeres con cistitis por *E. coli* y vida sexual activa.<sup>33</sup>

La estructura y función del tracto urinario permiten la eliminación de bacterias porque la micción moviliza los microorganismos que no se encuentran fijados a la mucosa. La mucosa vesical, por otra parte, tiene propiedades bactericidas contra muchos microorganismos que están en contacto con ella. El flujo urinario adecuado promueve la remoción de bacterias del tracto urinario superior. Resulta evidente que estos mecanismos de defensa pueden afectarse si la persona tiene flujos urinarios bajos, micción poco frecuente, orina residual y reflujo vesical. En los ancianos y pacientes diabéticos, las alteraciones neurológicas y la fragilidad pueden producir cambios que impiden la depuración de bacterias de la vía urinaria.<sup>34</sup>

Asimismo, las mujeres posmenopáusicas suelen tener incontinencia urinaria, cistocele y orina residual posmiccional que, junto con la diabetes, son los factores de riesgo más frecuentes para padecer infecciones urinarias en este grupo de pacientes.<sup>35</sup>

## DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS ITU

Los cultivos de orina ocupan gran parte de la carga de trabajo en muchos laboratorios de microbiología clínica, donde pueden representar entre 24% y 40% del total de cultivos; hasta 80% procede de pacientes ambulatorios. El empleo adecuado de los cultivos de orina y la generación de resultados significativos por el laboratorio son importantes para la atención óptima de los pacientes y para el funcionamiento eficiente de los laboratorios.<sup>36</sup>

## Pruebas rápidas para la selección de muestras de orina para cultivo

La piuria se encuentra en la mayoría de las mujeres con cistitis aguda no complicada y en otras infecciones como las causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Leptospira*, entre otras.<sup>26,37</sup>

Existen varios métodos de laboratorio para evaluar la presencia de piuria con sensibilidad y especificidad variables, y ventajas y desventajas particulares. Incluyen prueba de detección de esterasa leucocitaria, microscopia manual y determinación automatizada.<sup>37,38</sup>

La prueba de detección de esterasa leucocitaria es rápida y barata, tiene una sensibilidad de 72% a 96% y una especificidad de 90% a 98% para la detección de ITU con  $\geq 10$  leucocitos por campo o  $\geq 10^5$  UFC/ml de orina. Pueden presentarse resultados falsos positivos por contaminación, mientras que los resultados falsos negativos pueden ser secundarios a glucosuria, urobilinógeno, gravedad específica elevada y presencia de ácido bórico.<sup>37</sup> La determinación microscópica manual tiene la ventaja de que los leucocitos, los cilindros leucocitarios y otros elementos celulares se observan directamente; sin embargo, la desventaja consiste en que los leucocitos se deterioran rápido en las muestras que no se conservan de modo adecuado, además de que se requiere mucho tiempo y trabajo.<sup>38</sup>

La microscopia automatizada de la orina suele efectuarse mediante citometría de flujo. La sensibilidad de esta prueba en la detección de ITU va desde 71% hasta 98%, con especificidades de 55% a 92%.<sup>38</sup> No obstante, los datos existentes aún no son suficientes para apoyar el uso rutinario de estos sistemas automatizados. Es probable que se conviertan en una opción para la selección de las muestras candidatas para cultivo una vez que se definan y establezcan los puntos de corte.

La bibliografía reciente sugiere que la evaluación de piuria y bacteriuria al mismo tiempo aumenta de modo notable la probabilidad de un diagnóstico de ITU, pero aún no puede exceder la probabilidad de un diagnóstico clínico.<sup>37</sup>

## Detección de bacteriuria

La bacteriuria puede detectarse microscópicamente mediante la tinción de Gram a partir de muestras directas o centrifugadas. La tinción de Gram tiene la ventaja de proporcionar información inmediata en cuanto a la naturaleza del agente causal (bacteria o levadura) y así servir de guía en la selección del tratamiento inicial. Sin embargo, la prueba demanda mucho trabajo como para que resulte práctica para la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica.<sup>38</sup>

Otra prueba para la detección de bacteriuria es la identificación de nitritos; puesto que se asocia con miembros de la familia Enterobacteriaceae, su utilidad es limitada porque no detecta bacterias Gram positivas ni pseudomonáceas.<sup>39</sup>

## Recomendaciones de cultivo

En la actualidad, la recomendación de cultivo de orina se reserva para casos de infección complicada o recurrente, pues probablemente su realización no sea necesaria en una mujer con un primer evento de cistitis no complicada. De hecho, el cultivo no se recomienda de manera sistemática para el seguimiento de la curación en pacientes que recibieron tratamiento para cistitis aguda no complicada o pielonefritis aguda no complicada y en aquéllos con una respuesta clínica adecuada a la terapéutica.<sup>36,39</sup>

## Recolección de la muestra de orina

La recolección apropiada de la muestra de orina tiene una implicación importante en la utilidad de los resultados de su cultivo.<sup>38,39</sup>

La aspiración suprapúbica es el método estándar de recolección ya que evita la contaminación de las muestras con bacterias de la uretra distal. Sin embargo, este método no está clínicamente indicado (excepto en circunstancias excepcionales) porque es invasivo, incómodo e impráctico. Aunque la siguiente mejor técnica para la recolección de orina, con mínima probabilidad de contaminación, es mediante un catéter, esta técnica tampoco está clínicamente indicada para la mayoría de pacientes porque es invasiva, laboriosa y costosa para uso rutinario, y representa un riesgo de introducción de bacterias a la vejiga además de que se han reportado complicaciones.<sup>39</sup>

Por otro lado, las muestras de pacientes con catéter (Foley) deben recolectarse con técnicas estériles por aspiración a partir del puerto de recolección. La muestra nunca se debe tomar de la bolsa de recolección ya que la orina por lo general se encuentra contaminada.<sup>38</sup>

La mayoría de las muestras de orina de pacientes adultos se obtiene con la técnica de chorro medio, cuyas ventajas incluyen que no es invasiva ni incómoda, resulta simple y barata, puede realizarse prácticamente en cualquier establecimiento clínico, y no hay riesgo de introducir bacterias ni de complicaciones. La desventaja radica en que puede contaminarse con las bacterias comensales presentes en la uretra distal. La recomendación para disminuir la probabilidad de contaminación es el lavado de los genitales antes de la recolección de la muestra; se permite que el primer chorro de la orina caiga a la taza del baño y luego se recolecta el chorro medio para el cultivo.<sup>38,39</sup>

## Transporte de la muestra de orina

Las muestras se deben transportar al laboratorio lo antes posible ya que retrasos mayores a 2 horas ocasionan un aumento de los conteos de UFC y por tanto resultados falsos positivos. Por lo antes mencionado, si las muestras no pueden procesarse dentro de las primeras 2 horas deben refrigerarse o colocarse en conservador (p. ej., ácido bórico).<sup>38,39</sup>

## Procesamiento de las muestras

Los cultivos de orina de rutina deben sembrarse con asas calibradas por el método semicuantitativo. Este método tiene la ventaja de proporcionar información con respecto al número de UFC/ml y de proveer colonias aisladas para la identificación y pruebas de susceptibilidad. Para el cultivo de muestras no invasivas se debe sembrar 1 µl de la muestra de forma radial; para muestras invasivas en las que se espera que el conteo de UFC sea menor deben sembrarse 10 µl. Los medios utilizados para cultivos de rutina deben limitarse a agar sangre y agar MacConkey. Para las muestras obtenidas de pacientes ambulatorios no es necesario inocular un medio selectivo para bacterias Gram positivas porque casi todas las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios son causadas por Gram negativas. Tampoco se requiere incluir un medio selectivo para bacterias Gram positivas, incluso en poblaciones de pacientes en las que *S. saprophyticus* es una causa común de ITU o en pacientes hospitalizados en los que es probable encontrar enterococos.<sup>37,39</sup>

En la actualidad se cuenta con una variedad de medios cromogénicos que permiten diferenciar e identificar patógenos en la orina. Estos medios pueden usarse para todas las muestras de orina o para aquellas en las que el riesgo de contaminación sea elevado. Existen tres medios cromogénicos: BBL CHROMagar Orientation (BD Diagnostics), CPS ID3 (bioMérieux) y Spectra UTI (Remel); son medios no selectivos y diferenciales para la identificación presuntiva de bacterias a partir de muestras clínicas.<sup>37</sup>

Diversos estudios han comprobado que los medios cromogénicos son ideales para enumerar e identificar patógenos de vías urinarias, porque permiten el aislamiento y la identificación presuntiva de patógenos Gram positivos y Gram negativos en una sola placa. El medio BBL CHROMagar identifica *E. coli* y *Enterococcus* en la placa inicial y no se requieren pruebas confirmatorias, según lo recomendado por el CLSI M35; proporciona resultados inmediatos en 80% de los urocultivos positivos.<sup>40</sup> Además, se ha descrito que favorece la diferenciación visual de colonias, reduce el tiempo de subcultivo en infecciones mixtas y permite realizar las pruebas de susceptibilidad con mayor rapidez. Asimismo, mejora la detección de urocultivos polimicrobianos, acelerando el proceso de muestras contaminadas. Por otro lado, la diferenciación e identificación presuntiva de *S. saprophyticus* y *S. agalactiae* permite un mejor monitoreo de urocultivos procedentes de mujeres.<sup>37</sup>

Las bacterias anaeróbicas causan infecciones urinarias sólo en raras circunstancias, por lo que su recuperación no es de relevancia clínica para la mayoría de los pacientes con ITU.<sup>37</sup>

Casi todas las levaduras patógenas crecen bien en placas de agar sangre, por lo que no es necesario utilizar medios selectivos para hongos, si bien es importante inocular al menos 10 µl de la muestra.<sup>37</sup>

En pacientes con sospecha de infección por micobacterias, las muestras deben procesarse, sembrarse e incubarse en

los medios y tiempos adecuados para la recuperación de aquéllas. Los cultivos se incuban durante toda la noche a 35 a 37°C, pero cuando hay sospecha de funguria la incubación debe ser de 48 a 72 horas.<sup>37</sup>

## Interpretación de cultivos

En el pasado, el diagnóstico de las ITU se basó en un cultivo cuantitativo con un conteo  $\geq 100,000$  UFC de un solo microorganismo bacteriano por mililitro de orina. Esta definición se estableció hace cinco décadas y fue elegida debido a su alta especificidad para el diagnóstico de una infección verdadera, incluso en pacientes asintomáticos. Sin embargo, este punto de corte tiene baja sensibilidad (cercana a 50%) y datos posteriores establecieron que recuentos bacterianos inferiores ( $10^3$  a  $10^5$  UFC/ml) son significativos cuando existe una fuerte evidencia clínica de infección urinaria. La **Tabla 2** muestra el proceso y el flujo de trabajo de los cultivos de orina con base en el método de recolección.<sup>41</sup> El cambio a esta tabla correspondería a lo recientemente publicado por IDSA (Infectious Diseases Society of America), que considera que un recuento de colonias  $\geq 10^3$  UFC/ml de una sola especie bacteriana es indicativo de infección urinaria en pacientes con catéter uretral, suprapúbico o cateterización intermitente. Por otro lado, hasta ahora no existen criterios diagnósticos cuantitativos claros para ITU por hongos.<sup>37,38</sup>

## Reporte de resultados

Los resultados deben incluir interpretación y comentarios clínicos para ayudar al médico a evaluar la relevancia clínica de los mismos. Los resultados de los cultivos negativos no deben reportarse como “negativos” o “no desarrolló”, sino como estériles o “no desarrollo de  $\geq 1,000$  UFC/ml” si se cultivó 0.001 ml de orina. En los cultivos positivos se deben informar las UFC y la morfología observada o, en su caso, la identificación definitiva de cada patógeno potencial aislado. En los cultivos polimicrobianos es necesario reportar la presencia de flora mixta, la cantidad encontrada y un mensaje que sugiera la recolección de una nueva muestra.<sup>40,41</sup>

## Pruebas de susceptibilidad

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se deben realizar en muestras de pacientes sintomáticos con bacteriuria y conteos de colonias que son clínicamente significativos para una condición particular. Cada laboratorio debe decidir, junto con el infectólogo y el personal de farmacia, qué antibióticos probar y reportar. Las cepas bacterianas o fúngicas de importancia clínica incierta no deben someterse a pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Hace poco tiempo se describieron pruebas para detectar enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) directamente en la muestra de orina que



mostraron sensibilidad y especificidad de 94% y 100% respectivamente, aunque otro estudio registró 98% de sensibilidad y 99.8% de especificidad.<sup>42,43</sup>

La práctica de realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana directamente en la muestra de orina con un solo tipo de microorganismo determinado por tinción de Gram ofrece la ventaja de proporcionar resultados al próximo día, pero no se recomienda porque no es exacta cuando se compara con el método estándar.<sup>42</sup>

## Sistemas de cultivo

Estos sistemas permiten la semicuantificación, el aislamiento y la identificación presuntiva de patógenos bacterianos comunes del tracto urinario. Algunos de estos sistemas son: Bullseye Urine Plate (Health Link Diagnostics, Jacksonville, FL), OnSite Urine Culture Device (Trek Diagnostic Systems, Cleveland, OH), Uri-check, Uri-check Plus (Troy Biologicals, Troy, MI) y DipStrek (NovaMed, Jerusalem, Israel).<sup>37</sup>

El retraso en el transporte y las condiciones inadecuadas de almacenaje afectan de modo adverso los resultados. El uso de estos sistemas permite la inoculación directa de la

orina dentro del medio de cultivo, lo que disminuye la probabilidad de resultados falsos positivos. El uso de agarres cromogénicos (CPS ID3 y DipStreak) en estos sistemas también ofrece la ventaja de una identificación presuntiva exacta de patógenos comunes del tracto urinario. Aunque la mayoría de los sistemas declara contar con un límite de detección de  $10^3$  UFC/ml, su sensibilidad es más alta cuando sólo se encuentra un organismo y en concentraciones  $\geq 10^5$  UFC/ml. Otra desventaja consiste en el uso de criterios generales de interpretación en lugar de cantidades exactas de colonias por parte de algunos sistemas, además de la incapacidad de algunos otros para detectar estreptococos del grupo A.<sup>37</sup>

Consideraciones en el proceso de muestras de orina para cultivo:<sup>37</sup>

1. No cultivar muestras de orina que cuentan con un retraso mayor a 2 horas y que no se mantuvieron en refrigeración ni con conservador.
2. No cultivar orina después de 24 horas de ser recolectada.
3. No cultivar puntas de sondas de Foley.
4. No cultivar orina de bolsas de un paciente con catéter.

Tabla 2 Interpretación microbiológica del urocultivo y conducta recomendada<sup>41</sup>

| Recuento de colonias (UFC/ml) | Condición clínica o método de recolección | Sedimento urinario            | Microorganismos aislados                                   | Interpretación/ conducta recomendable                     |
|-------------------------------|---|-------------------------------|--|---|
| 0                             |   | Independiente del resultado   |  | Urocultivo negativo                                       |
| Cualquier recuento            | Punción suprapúbica                       | Independiente del resultado   | Cualquier microorganismo                                   | Identificación y estudio de susceptibilidad               |
| 1,000                         | Cateterización transitoria                | Independiente del resultado   | $\leq 2$ especies uropatógenas                             | Ídem  |
| $\geq 10,000$                 | Segunda micción en paciente especial*     | Independiente del resultado   | $\leq 2$ especies uropatógenas                             | Ídem  |
| $\geq 10,000$                 | Orina por catéter permanente              | Patológico                    | $\leq 2$ especies uropatógenas                             | Ídem  |
| $\geq 10,000$                 | Segunda micción                           | Patológico                    | $\leq 2$ especies uropatógenas                             | Ídem  |
| $\geq 100,000$                | Segunda micción                           | Patológico                    | 2 uropatógenos + otra bacteria con recuento 10 veces menor | Identificación y susceptibilidad sólo de los uropatógenos |
| $\geq 100,000$                | Segunda micción                           | Sin antecedente del sedimento | $\leq 2$ especies uropatógenas                             | Identificación de estudio de susceptibilidad              |
| $\geq 100,000$                |   |                               | $\geq 3$ microorganismos, sin predominio de alguno         | Polimicrobismo. Solicitar nueva muestra                   |

\*Mujer embarazada, paciente diabético o urológico.

5. No cultivar orina que se encuentre en recipientes con derrame.
6. Aunque un conteo menor de  $10^2$  UFC/ml va contra una evidencia de ITU, se debe evitar reportar “no desarrolló”; en su lugar debe ponerse “ $\leq 100$  UFC/ml”.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES URINARIAS

Como se puntualizó antes, si bien los agentes etiológicos han variado poco a través de los años, no ha sido así con la tendencia en la resistencia bacteriana. Este incremento es más potente en países con pobre control del uso de antimicrobianos. En México, una de las acciones más relevantes para impedir el creciente aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana fue el establecimiento de la obligatoriedad de la receta médica para la compra de antimicrobianos. Sin embargo, este esfuerzo importante pudiera ser insuficiente.<sup>44</sup>

El uso inadecuado de los antimicrobianos no sólo se refleja en las tendencias de la resistencia, sino también en la falla terapéutica, lo cual obliga a hacer una selección apropiada del antimicrobiano en el caso individual, que genere poca o nula presión de selección para impedir la diseminación de la resistencia a nivel comunitario.<sup>45</sup>

Existen pocos estudios que permitan evaluar la tendencia de la resistencia antimicrobiana en México. La mayoría son esfuerzos de grupos pequeños o de regiones u hospitales específicos que describen fenómenos muestra y cuyas conclusiones siempre son criticadas por ser análisis sesgados.<sup>45</sup> Sin embargo, ésta es la información con la que contamos.

En casi todos los estudios que se revisaron, y como lo demostraron Rodríguez-Noriega y colaboradores, se observó un aumento de la presencia de microorganismos resistentes a lo largo de los años,<sup>45</sup> aun cuando no sólo de patógenos urinarios: la proporción de muestras de *E. coli* BLEE ha aumentado considerablemente.<sup>46</sup> Asimismo, patógenos como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* presentan otros mecanismos de resistencia antimicrobiana que incluyen enzimas que hidrolizan carbapenemos y que producen grandes brotes a nivel nosocomial. Estos brotes pueden trascender hospitales y son muy difíciles de controlar a pesar de que los mecanismos de resistencia antimicrobiana están identificados, lo cual indica que los programas de control de estas instituciones desafortunadamente no son suficientes.<sup>47,48</sup>

Existen reportes de vigilancia de la resistencia, incluidos algunos de colaboración internacional como el estudio SENTRY o el estudio SMART, los cuales se han enfocado básicamente en describir la tendencia en América Latina y en particular en México.<sup>49,50</sup> En un estudio realizado por Morfín-Otero, que incluyó 2,000 muestras de bacilos Gram negativos provenientes de dos hospitales civiles de México, la frecuencia de resistencia de *E. coli* a ceftriaxona fue de 41.7%, por lo que podemos pensar que se trata de productoras de

$\beta$ -lactamasas de espectro extendido y por tanto no susceptibles a ninguna cefalosporina.<sup>47</sup> En estudios de América Latina, Villegas y colaboradores puntualizan diferencias regionales pero señalan que en 31.4% de las muestras provenientes de pacientes externos las enterobacterias identificadas son productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido y en 24.9% de las adquiridas en los hospitales.<sup>49</sup> Esto demuestra que existe ya una escasa diferencia entre las muestras comunitarias y hospitalarias.

En un estudio muy reciente, investigadores del Departamento de Urología del Hospital General de la Ciudad de México estimaron que la proporción de *E. coli* productora de BLEE era de 71.4% y la resistencia a fluoroquinolonas de 89.7%.<sup>51</sup>

Hace poco tiempo, debido a la falta de alternativas terapéuticas para el manejo de infecciones por bacterias Gram negativas resistentes tanto productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido como productoras de carbapenemasas, se introdujo la idea de incorporar viejos fármacos al arsenal terapéutico; tal es el caso de la fosfomicina. Algunos de los estudios de susceptibilidad antimicrobiana más recientes en la India (la región con mayor prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE junto con China) muestran que la fosfomicina no sólo es útil para infecciones por gérmenes Gram negativos sino que es capaz de cubrir cocos Gram positivos, como el estafilococo dorado resistente a la meticilina o el enterococo resistente a la vancomicina, causantes de infecciones urinarias.<sup>52</sup>

En un estudio de la República Popular China, Sun y colaboradores identificaron que más de 80% de las muestras productoras de  $\beta$ -lactamasas en orina (*E. coli* y *K. pneumoniae*) era susceptible a fosfomicina, aun cuando en *K. pneumoniae* se detectó, en 26.7% de las muestras, el gen FosA que codifica para la enzima modificadora de fosfomicina.<sup>53</sup>

Pocos estudios han abordado los patrones de susceptibilidad a la fosfomicina en enterobacterias productoras de infecciones urinarias en México. En un estudio realizado por Morfín-Otero, a pesar de una extraña infrecuencia de organismos productores de BLEE, los autores comprobaron que en estas muestras la susceptibilidad a fosfomicina es prácticamente universal, tanto de *E. coli* como de *K. pneumoniae* (96.9% y 94.4%).<sup>46</sup>

En un trabajo publicado por Reza Moayednia y cols. en el 2014, de un total de 1564 muestras positivas se aislaron 1080 *E. coli* y 484 de *Klebsiella spp.* La Tabla 3 muestra el porcentaje de ambas bacterias y su distribución por sexo.<sup>54</sup>

La resistencia a la Cefotaxima y Cefotaxima entre la *E. coli* y *Klebsiella* aisladas en pacientes hospitalizados, presentan una resistencia muy elevada que va de 61.5% para el primer antibiótico y de un 70.1% para el segundo antibiótico, mientras que para el Imipenem, meropenem y ertrapenem fue apenas un poco superior al 1%. Por otra parte la resistencia fue menor de hasta un 50% en pacientes no hospitalizados.

Cuando se analiza la *Klebsiella spp.*, la resistencia fue de un 74% y 77% de pacientes hospitalizados y de un 41% y 44% de pacientes no hospitalizados.

Tabla 3 Total de muestras aisladas con *E.coli* y *Klebsiella ssp* distribuidas por sexo y por condición de paciente hospitalizado y no hospitalizado

| Bacteria               | Total<br>Número (%) | Sexo         |               | Pacientes         |                |
|------------------------|---------------------|--------------|---------------|-------------------|----------------|
|                        |                     | Femenino (%) | Masculino (%) | No hospitalizados | Hospitalizados |
| <i>E. coli</i>         | 1080 (100)          | 810 (75)     | 270 (25)      | 360 (33.3)        | 720 (66.7)     |
| <i>Klebsiella ssp.</i> | 484 (100)           | 354 (73.1)   | 130 (26.9)    | 100 (20.7)        | 384 (79.3)     |

*E. coli*= *Escherichia coli*

Se encontró que test confirmatorio de *E. coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE) fue de 41.7% de una muestra total de 720 pacientes hospitalizados y de 25% de pacientes no hospitalizados. Por otro lado para *Klebsiella spp.*, fue de 51.5% en pacientes hospitalizados y 40% de no hospitalizados, con una  $p < 0.0001$ . (Tabla 4).<sup>54</sup>

### Bases moleculares de la resistencia antimicrobiana

En los últimos 30 años se ha podido explorar de forma muy precisa las vías por las que las bacterias pueden circunvenir la acción de diferentes antimicrobianos. Los procesos generales por los cuales se origina la resistencia pueden englobarse en cuatro formas: a través de modificaciones en los blancos terapéuticos de los antimicrobianos, mediante modificación enzimática de los antimicrobianos, por disminución del influjo o captación de los antimicrobianos y finalmente por la sobreexpresión de bombas de eflujo. Los bacilos Gram negativos son particularmente hábiles para adquirir o compartir uno o varios de estos mecanismos de resistencia.<sup>55,56</sup>

El mecanismo de resistencia más frecuente es la expresión de enzimas inactivadoras de antimicrobianos. Estas enzimas pueden intervenir en la resistencia a  $\beta$ -lactámicos,

aminoglucósidos, macrólidos y fosfomicina entre otros grupos de antimicrobianos. La presencia de estas enzimas es variable y se asocia con algunos tipos específicos de bacterias, lo que con seguridad se relaciona con un incremento de la virulencia de la bacteria o de su capacidad de adaptación al medio.<sup>55,56</sup>

Las enterobacterias y los bacilos Gram negativos no fermentadores como las pseudomonáceas y *Acinetobacter baumannii* adquieren estos mecanismos a través de transformación o por conjugación de plásmidos, con lo que es relativamente sencillo que puedan manifestar incluso varios de los mismos de manera simultánea aun cuando provienen de diferentes géneros bacterianos.<sup>57</sup> Es probable que las enzimas más prevalentes y más diseminadas en la naturaleza y en particular en muestras clínicas hospitalarias y comunitarias sean las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Estas enzimas fueron descritas a principios del decenio de 1980. La primera de ellas fue del tipo SHV-5 y TEM-1; sin embargo, en México, la más frecuente es la CTX-M15, que se ha identificado ampliamente tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*. Su detección mediante ensayos de amplificación de ácidos nucleicos o por su expresión fenotípica rápida permite saber con facilidad y prontitud si el aislado clínico será sensible a las cefalosporinas.<sup>26,58,59</sup>

Tabla 4 Se muestra el porcentaje de las bacteria *E. Coli* y *Klebsiella spp.* Productoras de la enzima betalactamasa de espectro extendido.

| Enzima | Bacteria               | Total | Hospitalizados |             |              | No Hospitalizados |             |              |
|--------|------------------------|-------|----------------|-------------|--------------|-------------------|-------------|--------------|
|        |                        |       | Total          | Positivo(%) | Negativo (%) | Total             | Positivo(%) | Negativo (%) |
| ESBLs  | <i>E. coli</i>         | 1080  | 720            | 300(41.7)   | 420 (58.3)   | 360               | 90 (25)     | 270 (75)     |
| ESBLs  | <i>Klebsiella spp.</i> | 484   | 384            | 198(51.5)   | 186 (48.5)   | 100               | 40 (40)     | 60 (60)      |
| MBL    | <i>E. coli</i>         | 1080  | 720            | 2 (0.3)     | 718 (99.71)  | 360               | 0 (0)       | 360(100)     |
| MBL    | <i>Klebsiella spp.</i> | 484   | 384            | 10(2.6)     | 374 (97.4)   | 100               | 0 (0)       | 100 (100)    |
| KPC    | <i>E.coli</i>          | 1080  | 720            | 10(1.4)     | 710 (98.6)   | 360               | 0 (0)       | 360 (100)    |
| KPC    | <i>Klebsiella spp.</i> | 484   | 384            | 186 (48.4)  | 198 (51.6)   | 100               | 1 (1)       | 99 (99)      |

*E.coli* = *Escherichia coli*; R= resistencia; I= resistencia intermedia; S= susceptible; N= número; ESBL =  $\beta$ -lactamasa espectro extendido; MBL= metalo-  $\beta$ -lactamasa; KPC= carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*.<sup>54</sup>

Un problema creciente en varias partes del mundo es la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas, enzimas muy potentes que pueden diseminarse fácilmente a través de aguas residuales. Estas enzimas se detectaron primero en bacilos no fermentadores y desde hace alrededor de 10 años en enterobacterias. La implicación de su presencia es que para fines prácticos estas bacterias no pueden ser tratadas con ningún  $\beta$ -lactámico.<sup>60</sup>

En México son pocas las muestras clínicas de enterobacterias con este rasgo genotípico y fenotípico.<sup>61</sup> En fechas recientes, en el INNCSMZ se describió a un paciente con pancreatitis necrohemorrágica y sepsis abdominal transferido de la ciudad de Oaxaca, que era portador de un aislado de *E. cloacae* que contenía un plásmido que codificaba varias enzimas, una de ellas una potente metalo- $\beta$ -lactamasa con actividad de carbapenemasa (NDM-1). Este plásmido fue transferido transgenéricamente a una *E. coli* y después a un pulstipo específico de *K. pneumoniae* (ST22) propio de la institución, diseminándose a varios pacientes.<sup>62</sup> Sin embargo, de las 8,000 muestras que se analizaron con anterioridad, apenas 50 han sido resistentes a carbapenemos y los mecanismos de esta resistencia no parecen estar mediados por estas potentes enzimas, sino por una combinación de disminución del influjo del antibiótico más una enzima  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido o bien, aunque más improbable, la sobreexpresión de bombas de eflujo.<sup>62</sup>

Debe mantenerse la vigilancia de manera muy estrecha ya que la aparición de estas muestras obliga a realizar maniobras rápidas de aislamiento de los pacientes y cohorte de los mismos.<sup>63</sup>

## INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS NO COMPLICADA

En México no existe una base de datos suficientemente confiable acerca de la incidencia de ITU; sin embargo, en Estados Unidos de América (EUA) se reporta un riesgo de padecer una ITU de 60% a lo largo de la vida.<sup>64</sup>

La infección del tracto urinario es la tercera causa más común de infección en humanos, incluso es la causa más frecuente de infecciones bacterianas en los ingresos hospitalarios. Aunque este trastorno causa muchos problemas a quienes lo padecen, por lo general el pronóstico es bueno y depende en gran medida de algunos factores predisponentes.<sup>65</sup>

Si bien se reconoce que las ITU son la causa más frecuente de infecciones en el hombre, en nuestro país no existe una base de datos que corrobore esta información, por lo que desconocemos su comportamiento, sus características epidemiológicas y el impacto económico en el sistema de salud. Los datos proporcionados por EUA no pueden extrapolarse a nuestra región, en especial por el comportamiento tan cambiante de las bacterias y la resistencia que presentan a los antimicrobianos.<sup>65</sup>

## Patogénesis de las infecciones urinarias

Una simple inserción de catéter o sonda transuretral produce una infección urinaria en 1% a 2% de los casos; esta infección alcanza 100% a los tres o cuatro días.<sup>66</sup>

La virulencia o la patogenicidad bacterianas no son iguales en todas las especies. El compromiso de los mecanismos de defensa, como en el caso de una alteración anatómica o funcional, o aun la colocación de un catéter uretral, hace posible la aparición de una ITU.<sup>64,67-69</sup>

Se estima que por lo menos 40% a 50% de las personas presentará una infección urinaria a lo largo de su vida.<sup>64,67-69</sup>

En EUA se realizó un estudio en el que se estimó un costo total de la enfermedad de aproximadamente 1.6 billones de dólares en un año, con una actividad cotidiana reducida hasta 2.4 días en promedio.<sup>8,70,71</sup> Casi todos los casos son producidos por bacilos Gram negativos, de los que *E. coli* representa 90% de las infecciones urinarias no complicadas.<sup>72</sup>

## Diagnóstico

Schultz y colaboradores evidenciaron que la presentación clínica de los síntomas, así como la frecuencia, la urgencia urinaria y la disuria, son la mejor guía para dar manejo médico sin tener que esperar o realizar un urocultivo, pues este estudio no contribuye de forma significativa al tratamiento.<sup>73</sup>

En muchos laboratorios clínicos las ITU son la causa más común de los cultivos que se realizan (constituyen 24% a 40%), muchos de los cuales se indicaron a pacientes ambulatorios que no necesitaban dicho estudio.<sup>38</sup>

Muchas publicaciones y guías de práctica médica han recomendado no realizar urocultivos de forma rutinaria por razones de costo-efectividad. A pesar de estas recomendaciones, en hospitales de todo el mundo se ordenan urocultivos con mucha frecuencia sin considerar las recomendaciones dadas para infecciones no complicadas. Un estudio realizado por Wigton y colaboradores demostró que se ordenaba hasta 30% de urocultivos en caso de infección urinaria y otro estudio hecho por Carey y colaboradores reveló una frecuencia mayor que va de 32% a 57%.<sup>74,75</sup>

Los urocultivos no deben solicitarse de modo rutinario o para una evaluación inicial en pacientes ambulatorios o no hospitalizados con ITU no complicadas;<sup>76,77</sup> sin embargo, sí son necesarios en pacientes con ITU recurrente, ante fallas del tratamiento médico o en individuos con ITU complicada. También es oportuna su indicación en pacientes hospitalizados con infección urinaria. La realización de este estudio tiene particular importancia sobre todo para identificar el microorganismo infectante y su susceptibilidad a los antibióticos. Como se mencionó antes, el criterio para definir bacteriuria significativa es la presencia de  $10^5$  UFC/ml de orina.<sup>16,17,78</sup>

Tabla 5 Características de pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas y no complicadas<sup>82</sup>

| No complicadas                               | Complicadas   |
|--|---|
| No inmunocomprometidos                       | Antecedente de infecciones urinarias en la infancia |
| Sin comorbilidades                           | Inmunocomprometidos                                 |
| Sin antecedentes de anormalidades urológicas | Preadolescentes o posmenopáusicas                   |
| No embarazadas                               | Embarazadas   |
| Premenopáusicas                              | Antecedentes de desórdenes metabólicos              |
|  | Anormalidades urológicas                            |

## Bacteriuria

La prevalencia de bacteriuria es baja en personas menores de 65 años pero se incrementa por encima de esta edad. También aumenta entre cierto tipo de pacientes, como los portadores de catéteres urinarios.<sup>79</sup>

El examen general de orina (EGO) para bacteriuria o piuria no establece el diagnóstico de ITU.<sup>79</sup> El EGO es importante cuando se observan células blancas y bacterias en orina, pero pocas veces tiene alguna implicación en el diagnóstico.<sup>79-81</sup>

## Cistitis aguda no complicada

La historia clínica es la información más importante para establecer el diagnóstico de cistitis no complicada y debe apoyarse en las manifestaciones clínicas, la exploración física y el EGO. Es importante descartar otro tipo de infección seria o complicada; la **Tabla 5** presenta las características de cada tipo de infección urinaria.<sup>1</sup>

Los síntomas clásicos incluyen disuria, frecuencia urinaria de pequeños volúmenes y urgencia miccional. En ocasiones se agregan hematuria macroscópica y malestar suprapúbico.<sup>1</sup>

En el año 2010 un panel de expertos realizó la actualización de los lineamientos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América para el diagnóstico y tratamiento de la cistitis y la pielonefritis aguda en mujeres.<sup>82</sup> Entre otras cosas se concluyó que el EGO con *dipstick*, los nitritos y la estearasa leucocitaria son los principales indicadores de cistitis aguda no complicada.<sup>82</sup>

## Tratamiento de las ITU no complicadas

Las ITU se encuentran en un proceso de cambio constante, no sólo porque las bacterias están adquiriendo de forma rápida resistencia a los antibióticos disponibles en la actualidad sino también porque no han surgido antibióticos efectivos desde hace varias décadas.<sup>38</sup>

Es causa de alarma la presentación, en diversos centros hospitalarios del mundo, de casos de ITU severa con bacterias multirresistentes a varios antibióticos e incluso a todos los antibióticos disponibles.<sup>38</sup>

Con respecto al tratamiento, se considera que no existe un agente antimicrobiano único para tratar la cistitis aguda no complicada y la mejor opción debe recomendarse de forma individual con base en efectividad, presencia de efectos adversos, tasas de resistencia local, costo, apego al tratamiento y posibles daños colaterales. También debe considerarse la historia de alergias.<sup>82</sup>

Muchos antibióticos se han usado como primera línea para tratar las ITU; fosfomicina trometamol, trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX), fluoroquinolonas,  $\beta$ -lactámicos y nitrofurantoína son los más comunes.<sup>83-86</sup>

Debido al aumento de la resistencia bacteriana, en especial al TMP/SMX, las quinolonas y los  $\beta$ -lactámicos, se requiere evidencia científica para prescribir algún antibiótico.<sup>87,88</sup>

Por lo anterior y en virtud de las tasas de resistencia existentes (que son superiores a 20%), los  $\beta$ -lactámicos no se recomiendan como tratamiento de primera línea para tratar la cistitis aguda no complicada. A pesar de que en América del Norte y Europa la resistencia a las fluoroquinolonas es menor de 10%,<sup>82</sup> esto no puede extrapolarse a nuestro país, ya que existe evidencia de un elevado incremento de la resistencia a las fluoroquinolonas secundario a, entre otras cosas, que en años pasados la prescripción de los antibióticos no requería receta médica y estos productos se adquirían de modo indiscriminado para la gran mayoría de infecciones.<sup>11,46,82</sup>

La bacteriuria sola rara vez es una indicación para comenzar un tratamiento antimicrobiano<sup>79-81</sup> porque la evidencia científica indica que la terapéutica de la bacteriuria asintomática en adultos es más peligrosa que benéfica;<sup>80,81</sup> en cambio, en el caso de mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática es mejor tratarlas que no hacerlo.<sup>89</sup>

Con respecto al tratamiento, dos estudios realizados en EUA demostraron que la administración de TMP/SMX es un factor de riesgo para la aparición de resistencia bacteriana en mujeres con cistitis aguda no complicada.<sup>90,91</sup>

Por otra parte, la fosfomicina trometamol ha ganado un margen mayor en la terapéutica de las ITU sobre todo por la evidencia de trabajos publicados que refieren buena actividad *in vitro*; lo mismo ocurre con la nitrofurantoína, aunque esta última tiene, considerablemente, menor tasa de sensibilidad y mayor tasa de eventos adversos.<sup>54,82</sup>



En un estudio reciente realizado en Alemania por Kresken y colaboradores se demostró que las cepas de *E. coli* poseen una tasa de resistencia de 1.2% a fosfomicina, así como una mayor tasa de sensibilidad a amoxicilina/clavulanato (42.9%) y TMP/SMX (30.9%).<sup>92</sup> Por otro lado, un estudio retrospectivo realizado por Meier y colaboradores identificó que la resistencia a fosfomicina fue menor de 1% en comparación con la observada con amoxicilina/clavulanato (69.9%), ciprofloxacino (83.9%), TMP/SMX (75.9%) y nitrofurantoína (15%) en cepas de *E. coli* productoras de BLEE.<sup>93</sup> Creighton y colaboradores encontraron en Nueva Zelanda una susceptibilidad a la fosfomicina de 98.7% para *E. coli* y de 90.5% para *K. pneumoniae* frente a la nitrofurantoína, para la que la susceptibilidad fue de 92.3% y 14.3% respectivamente, y el ciprofloxacino, con 29.5% de sensibilidad para *E. coli* y de 28.6% para *K. pneumoniae*, incluidas las cepas productoras de BLEE.<sup>94</sup>

En un estudio realizado en Canadá de 2009 a 2012, Beuk y colaboradores identificaron una tasa de resistencia de 3% a fosfomicina.<sup>95</sup> Sultan y colaboradores, en un estudio efectuado en 2015 demostraron una tasa de resistencia a fosfomicina menor de 2% en enterobacteriáceas productoras de BLEE (sobre todo *E. coli*) y de 5% para las cepas productoras de AmpC vs. nitrofurantoína, para la que las tasas de sensibilidad fueron < 80% y < 70% respectivamente.<sup>96</sup>

El Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) demostró que las cepas de *E. coli* productoras de BLEE, sobre todo AmpC, se han incrementado;<sup>97</sup> ante esto la estrategia sugerida debiera ser no abusar de las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación.

Estas evidencias sugieren que el tratamiento de primera línea debe ser a base de fosfomicina trometamol a dosis correctas y en intervalos adecuados, tomando siempre en cuenta que el uso inadecuado del antimicrobiano tendrá como consecuencia un incremento de la resistencia a futuro, por lo que en caso necesario debe pedirse un urocultivo con sensibilidad a fosfomicina.

En relación con las líneas de tratamiento, con base en la información disponible y de acuerdo con Mehner-Kay y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia se recomiendan los medicamentos que se muestran en la **Tabla 6** y la **Figura 1**.<sup>98,99</sup>

### Pielonefritis aguda no complicada

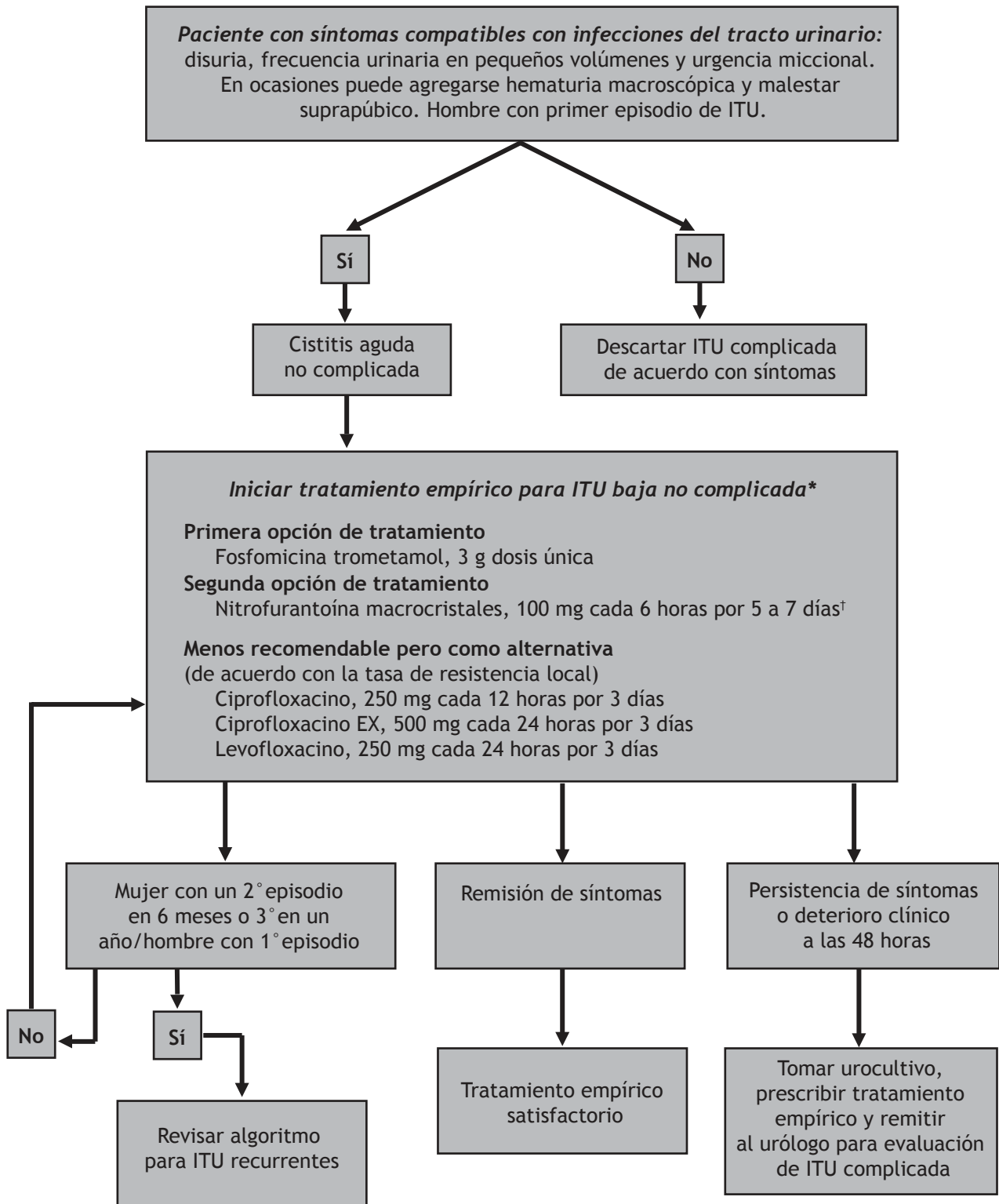
La pielonefritis comúnmente es causada por bacterias que ascienden desde la vejiga, pasan por los uréteres y llegan a los riñones. La más frecuente es *E. coli* (56%-85%), seguida por *Enterococcus faecalis*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. En personas adultas *E. coli* es menos común (apenas llega a 60%); sin embargo, cuando hay factores comórbidos como diabetes mellitus, las bacterias asociadas son *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Clostridium*.<sup>21</sup>

Para establecer el diagnóstico debe evaluarse el cuadro clínico del paciente y realizar un EGO y un urocultivo confirmatorios. Debe estar presente piuria significativa, que se define como una cuenta  $\geq 20$  leucocitos por campo de alto poder. La esterasa leucocitaria positiva tiene una sensibilidad de 74% a 96% y una especificidad de 94% a 98%, mientras que la

**Tabla 6** Medicamentos recomendados para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas<sup>82</sup>

| Medicamento                    | Dosis  |
|--------------------------------|--|
| Antibióticos de primera línea  |  |
| Fosfomicina trometamol         | 3 g a dosis única                                      |
| Antibióticos de segunda línea  |  |
| Nitrofurantoína macrocristales | 100 mg cuatro veces por día por 5 días*                |
| Ciprofloxacino                 | 250 mg dos veces por día por 3 días                    |
| Ciproflox EX                   | 500 mg una vez por día por 3 días                      |
| Levofloxacino                  | 250 mg una vez por día por 3 días                      |
| Ofloxacino                     | 200 mg una vez por día por 3 días o 400 mg dosis única |
| Antibióticos de tercera línea  |  |
| Amoxicilina/ácido clavulánico  | 500/125 mg dos veces por día por 7 días                |
| Cefdinir                       | 300 mg dos veces por día por 10 días                   |
| Cefpodoxima                    | 100 mg dos veces por día                               |

\*Aun cuando las recomendaciones del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia consideran la nitrofurantoína como primera opción de tratamiento, el panel de expertos del presente consenso ha decidido colocarla como segunda opción debido a su posología y sabor que ocasionan un bajo apego al tratamiento (lo que puede incrementar las tasas de resistencia), así como por sus potenciales eventos adversos y el incremento de la resistencia ocurrido en los últimos años en México.



\*El panel de expertos no considera seguro el uso de ciprofloxacino o TMP/SMX como primera opción de tratamiento debido a la elevada tasa de resistencia en México.

†Se recomienda como segunda opción de tratamiento debido a su posología y sabor (que reducen el apego al tratamiento), potenciales eventos adversos e incremento de resistencia bacteriana en los últimos años.

ITU, Infección del Tracto Urinario.

TMP/SMX: Trimetoprim con sulfametoxazol

Figura 1. Algoritmo de manejo para infección del tracto urinario no complicada en adulto.

prueba de nitritos presenta una sensibilidad de 35% a 85% y una especificidad de 92% a 100%. Un crecimiento bacteriano de  $10^4$  a  $10^5$  UFC/ml en el cultivo de orina de una muestra tomada del chorro medio confirma el diagnóstico bacteriológico.<sup>21</sup>

Los factores de riesgo más conocidos son actividad sexual, uso de espermicidas, infecciones urinarias en los 12 meses previos, madres con antecedente de ITU, diabetes e incontinencia urinaria.<sup>21</sup>

## Tratamiento de la pielonefritis aguda

Las recomendaciones contenidas en las guías internacionales de práctica clínica para cistitis y pielonefritis aguda que fueron publicadas en el 2011 señalan lo siguiente (Tabla 7):<sup>89,100</sup>

1. El tratamiento óptimo de la pielonefritis aguda no complicada depende de la severidad de la enfermedad, de su presentación y de la resistencia bacteriana del lugar, además de algunos factores propios del huésped.
2. Se recomienda hacer urocultivo y susceptibilidad antibiótica e iniciar tratamiento empírico dirigido al uropatógeno infectante.
3. Hospitalización y antibióticos parenterales.

Iniciar tratamiento empírico con un antibiótico de amplio espectro intravenoso hasta que el resultado del urocultivo esté disponible; una vez que se cuenta con él, decidir si se continúa con el fármaco o se cambia con base en la susceptibilidad.<sup>100</sup>

## INFECCIÓN NO COMPLICADA EN HOMBRES JÓVENES

Entre los factores de riesgo para que un varón desarrolle cistitis pueden considerarse el coito con penetración anal y la falta de circuncisión.<sup>12</sup> La incidencia es de cinco a ocho casos por cada 10,000 varones jóvenes por año.<sup>13,101</sup>

### Bacteriuria asintomática

Aunque se trata de una entidad rara en un varón joven y saludable,<sup>13,101</sup> la prevalencia es de 6% en el varón en plenitud de la edad. Se asocia con incapacidad para concentrar la orina, por lo que el riñón está involucrado.<sup>102</sup>

En el varón, su estudio se justifica sólo en los pacientes que serán sometidos a resección transuretral de próstata porque el riesgo de bacteriemia y sepsis es mayor<sup>103</sup> con respecto a otras cirugías, como la ortopédica y la cardiovascular. El beneficio del diagnóstico y manejo preoperatorio de la bacteriuria asintomática no es tan claro pues, al parecer, no es tan frecuente y el tratamiento antibiótico no disminuye el riesgo de infección urinaria posoperatoria.<sup>104</sup>

### Cistitis aguda en el varón

Por lo general, al tratarse de una infección primaria y no complicada, el diagnóstico se establece con una buena

semiología; suele haber un periodo de afectación vesical que si no se identifica en fases tempranas puede ascender al tracto urinario superior y ocasionar síntomas sistémicos.<sup>38,105</sup>

Es necesario realizar un EGO para detectar piuria, nitritos positivos y hematuria, que son los datos característicos de una infección urinaria. El hallazgo de piuria en un hombre joven es característico de infección urinaria y su ausencia prácticamente descarta este diagnóstico.<sup>38,105</sup>

Los varones jóvenes con un primer cuadro de infección urinaria no complicada que responde de modo adecuado a la terapia empírica no suelen requerir ninguna evaluación complementaria.<sup>106</sup>

## Tratamiento de la cistitis aguda en el varón

El tratamiento antibiótico de la infección no complicada en el varón debe extrapolarse del de la mujer porque la experiencia de infección no complicada en el varón es mucho menor (véase sección de ITU no complicada).

La elección del antibiótico debe fundamentarse en los índices de resistencia en México (véase sección de epidemiología de la resistencia bacteriana en infecciones urinarias), la duración del tratamiento, el apego al mismo, los eventos adversos, los costos, etc. Por ejemplo, en México los índices de resistencia bacteriana a amoxicilina y TMP/SMX son > 70% en algunas poblaciones, a ciprofloxacino es de 52%, a nitrofurantoína de 21% y a fosfomicina de 5%.<sup>46,54</sup> Los índices de resistencia superiores a 20% requieren cambiar la terapéutica,<sup>98</sup> por lo que los medicamentos con tales índices no son un buen recurso de tratamiento de primera línea.

Los antibióticos en monodosis o una sola dosis al día son una mejor opción que los que se administran cada 6 horas, como las cefalosporinas de primera generación y la nitrofurantoína, ya que favorecen el apego al tratamiento.<sup>98</sup> Aunque las fluoroquinolonas fueron una buena opción para el manejo de la cistitis no complicada en el varón, los actuales índices de resistencia a ciprofloxacino, norfloxacino y levofloxacino en México son considerablemente altos, por lo cual se prefiere otro tipo de antimicrobianos.<sup>46</sup>

La nitrofurantoína y los  $\beta$ -lactámicos no son buena elección en el varón porque no alcanzan concentraciones tisulares adecuadas y pueden no ser eficaces en aquéllos cuya infección está relacionada con prostatitis crónica.<sup>107</sup>

Fosfomicina trometamol es una buena opción de manejo en casos de cistitis primaria no complicada; los índices de curación con una monodosis de 3 g son buenos y tiene un bajo índice de resistencia bacteriana: menor de 5% de acuerdo con datos obtenidos en México; sin embargo, no es una opción adecuada en la pielonefritis porque se desconocen las concentraciones alcanzadas en el riñón.<sup>46,54</sup>

Es deseable contar con urocultivo y antibiograma para obtener mejores logros. Mientras se esperan los resultados de estos estudios, debe iniciarse el tratamiento parenteral con antibióticos de amplio espectro esperando una mejoría

clínica evidente a las 48 horas. Si el estado general del paciente es adecuado puede iniciarse tratamiento con cefalosporinas de tercera generación por vía oral, medidas de hidratación, antipiréticos y reposo por un periodo de 14 días.<sup>21,106</sup>

Si luego de 48 a 72 horas de tratamiento antimicrobiano no hay respuesta clínica, se justifica el cambio de antibiótico y debe hacerse una evaluación de los factores de riesgo para infección urinaria complicada, como prostatitis crónica, absceso perirrenal, obstrucción de salida vesical, etc. El manejo se establece como el de una infección complicada con base en los correspondientes estudios de imagen y laboratorio.

Debe realizarse control con urocultivo 2 semanas después de iniciado el tratamiento para corroborar la eliminación del agente causal.<sup>108</sup>

### Recomendaciones para las infecciones del tracto urinario agudas no complicadas

Las recomendaciones emitidas por la Asociación Americana de Urología para las infecciones del tracto urinario no complicadas en el adulto y que consideramos pueden ser tomadas en cuenta en nuestro consenso son las siguientes:<sup>109</sup>

1. Las ITU no complicadas en el adulto incluyen episodios de cistitis y pielonefritis aguda en un individuo por lo demás sano.
2. El agente bacteriano prevaeciente es *E. coli*, presente en 70% a 95% de los casos. Otras bacterias pueden estar implicadas de forma ocasional.
3. En mujeres no embarazadas y premenopáusicas con cistitis aguda no complicada, para el diagnóstico se recomienda, además del examen físico, urianálisis con el método de dipstick para evaluar leucocitos, eritrocitos y nitritos. En caso necesario, el urocultivo con una cuenta  $\geq 10^3$  UFC/ml se considera clínicamente relevante (evidencia y recomendación IIB).
4. Los tratamientos cortos con antimicrobianos que tienen una baja tasa de resistencia son muy efectivos, mejoran los costos, reducen los efectos adversos y favorecen el apego al tratamiento.

Los medicamentos para el tratamiento son: fosfomicina trometamol, nitrofurantoína, fluoroquinolonas y pivmecilinam. De estas opciones, como se mencionó en el punto cuatro, debe seleccionarse la que posea la menor tasa de eventos adversos y una posología corta que favorezca el apego al tratamiento. El TMP/SMX sólo es recomendable si se tienen estudios locales en los que la resistencia sea menor de 20% (recomendación IIA).<sup>109</sup>

### Recomendaciones para la pielonefritis aguda no complicada

Debe pensarse en pielonefritis aguda no complicada cuando el paciente experimenta dolor de flanco, náuseas, vómitos, fiebre  $> 38^\circ\text{C}$  y malestar en el ángulo costovertebral. Además de la exploración física, debe considerarse el urianálisis, incluida evaluación de la cuenta de glóbulos blancos y rojos, así como la presencia de nitritos (C).<sup>109</sup>

Se recomienda efectuar un ultrasonido renal para descartar obstrucción urinaria o litiasis (C). La cuenta  $\geq 10^4$  UFC/ml puede catalogarse como una bacteriuria relevante. Si la fiebre y los síntomas urinarios persisten por más de 3 días también puede considerarse la tomografía helicoidal computarizada, la urografía excretora y el gammagrama renal con DMSA.<sup>109</sup>

La cuenta bacteriana o el número de bacterias son importantes para el diagnóstico de ITU. En 1960, Kass desarrolló el concepto de bacteriuria significativa con  $\geq 10^5$  UFC/ml en un contexto de pielonefritis durante el embarazo. En la actualidad este concepto ha cambiado, de tal forma que se consideran como bacteriuria relevante en el diagnóstico de ITU los siguientes casos:<sup>110</sup>

1.  $\geq 10^3$  UFC/ml de uropatógenos en muestra de orina de chorro medio en mujeres con cistitis clínica no complicada.
2.  $\geq 10^4$  UFC/ml de uropatógenos en orina del chorro medio en mujeres con pielonefritis aguda no complicada.
3.  $\geq 10^5$  UFC/ml de uropatógenos en chorro medio de orina en mujeres o  $\geq 10^4$  UFC/ml en varones.

Tabla 7. Niveles de recomendación para el tratamiento de infecciones del tracto urinario<sup>99</sup>

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Nivel A de recomendación | Los índices de resistencia mayores de 15% a 20% requieren un cambio en el tipo de antibióticos   |
| Nivel B de recomendación | El tratamiento inicial de la infección del tracto urinario bajo con piuria, bacteriuria o ambos no requiere cultivo urinario   |
| Nivel C de recomendación | Los $\beta$ -lactámicos, las cefalosporinas de 1 <sup>a</sup> generación y la amoxicilina son menos efectivos que otros antimicrobianos en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada |

Tomado de: Treatment in urinary tract infections in non-pregnant women ACOG Practical Bulletin, No. 91, March 2008.

## INFECCIONES URINARIAS RECURRENTE

Las infecciones urinarias recurrentes constituyen un problema clínico común, en especial entre mujeres jóvenes sexualmente activas, en el embarazo, durante la menopausia y en pacientes con patología urológica (incontinencia urinaria, cistocele, residuo posmiccional y cirugía ginecológica previa).<sup>70</sup>

### Patogénesis

En ITU recurrentes, la reinfección se produce cuando las bacterias que infectan de forma inicial persisten aún después de la terapia antimicrobiana y luego infectan o recolonizan el introito.<sup>23,101</sup>

### Factores de riesgo<sup>112-114</sup>

1. Factores biológicos o genéticos que predisponen a mayor adherencia de cepas uropatógenas a las células uroepiteliales.
2. Factores de comportamiento: contacto sexual frecuente, pareja sexual nueva y uso de espermicidas.
3. Las mujeres posmenopáusicas presentan factores mecánicos o fisiológicos que afectan el vaciamiento vesical: ausencia de estrógenos, residuo posmiccional, reducción del flujo urinario, incontinencia y cistocele.

Las medidas de prevención comprenden cambios de comportamiento, como evitar el uso de espermicidas, y profilaxis antimicrobiana.<sup>114</sup>

### Diagnóstico

Los puntos clave en la evaluación diagnóstica de ITU recurrentes incluyen: confirmación de la presencia de bacterias, evaluación de los factores de riesgo del paciente y su predisposición a infecciones recurrentes, e identificación del microorganismo potencial de infección, tal como en una cistitis. Debe realizarse un EGO inicial, pero también un urocultivo para evaluar lo mejor posible la presencia de síntomas.<sup>115</sup>

Los pacientes en los que se sospechen otros factores agravantes anatómicos o funcionales del tracto urinario requieren estudios adicionales.<sup>22</sup>

La reinfección representa 80% de las recurrencias y se relaciona con un microorganismo diferente o con el mismo. Por lo general no se requieren estudios urológicos complementarios, excepto en mujeres jóvenes con pielonefritis o infección por *Proteus* (para descartar litiasis).<sup>22,23</sup>

### Tratamiento de las infecciones recurrentes

El recuento bacteriano en orina debe disminuir en las primeras 48 horas tras el inicio del antimicrobiano al que el

microorganismo es sensible. Si los títulos no se reducen en este tiempo, el tratamiento fracasará con toda probabilidad. No obstante, como los síntomas de ITU son autolimitados, la clínica puede mejorar aun cuando el tratamiento resulte inefectivo.<sup>116</sup>

1. Curación bacteriológica: es la negativización de los cultivos de orina que persiste después de haber finalizado el tratamiento antimicrobiano (casi siempre después de 1 a 2 semanas de suspenderlo).<sup>116</sup>
2. Infección no resuelta: se define como la persistencia de la bacteriuria tras 48 a 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado; puede deberse a:<sup>116</sup>
  - a. Infección por un microorganismo resistente al antimicrobiano empleado: lo más común es la colonización fecal por bacterias resistentes en un paciente que recién se trató con antibióticos.
  - b. La segunda causa es el desarrollo de resistencia durante el curso del tratamiento. Otras menos frecuentes son la coinfección por un segundo patógeno resistente que pasa inadvertido hasta que se trata el microorganismo dominante o la reinfección precoz por una nueva especie resistente (sospechar fístula enterovesical).

El tratamiento inicial de una ITU recurrente es el mismo que el de la cistitis no complicada.<sup>115</sup> La susceptibilidad antimicrobiana de los uropatógenos en México es la mejor guía para la toma de decisión (véase sección correspondiente de este consenso) (**Figura 2**).

Los tratamientos de corta duración o en monodosis son una recomendación fundamental. Las directrices no recomiendan el uso de ácido ascórbico u otros agentes acidificantes de la orina como un complemento al tratamiento de las ITU debido a los escasos indicios de eficacia.<sup>117</sup>

1. **Profilaxis continua:** dosis bajas de antibióticos administrados en una dosis diaria nocturna por 6 meses. Es útil en pacientes en los que no se demuestre una clara relación con la actividad sexual o cuando ésta es muy intensa. Debe elegirse un antibiótico para el cual se haya demostrado susceptibilidad en México. Se ha evaluado la profilaxis continua durante 6 a 12 meses en mujeres no embarazadas con episodios recurrentes y se ha demostrado reducción significativa de la recurrencia clínica y microbiológica. Entre los antibióticos más utilizados se encuentran: como primera opción fosfomicina trometamol 3 g cada 10 días y como segunda opción TMP/SMX y nitrofurantoína<sup>22,118,119</sup> (**Tabla 8**).
2. **Profilaxis poscoito:** algunos estudios que utilizaron TMP/SMX y ciprofloxacino demostraron reducción de los episodios infecciosos en un porcentaje similar a los pacientes que utilizan profilaxis continua. En mujeres embarazadas se recomienda usar cefalexina o fosfomicina trometamol (3 g cada 10 días). En mujeres con actividad sexual intensa, probablemente sea más cómoda la profilaxis continua<sup>22,118</sup> (**Tabla 9**).



Tabla 8 Profilaxis continua en mujeres con infecciones del tracto urinario recurrentes<sup>22</sup>

| Antimicrobiano         | Dosis (durante 6 meses)         |
|------------------------|---------------------------------|
| Fosfomicina trometamol | 3 g dosis cada 10 días          |
| TMP/SMX                | 40/200 mg tres veces por semana |
| Cefaclor               | 250 mg/día                      |
| Cefalexina             | 125 mg/día                      |
| Norfloxacin            | 200 mg/día                      |
| Ciprofloxacino         | 150 mg/día                      |
| Nitrofurantoína        | 100 mg/día                      |

En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos tópicos incrementan el crecimiento de *Lactobacillus* y disminuyen la colonización por *E. coli* y el riesgo de infección urinaria.<sup>118</sup>

Las estrategias que no han demostrado efectividad en estudios controlados son:<sup>120-124</sup>

1. Incrementar la ingesta de líquidos y la micción poscoito.
2. **Jugo de arándanos:** aunque no se ha demostrado que reduzca las infecciones urinarias recurrentes, es bien tolerado y no tienen efectos adversos; sólo debe considerarse el incremento del consumo de glucosa y calorías.
3. **Prebióticos:** se plantea que los lactobacilos vía vaginal protegen de la colonización por uropatógenos. Estudios que los han comparado con antibióticos no han mostrado su utilidad, pero sí mayores efectos adversos. La administración de prebióticos orales tampoco es efectiva.
4. Se ha propuesto la acidificación de la orina con compuestos como metenamina en la prevención de las infecciones urinarias. Su utilidad aún no se establece.
5. Instilación intravesical de cepas bacterianas avirulentas o ácido hialurónico: en pacientes con lesiones medulares, la instilación intravesical de cepas avirulentas de *E. coli*

redujo hasta 50 veces la incidencia de infecciones urinarias.

6. Vacunas celulares compuestas de la combinación de cepas uropatógenas muertas por calor administradas vía parenteral o vía vaginal: tienen un efecto parcial y protector durante algunas semanas.
7. Inmunoestimulantes orales: extracto de diferentes serotipos de cepas muertas de *E. coli* uropatógena estimulan la inmunidad innata, con pocos efectos adversos.

### BACTERIURIA ASINTOMÁTICA Y MANEJO DE PACIENTES CON SONDAS, FÉRULAS Y/O CATÉTERES A PERMANENCIA

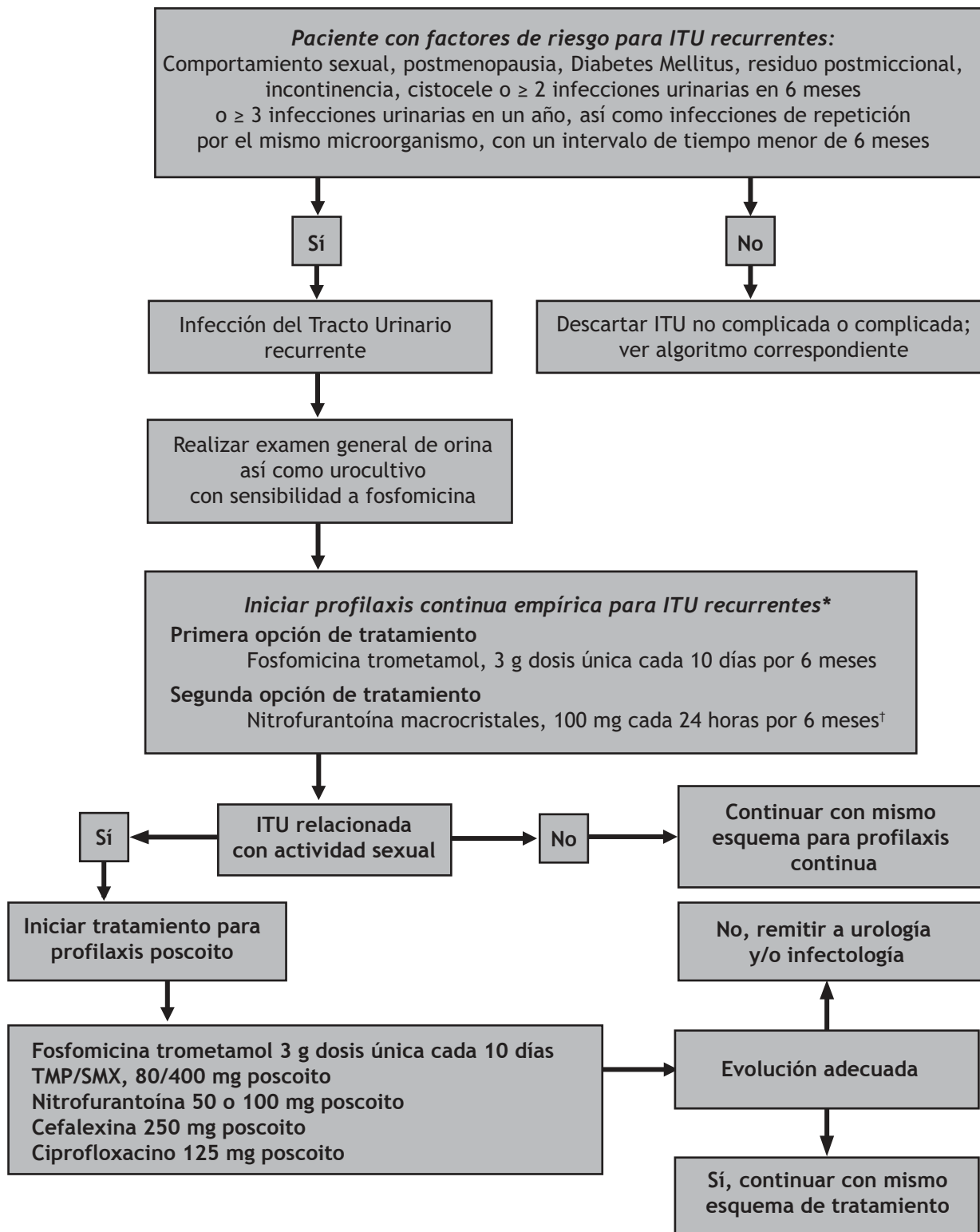
Las ITU relacionadas con catéteres urinarios son la causa principal de bacteriemias nosocomiales como resultado del incremento del uso de dispositivos urinarios inapropiado en muchas ocasiones. Las ITU vinculadas con catéteres urinarios tienen un gran impacto tanto en los costos de salud hospitalarios y extrahospitalarios como en el aumento de la morbimortalidad de quienes las experimentan.<sup>18,19</sup>

La bacteriuria asintomática es un trastorno frecuente en el anciano y el paciente sondado.<sup>18,19</sup>

Tabla 9 Profilaxis poscoito para la prevención de infecciones del tracto urinario<sup>22</sup>

| Antimicrobiano         | Dosis poscoito  |
|------------------------|-----------------|
| Fosfomicina trometamol | 3 g dosis única |
| TMP/SMX                | 40/200 mg       |
| TMP/SMX                | 80/400 mg       |
| Cefalexina             | 250 mg          |
| Norfloxacin            | 200 mg          |
| Ciprofloxacino         | 125 mg          |
| Nitrofurantoína        | 50 o 100 mg     |
| Ofloxacino             | 100 mg          |

TMP/SMX, trimetoprim/sulfametoxazol.



\*El panel de expertos no considera seguro el uso de ciprofloxacino o TMP/SMX como primera opción de tratamiento debido a la elevada tasa de resistencia en México.

†Se recomienda como segunda opción de tratamiento, debido a su posología y sabor (que reducen el apego al tratamiento), potenciales eventos adversos e incremento de resistencia bacteriana en los últimos años.

ITU, Infección del tracto urinario.

TMP/SMX: Trimetoprim con sulfametoxazol

Figura 2. Algoritmo de manejo para infección del tracto urinario recurrentes en adulto.

La manera más efectiva de disminuir la incidencia de bacteriuria asintomática e ITU relacionada con catéteres urinarios consiste en reducir el empleo de los mismos mediante una práctica médica racional y en promover su retiro temprano una vez que ya no son necesarios.<sup>125,126</sup>

La tasa de bacteriuria en pacientes con catéteres urinarios a permanencia es de 3% a 10% por día de cateterismo y hasta 25% de ellos desarrollará infección del tracto urinario.<sup>125,126</sup>

## Diagnóstico

Para el EGO y/o el urocultivo, idealmente, la muestra de orina debe recolectarse retirando el catéter urinario y obteniendo orina del chorro medio. Si es necesario continuar con el uso del catéter urinario, la nueva sonda se coloca antes de tomar la muestra con el fin de reducir la contaminación bacteriana presente en la sonda previa.<sup>39</sup>

Algunos sistemas tienen un sitio o “ventana” para la toma de muestra mediante la inserción de una aguja, la cual tiene que limpiarse antes de la punción para la recolección de orina. En los casos en que no se cuente con este sistema, la muestra puede tomarse desconectando la sonda de la bolsa de recolección, pero con el riesgo de contaminación por apertura del sistema cerrado. La muestra nunca debe tomarse directamente de la bolsa recolectora.<sup>127</sup>

## Infección del tracto urinario relacionada con catéter o sonda urinaria

Se sospecha en pacientes con sonda o catéter a permanencia transuretral o suprapúbico o cateterismo intermitente con un cultivo de orina con crecimiento bacteriano  $\geq 10^3$  UFC/ml en presencia de signos y síntomas compatibles con ITU sin otra fuente identificada de infección. Los signos y síntomas compatibles con ITU por catéter urinario son: fiebre, dolor suprapúbico o en ángulo costovertebral, hematuria aguda, alteración del estado mental, letargo, crisis convulsivas y respuesta inflamatoria sistémica.<sup>126</sup>

En pacientes a los que se retiró el catéter o la sonda urinaria en las últimas 48 horas los signos y síntomas son disuria, urgencia, frecuencia urinaria, dolor o molestia suprapúbica.<sup>126</sup>

## Bacteriuria asintomática relacionada con catéter o sonda urinaria

Se sospecha en pacientes con sonda o catéter a permanencia transuretral o suprapúbico o cateterismo intermitente con cultivo de orina con crecimiento bacteriano  $\geq 10^5$  UFC/ml en ausencia de síntomas compatibles con ITU.<sup>128</sup>

En pacientes bajo catéter urinario permanente, la presencia de orina turbia o fétida por sí sola no debe usarse para diferenciar bacteriuria asintomática de infección del tracto urinario, ni tampoco como indicación para realizar cultivo de orina o iniciar terapia antimicrobiana.<sup>128</sup>

## ¿Está justificada la profilaxis en pacientes con sonda vesical permanente?

El uso profiláctico de antibióticos sistémicos ha demostrado reducir la incidencia de bacteriuria e ITU relacionada con catéter urinario en sondas urinarias de permanencia corta (< 14 días), sobre todo en pacientes posquirúrgicos. Estos mismos estudios no reportaron objetivamente los efectos secundarios ni la selección de los antibióticos usados con base en esquemas de resistencia en su comunidad.<sup>39</sup>

Diversos estudios han evaluado los resultados de la profilaxis en pacientes de edad avanzada o con vejiga neurogénica que han requerido sonda urinaria a permanencia prolongada (>14 días) o cateterismo vesical indefinido. Los estudios de pacientes ancianos que recibieron profilaxis con antibióticos sistémicos vs. placebo mostraron una reducción significativa de la incidencia de ITU relacionada con catéter urinario (1 en 276 semanas de catéter a permanencia vs. 12 en 259 semanas de catéter a permanencia;  $p < 0.02$ ), así como menor incidencia de Gram negativos detectados en las muestras de orina de dichos pacientes.<sup>126,129</sup>

Al final de la profilaxis, quienes recibieron antibióticos sistémicos mostraron 90% de cepas resistentes al antibiótico empleado vs. 25% de resistencia al mismo antibiótico en los pacientes del grupo placebo.<sup>126,129</sup> Los resultados obtenidos en diferentes estudios que analizaron a individuos con cateterismo vesical intermitente por vejiga neurogénica son similares: la incidencia de ITU relacionada con catéter fue menor en los que recibieron profilaxis vs. placebo; sin embargo, también se observó una resistencia antimicrobiana mucho mayor en la población tratada.<sup>130</sup>

Aunque la profilaxis antimicrobiana reduce o retarda la presencia de bacteriuria asintomática y/o ITU relacionada con catéter o sonda urinaria,<sup>39</sup> la administración de terapia antimicrobiana aumenta de manera muy significativa la resistencia bacteriana a los antibióticos empleados; esto sin considerar los efectos secundarios de la terapia. Los costos y las implicaciones de ello aún no es evidencian en estudios de investigación formal. El uso de antibióticos profilácticos preoperatorios en pacientes hospitalizados con sonda o catéter urinario y en casas de retiro es considerablemente alto.<sup>39</sup>

Por lo tanto, no existe una clara recomendación para el empleo de la terapia profiláctica en pacientes con cateterismo a permanencia que justifique tanto los efectos secundarios y las complicaciones como la generación de cepas más resistentes a los antimicrobianos.<sup>39</sup>

## Indicaciones para el tratamiento

La indicación es la presencia de ITU relacionada con el catéter o la sonda urinaria (permanente, suprapúbica y/o intermitente) y de cualquier infección del tracto urinario.<sup>131</sup>

Es prioritario tomar una muestra de orina para cultivo antes de iniciar la terapéutica antimicrobiana. En caso de ITU

relacionada con el catéter urinario debe evaluarse si dicho catéter o sonda urinaria sigue siendo necesario; si no es así hay que retirar el dispositivo y a continuación tomar cultivo de orina del chorro medio. Si su continuidad o permanencia se requiere hay que considerar el cateterismo intermitente o realizar un recambio por una sonda o catéter nuevo y tomar la muestra de orina para cultivo una vez colocado el nuevo catéter o sonda urinaria.<sup>39,131</sup>

El reemplazo del catéter se asocia con menor índice de reinfección o persistencia comparado con la decisión de mantener el catéter original debido a la deficiente penetración de los antimicrobianos al *biofilm* que se forma en la sonda o el catéter urinario.<sup>131</sup>

La selección empírica del antimicrobiano debe adaptarse a los resultados de urocultivos previos del paciente, a los antimicrobianos utilizados antes, a la resistencia antimicrobiana observada en la comunidad donde se esté tratando al paciente, a las alergias antimicrobianas del paciente o la tolerancia para su metabolismo en relación con la función renal y/o hepática.<sup>126</sup>

Los antimicrobianos empíricos a administrar en los que no presentan condiciones de respuesta inflamatoria sistémica severa son fosfomicina trometamol, nitrofurantoína, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas.<sup>126</sup>

En infección severa con baja posibilidad de *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* se considera el uso de ertapenem y/o piperacilina/tazobactam (**Figura 3**).<sup>126</sup> Para el paciente grave es necesario considerar antibióticos con actividad antipseudomonas como imipinem/cilastatina, meropenem, ceftazidima, cefepime y ciprofloxacino.

Una vez que se cuenta con el resultado del cultivo de orina se evalúa el ajuste de los antimicrobianos dirigidos a la susceptibilidad de la cepa.

La duración del tratamiento no está claramente definida; la mayoría de los estudios establece rangos de 7 a 14 días de manejo antimicrobiano en catéter urinario a permanencia o cateterismo intermitente. Para ITU posterior a retiro definitivo de catéter o sonda urinaria podrían considerarse esquemas menores de 7 días dependiendo de la severidad de los síntomas. En pacientes que presenten una rápida resolución de los síntomas puede plantearse un esquema de 7 días; en caso contrario se recomienda extender el tratamiento hasta 14 días o hasta la resolución del cuadro.<sup>39,126</sup>

### Recomendaciones para tratamiento<sup>39,126,131</sup>

1. En todos los pacientes con  $10^3$  UFC/ml más síntomas y signos compatibles con infección sin otra fuente identificada.
2. Prioritaria toma de urocultivo previo al inicio del tratamiento antimicrobiano sistémico.
3. Considerar recambio de catéter urinario y/o valoración de la necesidad de su permanencia.
4. Considerar otras vías de recolección urinaria: suprapúbica, cateterismo intermitente o condón recolector.

5. Iniciar tratamiento antimicrobiano sistémico con base en: urocultivos previos del paciente, antimicrobianos utilizados antes, resistencia antimicrobiana observada en la comunidad donde se esté tratando el paciente, alergias antimicrobianas o tolerancia para su metabolismo en relación con la función renal y/o hepática.
6. Ajustar el esquema antimicrobiano luego de obtener el resultado del urocultivo con antibiograma.
7. La duración del tratamiento debe ser la más corta posible; en algunos pacientes es de 7 a 14 días dependiendo del tiempo de respuesta o el control de la infección.

### Situaciones especiales

Si bien la evidencia médica es limitada en relación con la profilaxis y el tratamiento de catéteres urinarios en nefrostomía o catéter interno (catéter ureteral doble J), las recomendaciones son:<sup>39</sup>

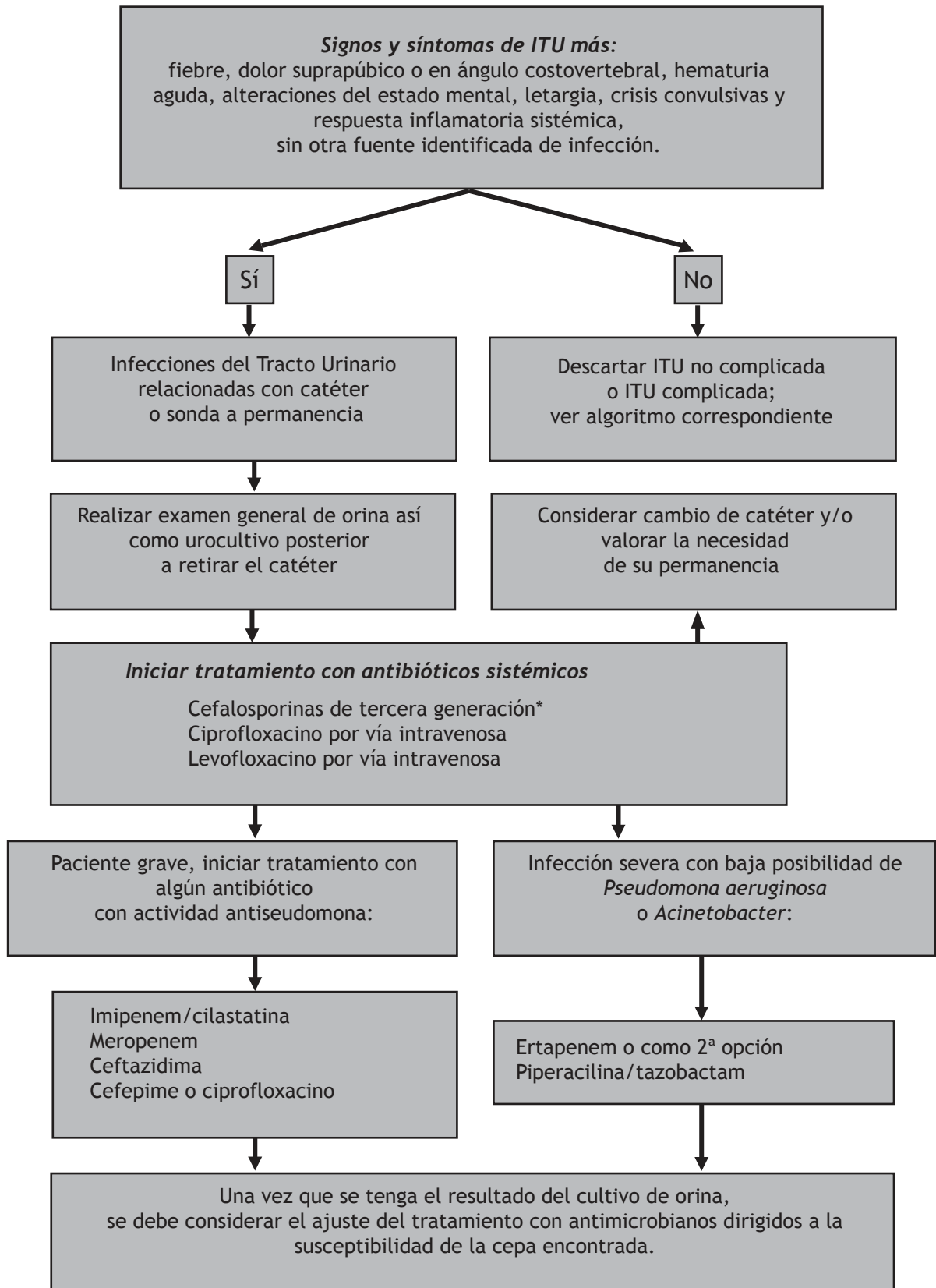
1. En nefrostomías, la definición y la indicación para profilaxis y/o tratamiento son similares al manejo de catéter urinario vesical, ya sea transuretral o suprapúbico.
2. En catéter ureteral doble J no existe suficiente información, pero al ser una férula o catéter urinario no se recomienda la profilaxis o tratamiento en ausencia de infección.

### Estrategias para disminuir la frecuencia de bacteriuria en pacientes con catéter urinario permanente

Aproximadamente 25% de los pacientes que requieren hospitalización en algún momento necesita un catéter urinario y alrededor de 5% de ellos desarrolla bacteriuria por cada día de permanencia del catéter.<sup>132</sup>

Algunos autores consideran que la sonda urinaria que se mantiene colocada por más de 14 días reúne los criterios de un catéter de uso prolongado.<sup>133</sup> La mayoría de los pacientes que permanecen con catéter urinario por más de 20 días presenta bacteriuria y de ellos 3% a 6% de los que se encuentran en unidades de cuidados intensivos desarrollará infección de vías urinarias.<sup>134</sup> En un estudio prospectivo de 1,497 pacientes con catéter urinario, 15% (224 pacientes) desarrolló una infección de vías urinarias al 6° día y 2% (4 pacientes) de ellos presentó una infección del torrente sanguíneo secundaria.<sup>135</sup>

El catéter a permanencia se ha relacionado con mayor morbilidad y mortalidad en personas de la tercera edad, las cuales tienen hasta tres veces más necesidad de hospitalización, un mayor número de días de estancia hospitalaria, mayor uso de antimicrobianos e incremento de la mortalidad en comparación con las personas que no utilizan un catéter urinario.<sup>136</sup> Todo lo anterior conlleva a que sea de vital importancia determinar las estrategias para disminuir la frecuencia de bacteriuria en pacientes con catéter a permanencia.



\*La cefalosporina de tercera generación a seleccionar, debe estar en relación con la tasa de sensibilidad de cada centro hospitalario. ITU, Infección del Tracto Urinario.

Figura 3. Algoritmo de manejo para infección del Tracto Urinario relacionada con catéter o sonda a permanencia.



El dato de que 60% de los pacientes que tienen catéter urinario por 7 días o más presenta bacteriuria<sup>137</sup> revela lo difícil que es prevenirla; sin embargo, se han determinado algunas estrategias que se describen a continuación de acuerdo con su evidencia.<sup>134,138,139</sup>

### Estrategias efectivas<sup>39,140</sup>

1. Remover el catéter a la brevedad posible. Si se sigue el principio de utilizar el catéter urinario de acuerdo con lo indicado, su retiro es posible con más frecuencia de lo que se hace en la práctica; además, mantener el catéter es un factor de riesgo comprobado de bacteriemia. El riesgo de bacteriuria se incrementa entre 3% y 10% cada día que el catéter permanece colocado.
2. El uso de sistemas cerrados de drenaje reduce la incidencia de bacteriuria. Un estudio demostró que la presencia de bacteriuria fue de 96% después de 4 días en sistema abierto y que disminuye a 50% después de 14 días en hombres y luego de 11 días en mujeres con un sistema cerrado.

### ¿Cuáles son las indicaciones recomendadas para instalar un catéter urinario?

Retención urinaria aguda u obstrucción del tracto urinario:<sup>39</sup>

1. Cirugía con tiempo quirúrgico prolongado, urológica o en pacientes que reciben volúmenes importantes o diuréticos.
2. Necesidad de vigilancia de orina en pacientes críticos o durante cirugía.
3. Procedimiento concomitante para el cierre de heridas abiertas sacras o perianales en pacientes incontinentes.
4. Inmovilización prolongada (inestabilidad de la columna, fracturas pélvicas).
5. Cuidados paliativos.

En procedimientos quirúrgicos, retirar el catéter en menos de 24 horas, de preferencia en la sala de recuperación. No debe usarse un catéter urinario por incontinencia ni para la obtención de muestras; además, debe evaluarse el uso del catéter intermitente en pacientes con lesión de médula o disfunción de vejiga. Otra opción en ellos es evaluar el uso de catéter suprapúbico.<sup>139</sup>

1. Uso de cateterismo intermitente, catéter suprapúbico o condón de recolección: utilizar varias veces al día catéteres intermitentes con técnica aséptica ha disminuido el riesgo de bacteriuria comparado con catéter permanente. La incidencia de bacteriuria es de 1% a 3% por inserción y se refiere que en algunas semanas la mayoría de los pacientes terminará experimentando bacteriuria; no obstante, es el método recomendado. El uso de catéter

suprapúbico es otro método para disminuir el riesgo de bacteriuria. Estas estrategias son efectivas para un periodo de permanencia corto del catéter urinario.<sup>141</sup>

2. Una estrategia en pacientes adultos en los que se requiere control estricto de líquidos y que estén conscientes es el uso de catéter condón, el cual ha demostrado disminuir las infecciones, la bacteriuria y la muerte con respecto a la sonda transuretral.<sup>141</sup>
3. Uso de un catéter adecuado: cambiar el tipo de material del catéter a fin de hacer que su superficie sea inhóspita para la formación de biopelículas (biofilm) es adecuado; no obstante, la flora perineal terminará colonizando el catéter. Se ha demostrado menor adherencia de bacterias Gram negativas e incrustación de minerales a catéteres de silicón, así como menor deflación del balón. No se han encontrado diferencias en la incidencia de bacteriuria significativa por el empleo de algún tipo de material específico y el médico suele seleccionar el catéter de acuerdo con su experiencia clínica, la evaluación del paciente (edad, sexo, antecedentes de ITU, determinación del diámetro del catéter necesario y balón inflado adecuadamente) y los materiales hipoalergénicos.<sup>138,142</sup>

El uso de catéteres recubiertos con agentes antimicrobianos, como plata o nitrofurazona, no ha demostrado mayor eficacia, aunque un meta-análisis concluyó que la plata es potencialmente efectiva para prevenir bacteriuria en pacientes con catéter de permanencia corta, pero no en los de larga permanencia. Es necesario evaluar la recomendación del uso de catéteres recubiertos de plata sólo en pacientes con alto riesgo de desarrollar serias consecuencias por una infección de vías urinarias así como evaluar el costo beneficio de su uso.<sup>133,138</sup>

### Estrategias no recomendadas

La aplicación de antimicrobianos sistémicos en la vejiga o la irrigación a través del catéter produce un incremento de la resistencia antimicrobiana y efectos adversos en pacientes con catéter urinario a permanencia; se refiere que su principal beneficio es la tranquilidad del médico acerca de estar actuando. El uso de antimicrobianos en la bolsa de drenaje y en lavados de vejiga sólo contribuye a disminuir la bacteriuria por periodos cortos, además de que se requiere romper el sistema cerrado para usar este método. Por otra parte, algunos estudios han demostrado que las soluciones con clorhexidina, peróxido de hidrógeno o yodopovidona en la bolsa colectora no aportan beneficios.<sup>133</sup>

Algunos autores describen los esfuerzos para prevenir la bacteriuria mediante la irrigación de soluciones antibacteriales como povidona, clorhexidina, neomicina o polimixina B con algunos resultados cuando el sistema de drenaje es abierto pero no en sistemas de drenaje cerrado, por lo que no se recomienda.<sup>133</sup>

Las sales de metelamina y el jugo de arándano no han demostrado disminuir la frecuencia de bacteriuria en pacientes con catéter urinario a permanencia.<sup>39</sup>

## Recomendaciones de acuerdo con la evaluación individual

### Evaluación de la profilaxis antimicrobiana en catéter de permanencia prolongada

Se recomienda evaluar la profilaxis antimicrobiana cuando se tienen antecedentes de infección sintomática al recambio del catéter o instalación traumática con franca hematuria o más de dos intentos traumáticos de colocación del catéter urinario. La profilaxis antimicrobiana nunca debe ser de rutina, pero sí debe evaluarse para prevenir endocarditis en pacientes con lesión valvular, defecto septal o prótesis vasculares.<sup>134,139</sup>

Otro posible uso como tratamiento inicial es en mujeres embarazadas con bacteriuria y catéter urinario, así como en aquellas que presentan bacteriuria persistente después de 48 horas del retiro del catéter urinario.<sup>103</sup>

Se debe indicar profilaxis con TMP/SMX a pacientes que se someterán a trasplante renal<sup>127</sup> y evaluar la profilaxis antimicrobiana en individuos a los que se realizarán estudios urodinámicos.<sup>143</sup>

Se han utilizado algunos antibióticos profilácticos (como las fluoroquinolonas) por corto tiempo después de la inserción del catéter con resultados positivos. La profilaxis va desde una sola dosis hasta su administración por 3 a 14 días; sin embargo, no se recomienda su empleo rutinario y cada caso debe evaluarse de forma individual.<sup>133</sup>

### Evitar la formación de *biofilm*

Existen diferentes métodos propuestos para evitar la formación de la biopelícula, como la administración de lactoferrina, principalmente en el tratamiento con catecolaminas ya que éste transmite hierro a las bacterias, incrementando su crecimiento y la formación de *biofilm*, lo que se evita con la lactoferrina. Otra propuesta es la colonización con *E. coli* no patógena ya que interferiría con las bacterias patógenas; esta opción se ha usado en pacientes con vejiga neurogénica. No obstante, hasta el momento no existe una recomendación específica para evitar la formación de *biofilm*.<sup>138</sup>

### Uso de prebióticos

Se refiere que el empleo de lactobacilos por vía vaginal u oral puede actuar al desplazar la flora uropatógena de la vagina, disminuir las citocinas proinflamatorias e interferir con la integridad del *biofilm*; sin embargo, no existen estudios que permitan hacer una recomendación respecto a los lactobacilos para la profilaxis de bacteriuria.<sup>144</sup>

## Recomendaciones probadas en la prevención de infecciones de vías urinarias

1. Evitar la limpieza excesiva o específica del meato urinario. Una de las rutas para la presencia de una infección tiene lugar cuando las bacterias colonizan el meato a lo largo de la superficie externa del catéter; la disminución de la colonización bacteriana reduciría la infección. Sin embargo, al contrario de la lógica, la limpieza repetida dos veces al día o con desinfectantes incrementa el riesgo de bacteriuria comparada con la limpieza sólo durante el baño diario.<sup>133</sup>
2. Uso de bundles o paquetes de verificación: una medida efectiva para disminuir las infecciones de vías urinarias es la verificación de cinco o seis puntos básicos del proceso de instalación y mantenimiento del catéter urinario. Siempre se asegura un adecuado procedimiento ya sea por iniciativa propia o porque la persona que llena el formato de verificación indica a la persona que realiza el proceso si ha olvidado algún paso y le solicita que lo realice sin permitir que el procedimiento continúe hasta que se cumpla. Con ello se logra un procedimiento adecuado en 100% de los casos y como efecto disminuyen los riesgos y la infección. Los puntos que se controlan con estos paquetes de verificación son:<sup>39,139</sup>
  - a. Evaluación diaria del retiro del catéter urinario: punto en todos los paquetes de verificación propuestos.
  - b. Técnica adecuada de inserción del catéter urinario con un programa para entrenar al personal que efectúa el procedimiento en el mantenimiento de una técnica aséptica, con especial cuidado en la higiene de manos, el uso de guantes, equipo estéril y lubricante de un solo uso, una adecuada fijación del catéter urinario y la supervisión previa al inicio del procedimiento para contar con todo lo necesario *in situ*.
  - c. Mantenimiento del catéter con técnica aséptica; si en algún momento ésta se rompe, debe evaluarse el reemplazo del mismo o del sistema de drenaje según corresponda, por ejemplo, si ocurre una desconexión o fuga. Otros puntos importantes incluyen: evitar colocar la bolsa colectora en el suelo y mantenerla siempre por debajo del nivel de la vejiga, utilizar un contenedor individual limpio para cada paciente al realizar el vaciado y prevenir salpicaduras y el contacto del tubo de salida con el contenedor no estéril.
  - d. Otros puntos a cuidar son: evitar la obstrucción del flujo (acodamiento del catéter), extremar el empleo de adecuadas precauciones estándar (higiene de manos y guantes), no administrar profilaxis antimicrobiana, tomar las muestras con técnica aséptica y realizar la limpieza del meato urinario durante el baño diario rutinario del paciente.
3. Gestión de recursos humanos, equipo y materiales: no menos importante es contar con personal capacitado mediante un programa de educación y entrenamiento periódico y

continuo. Éste debe incluir la educación del paciente y la familia, sobre todo si se harán cargo del cuidado del catéter urinario en casa. Asegurar la existencia y calidad de los recursos materiales y el equipo necesarios para el procedimiento de instalación y mantenimiento del catéter urinario así como para la promoción de estrategias de capacitación (material didáctico), los cuales deben gestionarse con las instancias administrativas correspondientes.<sup>134</sup>

4. Sistema de vigilancia, retroalimentación y difusión de información: las estrategias deben llevarse a cabo mediante la vigilancia epidemiológica de los riesgos y procesos con una estricta monitorización y análisis. Algunos puntos podrían ser: porcentaje de desarrollo de bacteriuria por grupos específicos o servicios, identificación de factores de riesgo y eventos secundarios presentados como infección.<sup>145</sup> Esta información debe proporcionarse a todos los que actúan en los procesos para modificar cualquier desviación de forma conjunta.

Es importante hacer notar que no se recomienda el cambio de catéter urinario o bolsa colectora por periodos específicos de tiempo. Por el contrario, su reemplazo debe evaluarse con base en parámetros de infección, obstrucción o cuando se compromete la asepsia del sistema cerrado. Deben abandonarse las prácticas de irrigaciones de rutina y conocer que el pinzado de catéter no es necesario para su retiro.<sup>145</sup>

Un estudio realizado para determinar la relación de la bacteriemia en pacientes con bacteriuria mostró que los microorganismos de las infecciones asociadas con catéter urinario eran similares en la comunidad y el hospital.<sup>145</sup>

Generalmente la bacteriuria que se presenta en pacientes con catéter urinario permanente es polimicrobiana e incluye *Pseudomonas aeruginosa*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii* y *Morganella morganii*, entre otros.<sup>133</sup>

## INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo ocurren cambios importantes que alteran la fisiología urinaria. Hacia la 7ª semana de la gestación se presenta una dilatación progresiva de los uréteres y la pelvis renal, junto con una franca disminución de la peristalsis ureteral. El tono de la vejiga disminuye al grado que permite que en las etapas avanzadas de la gestación contenga hasta el doble de su contenido normal sin ocasionar molestias a la paciente. En condiciones normales estos cambios se revierten hacia el segundo mes posparto.<sup>146</sup>

### Patogénesis

Al parecer las alteraciones de la vía urinaria se relacionan con la obstrucción de los uréteres, el útero grávido y la hipertrofia de los haces musculares ureterales, que parecen contener un “marcapasos” que inicia la peristalsis urinaria.

Se sabe que durante el embarazo existe un aumento en la glucosuria y la aminoaciduria, además de una tendencia hacia la alcalinización de la orina, factores, todos, que favorecen la colonización de una orina que, según lo descrito, fluye con dificultad y tiende a quedar retenida. Además de los factores propios de la embarazada, últimamente se han descrito factores de virulencia bacterianos únicos relacionados con la gestación en un pequeño grupo de *E. coli* y cada trimestre parece asociarse con serotipos con patrones de DNA específicos, así como patrones de virulencia específicos para cada trimestre.<sup>99,147-150</sup>

Las ITU son una entidad clínica que a menudo se relaciona con la gestación: su prevalencia es de 5% a 10%.<sup>148</sup> Diversos factores predisponen a la embarazada a una mayor frecuencia de infecciones urinarias; entre los principales se encuentran: hidronefrosis fisiológica durante la gestación, uretra corta, cambios vesicales que predisponen a reflujo vesicoureteral, estasis urinaria y cambios fisicoquímicos de la orina. La compresión de los uréteres por el útero grávido y las venas ováricas causa la dilatación progresiva de los cálices, la pelvis renal y los uréteres; tales cambios comienzan a finales del primer trimestre y progresan a lo largo de toda la gestación. Por otra parte, la influencia hormonal y la acción de las prostaglandinas juegan un papel significativo en la disminución del tono de la musculatura uretral y vesical, así como en la peristalsis de los uréteres. En conjunto, estos fenómenos llevan a la estasis urinaria, la cual constituye un factor decisivo para el desarrollo de la infección.<sup>148,149</sup>

La ITU complicada tiene repercusión para el binomio. La bacteriuria asintomática sin tratamiento progresa a pielonefritis en 20% a 40% de los casos y el tratamiento adecuado puede prevenir hasta 80% de complicaciones como trabajo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas, y complicaciones neonatales como bajo peso al nacer, sepsis, neumonía o meningitis.<sup>150</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico por laboratorio se realiza de forma inicial con un EGO y sólo si la paciente no evoluciona adecuadamente se efectúa un urocultivo. En este caso el diagnóstico se establece con el aislamiento de un germen único y con una cuenta colonial de 100,000 UFC/ml. En individuos con sintomatología urinaria, una cuenta colonial de 10,000 UFC/ml es suficiente para hacer el diagnóstico; cuando la infección es originada por *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus faecalis* una cuenta colonial de 10<sup>2</sup> UFC/ml es diagnóstica.<sup>150</sup>

### Recomendaciones para el diagnóstico<sup>99,151-153</sup>

1. Debe establecerse en el primer trimestre del embarazo.
2. La tira reactiva con esterasa leucocitaria y la prueba de nitrito positivas pueden alcanzar sensibilidades de 78% a 92% y especificidades de 65% a 98%, por lo que deben usarse para el diagnóstico y el manejo inicial.

3. Urocultivo > 100,000 UFC/ml de un único germen uropatógeno en una paciente sin sintomatología urinaria.
4. En pacientes con riesgo elevado, repetir el urocultivo mensualmente.
5. Los pacientes con riesgo bajo y urocultivo negativo no requieren reevaluación ulterior.
6. La persistencia de un cultivo positivo tras el tratamiento de la bacteriuria asintomática sugiere infección del parénquima renal.
7. El laboratorio debe aplicar técnicas para detectar *Streptococcus agalactiae* (EGB) porque su presencia obliga a la profilaxis antibiótica intraparto para evitar la enfermedad neonatal por EGB (Figura 4).

### Tratamiento de ITU durante el embarazo

Es necesario instituir un manejo integral. Se recomiendan las normas básicas de higiene miccional, la ingesta apropiada de líquidos, orinar cada 2 o 3 horas y limpiar el área de adelante hacia atrás, orinar después del coito, usar ropa interior de algodón (que no sea ajustada), lavar la ropa con jabón suave, limpiar el área genitourinaria con agua y jabón cuando menos una vez al día, bañarse bajo la regadera en lugar de tina y evitar las duchas vaginales.<sup>154</sup>

Deben controlarse tanto los factores de riesgo como los trastornos de base. Es importante solicitar a todas las pacientes un EGO entre los exámenes básicos que se repiten cada trimestre. Este escrutinio ayuda a identificar de forma oportuna a las gestantes con procesos infecciosos de las vías urinarias.<sup>150,155</sup>

### Recomendaciones para el tratamiento<sup>46,54,151-153</sup>

1. La profilaxis antibiótica hasta el parto puede ser adecuada en embarazadas con bacteriuria asintomática que persiste tras dos o más ciclos de un tratamiento adecuado.
2. Una dosis única de fosfomicina trometamol de 3 g no mostró diferencia significativa comparada con un ciclo de 5 días de cefuroxima.
3. Con base en lo anterior debe recomendarse la fosfomicina trometamol como primera opción terapéutica; también favorece el apego al tratamiento y es el único antimicrobiano aprobado por la FDA para su uso en los tres trimestres del embarazo.
4. El tratamiento profiláctico de elección es con fosfomicina trometamol: 3 g por vía oral cada 10 días.
  - a. Como segunda opción puede usarse una dosis única diaria de nitrofurantoína oral (50-100 mg al acostarse) durante el resto del embarazo si el microorganismo es sensible o está asociado con el coito. Debe evitarse los últimos 60 días de la gestación para evitar un

incremento de la tasa de ictericia neonatal (OR 1,31; IC 95% 1.02-1.70), así como por el riesgo de anemia hemolítica y neumonitis maternas.

- b. También puede emplearse como tratamiento profiláctico una dosis diaria de cefalexina oral (500 mg) o de amoxicilina con ácido clavulánico (250/125 mg).
5. Debido a los escasos indicios de eficacia, no se recomienda el uso de ácido ascórbico u otros agentes acidificantes de la orina como complemento al tratamiento de la ITU inferior no complicada.
6. No se requiere la observación de pacientes que responden correctamente al tratamiento.
7. Se recomienda un tratamiento complementario de alivio del dolor con fenazopiridina durante las primeras 48 horas (100 mg cada 8 horas) para los pacientes con disuria considerable.
8. En México, *E. coli* posee altos índices de resistencia al TMP/SMX y la ampicilina.
9. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, etc.) NO se recomiendan como tratamiento para ITU no complicadas debido a los numerosos efectos secundarios.
10. Cuando se trata de una reinfección, debe administrarse profilaxis además del tratamiento ya iniciado por la paciente.

### Antibioticoterapia

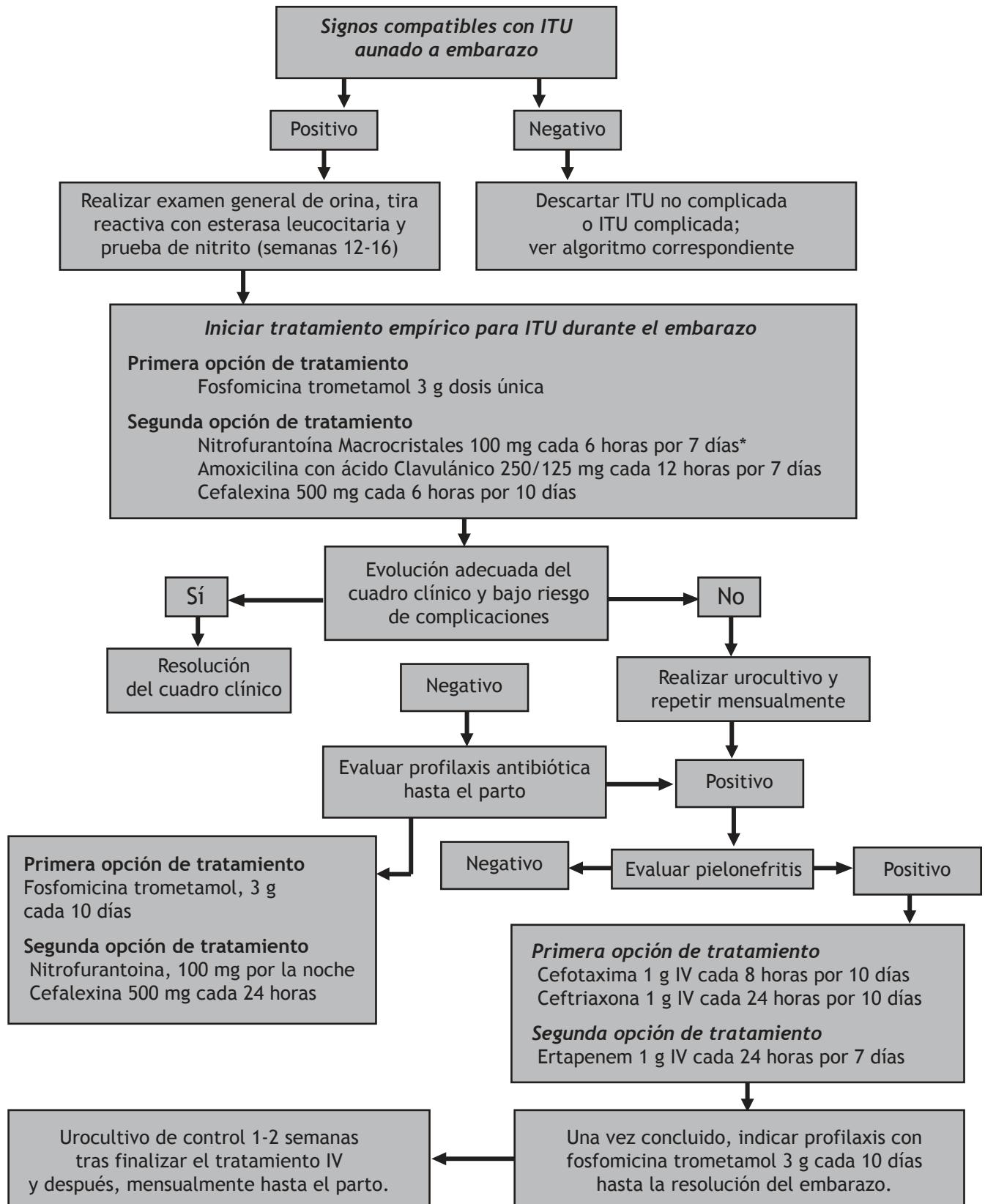
Al inicio la antibioticoterapia es empírica, eficaz frente a *E. coli*, y después se adapta al antibiograma.<sup>150,154</sup>

Es importante conocer la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos y adaptarlos a la comunidad de manera que se elija el tratamiento más adecuado. Para este fin puede revisar previamente la primera sección de este consenso.

El punto de corte recomendado para considerar un antibiótico como tratamiento empírico en la población mexicana debe ser  $\leq 20\%$ , acorde con las guías de tratamiento para este padecimiento de la IDSA.<sup>82,150</sup>

En México, como en otros países, el patrón de susceptibilidad de las bacterias ha cambiado debido a la resistencia creciente derivada del uso indiscriminado de antimicrobianos, como la que *E. coli* ha desarrollado a diversos antimicrobianos, como la ampicilina, el TMP/SMX y la nitrofurantoína<sup>54,154</sup> (Tabla 10).

En México se ha encontrado una alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos usados como primera línea en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, incluidas las cefalosporinas de tercera generación. En un estudio multicéntrico 74% de las bacterias aisladas resultó resistente a la ampicilina y 60% a TMP/SMX. Además, según datos obtenidos en el INCMSZ se encontró una tasa de

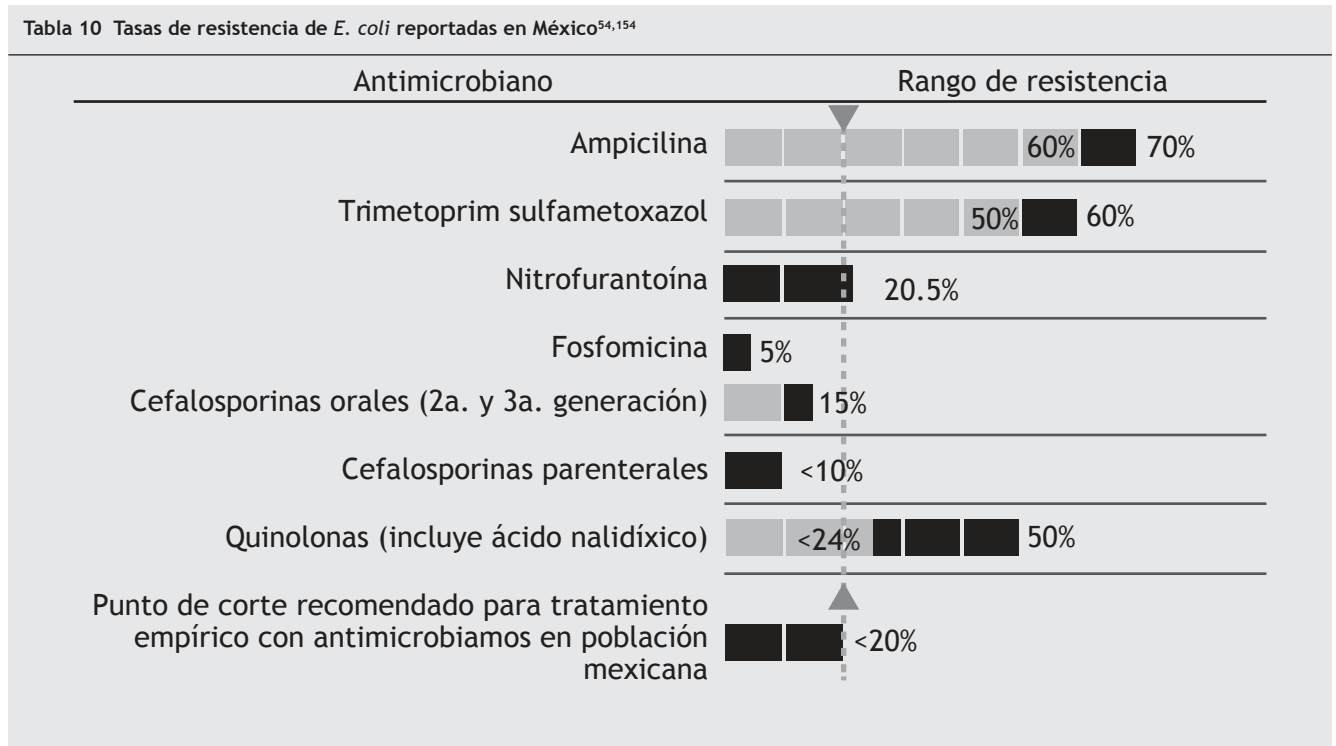


ITU, infección del tracto urinario

\*Debe evitarse los últimos 60 días de la gestación para prevenir un incremento de la tasa de anemia hemolítica e ictericia neonatal, así como por el riesgo de neumonitis materna.

Figura 4. Algoritmo de manejo para infección del tracto urinario durante el embarazo.





resistencia de 20.6% a la nitrofurantoína y menor de 5% a la fosfomicina.<sup>54,156</sup>

En algunas zonas de EUA la resistencia de *E. coli* a TMP/SMX se incrementó considerablemente y en países como Alemania, Irlanda, Portugal y España es mayor de 20%. Las tasas de resistencia a TMP/SMX de patógenos Gram negativos en países en vías de desarrollo son aún más altas: entre 25% y 68% en Sudamérica, y 19% en Asia y África.<sup>157</sup>

En los últimos años se ha observado un incremento dramático de la frecuencia de *E. coli* productora de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Esta bacteria muestra una marcada reducción de su susceptibilidad a la mayoría de los agentes antimicrobianos y se han encontrado resultados consistentes sólo con carbapenemos y fosfomicina trometamol<sup>158</sup> (Tabla 11).

Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar ITU recurrentes requieren esquemas de profilaxis antimicrobiana. Éstos consisten en la administración de dosis bajas de antibióticos de manera continua por tiempo prolongado hasta la resolución del embarazo (como fosfomicina trometamol a dosis de 3 g cada 10 días)<sup>158</sup> (Tabla 12).

Se recomienda urocultivo al cabo de una semana de finalizado el tratamiento para identificar bacteriuria recurrente, ya que el riesgo de una nueva infección urinaria es de 20% a 30%. Después de cada esquema de tratamiento debe solicitarse urocultivo de control para asegurar que la infección se ha erradicado<sup>160,161</sup> (Tabla 13).

En las pacientes con vida sexual activa se recomienda dosis única poscoito y micción posterior al mismo, con el mismo

medicamento que esté utilizando como profilaxis, con excepción de la fosfomicina trometamol, que debe administrarse cada 10 días.<sup>162</sup>

### Pielonefritis en el embarazo

Es una infección del tracto urinario alto y el parénquima de uno o ambos riñones; suele presentarse en el último trimestre y casi siempre es secundaria a una bacteriuria asintomática no diagnosticada previamente o no tratada de manera correcta y que ocasiona signos y síntomas muy floridos que alteran el estado general de la paciente.<sup>148</sup>

La clínica incluye, además de sintomatología de cistitis, alteración del estado general, fiebre, sudoración, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante. La exploración física suele ser muy demostrativa: por lo general la puño-percusión lumbar homolateral exagera el dolor de modo intenso, lo que contrasta con la normalidad de la zona contralateral.

**Tabla 11 Sensibilidad de *E. coli* demostrada en estudios mexicanos<sup>54,155,158</sup>**

| Antibiótico                          | Sensibilidad (%) |
|--------------------------------------|------------------|
| Fosfomicina trometamol               | >95              |
| Nitrofurantoína                      | ≈80              |
| Cefalosporinas de primera generación | 51               |
| Ciprofloxacino                       | 76               |
| Amoxicilina                          | <60              |

Tabla 12 Esquemas de tratamiento de ITU durante el embarazo

| Tipo de infección                                | Tiempo de evolución del embarazo                                    |   |   |  |
|--|---|---|---|--|
|  | Trimestre I   | Trimestre II  | Trimestre III   | Profilaxis   |
| <b>PRIMERA OPCIÓN DE TRATAMIENTO</b>             |   |   |   |  |
| Bacteriuria asintomática                         | Fosfomicina trometamol 3 g VO dosis única                           | Fosfomicina trometamol 3 g VO dosis única                           | Fosfomicina trometamol 3 g VO dosis única                           | Fosfomicina trometamol 3 g VO C/10 días                    |
| <b>SEGUNDA OPCIÓN DE TRATAMIENTO<sup>1</sup></b> |   |   |   |  |
|  | Nitrofurantoína 100 mg VO c/6 horas por 7 días                      | Nitrofurantoína 100 mg VO c/6 horas por 7 días                      |   | Nitrofurantoína 100 mg VO c/24 horas continuo <sup>4</sup> |
|  | Amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg 2 veces al día por 7 días  | Amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg 2 veces al día por 7 días  | Amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg 2 veces al día por 7 días  |  |
| <b>PRIMERA OPCIÓN DE TRATAMIENTO</b>             |   |   |   |  |
| Cistouretritis                                   | Fosfomicina trometamol 3 g VO dosis única                           | Fosfomicina trometamol 3 g VO dosis única                           | Fosfomicina trometamol 3 g VO dosis única                           | Fosfomicina trometamol 3 g VO c/10 días                    |
| <b>SEGUNDA OPCIÓN DE TRATAMIENTO</b>             |   |   |   |  |
|  | Nitrofurantoína 100 mg VO c/6 horas por 7 días                      | Nitrofurantoína 100 mg VO c/6 horas por 7 días                      |   | Nitrofurantoína 100 mg VO c/24 horas continuo <sup>4</sup> |
|  | Amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg 2 veces al día por 10 días | Amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg 2 veces al día por 10 días | Amoxicilina/ácido clavulánico 250/125 mg 2 veces al día por 10 días |  |
|  | Cefalexina 500 mg VO c/6 horas por 10 días                          | Cefalexina 500 mg VO c/6 horas por 10 días                          | Cefalexina 500 mg VO c/6 horas por 10 días                          |  |
| <b>PRIMERA OPCIÓN DE TRATAMIENTO</b>             |   |   |   |  |
| Pielonefritis                                    | Cefotaxima 1 g IV c/8 horas por 10 días <sup>3</sup>                | Cefotaxima 1 g IV c/8 horas por 10 días <sup>3</sup>                | Cefotaxima 1 g IV c/8 horas por 10 días <sup>3</sup>                | Nitrofurantoína 100 mg VO C/24 horas continuo <sup>4</sup> |
|  | Ceftriaxona 1 g IV c/24 horas por 10 días <sup>3</sup>              | Ceftriaxona 1 g IV c/24 horas por 10 días <sup>3</sup>              | Ceftriaxona 1 g IV c/24 horas por 10 días <sup>3</sup>              |  |
| <b>SEGUNDA OPCIÓN DE TRATAMIENTO<sup>5</sup></b> |   |   |   |  |
|  | Ertapenem 1 g IV c/24 horas por 7 días <sup>2</sup>                 | Ertapenem 1 g IV c/24 horas por 7 días <sup>2</sup>                 | Ertapenem 1 g IV c/24 horas por 7 días <sup>2</sup>                 | Fosfomicina trometamol 3 g VO C/10 días                    |

<sup>1</sup>El panel de expertos del presente consenso ha decidido recomendar la nitrofurantoína como segunda opción debido a su posología y sabor, que ocasionan un bajo apego al tratamiento (lo que puede incrementar las tasas de resistencia), así como por sus potenciales eventos adversos durante el embarazo y el incremento de la tasa de resistencia que se ha presentado durante los últimos años en México.

<sup>2</sup>Pasar vía IV diluido en 50 ml de solución salina durante 30 minutos 24 horas después del último pico febril hasta completar el esquema.

<sup>3</sup>Pasar vía IV 24 horas después del último pico febril hasta completar el esquema.

<sup>4</sup>No administrar en el tercer trimestre; podría provocar neumonitis intersticial crónica, daño hepático en la madre y anemia hemolítica en el recién nacido.

<sup>5</sup>En caso de falla del tratamiento de primera elección, evolución tórpida del cuadro clínico o resistencia bacteriana a las primeras opciones.

Tabla 13 Clasificación de medicamentos en mujeres embarazadas de la Food and Drug Administration (FDA)<sup>160</sup>

| Categoría | Riesgo  |
|-----------|---|
| A         | No han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre en estudios controlados en mujeres. El daño al feto es remoto  |
| B         | No han demostrado riesgo en estudios en animales pero no hay estudios controlados en mujeres  |
| C         | Estudios controlados en animales han demostrado efectos adversos, no hay estudios controlados en mujeres. Su administración sólo se justifica cuando los beneficios potenciales son evidentes a pesar de la posibilidad de daño fetal |
| D         | Evidencia de riesgo fetal, pero los beneficios para las gestantes pueden ser aceptables a pesar del riesgo, en caso de amenaza para la vida   |

Infecciones urinarias (bacteriuria asintomática): elección: fosfomicina trometamol (B), B-lactámicos (B), nitrofurantoína (B).

Su incidencia es de 1% a 2% de todas las gestantes, pero puede alcanzar cifras tan alarmantes como 40%.<sup>148,163</sup>

### Diagnóstico de la pielonefritis durante el embarazo

El diagnóstico clínico se confirma con un urocultivo con > 100,000 UFC/ml de orina; en el sedimento se encuentra leucocituria y también pueden aparecer cilindros leucocitarios, proteinuria y hemáties.<sup>163</sup>

### Tratamientos de la pielonefritis en el embarazo

El tratamiento de la pielonefritis requiere hospitalización y las medidas siguientes:<sup>148,163</sup>

1. Valoración obstétrica:
  - a. Valorar modificaciones cervicales en caso necesario.
  - b. Monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina.
  - c. Valoración del bienestar fetal (Doppler, corroborar edad gestacional).
  - d. Pruebas de laboratorio (BH, QS, ES, PCR, EGO y urocultivo).
  - e. Hidratación IV hasta conseguir diuresis adecuada.
  - f. Balance hidroelectrolítico.
  - g. Inicio de antibióticos de manera empírica.
  - h. Manejo de enfermedades adyacentes.
  - i. Curva térmica y control de la temperatura.

2. Cuando la paciente esté afebril 48 a 72 horas, pueden cambiarse los antibióticos intravenosos a vía oral.
3. Si a las 48 a 72 horas persiste la fiebre, se debe excluir una obstrucción de la vía urinaria y/o un absceso renal o perinefrítico. En este caso debe realizarse una ecografía renal urgente.
4. Una vez que la paciente esté afebril, es posible valorar el alta hospitalaria y completar de forma ambulatoria el tratamiento durante 14 días.
5. Se debe hacer un urocultivo de control 1 a 2 semanas de finalizar el tratamiento y luego mensualmente hasta el parto.

Debe iniciarse de inmediato tratamiento empírico, incluso antes de disponer del resultado del urocultivo y antibiograma para evitar la extensión de la infección. Es necesario valorar el riesgo que el fármaco implica para el feto y la tasa de resistencia del antibiótico de cada centro hospitalario.<sup>148</sup>

El tratamiento consiste en cefalosporinas de tercera generación IV de forma empírica y después se cambia o sigue con el mismo de acuerdo con los resultados del urocultivo. Si el cuadro no remite de manera adecuada deben emplearse carbapenemos como ertapenem hasta la remisión del mismo. Después, si es posible, se cambia a tratamiento VO de acuerdo con la sensibilidad reportada.<sup>82,164,165</sup>

### Complicaciones de la pielonefritis durante el embarazo

Las complicaciones de la pielonefritis aguda del embarazo son muy graves para la madre y el producto; alrededor de 15% a 20% de las mujeres experimenta bacteriemia y choque séptico, así como coagulación intravascular diseminada,

Tabla 14 Factores asociados con ITU complicada<sup>25</sup>

Presencia de catéteres o sondas permanentes, o cateterismo intermitente

Volumen de orina residual mayor de 100 ml

Patología obstructiva de cualquier origen (tracto urinario alto o bajo), como obstrucción del tracto de salida vesical por crecimiento prostático o vejiga neurógena, cálculos y/o tumores

Reflujo vesicoureteral u otras anomalías anatómicas

Derivaciones urinarias

Daño por radiación o químico al urotelio

ITU perioperatoria, incluido trasplante renal

Modificado de: Grabe M et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2015.

insuficiencia respiratoria o síndrome de distress respiratorio del adulto (1%-8%) como resultado de endotoxemia bacteriana. El riesgo de parto prematuro es difícil de estimar: varios estudios reportan de 6% a 50% en pacientes con pielonefritis durante el embarazo.<sup>163</sup>

## INFECCIÓN COMPLICADA DEL TRACTO URINARIO

Una infección del tracto urinario complicada (ITUC) es aquella que se asocia con factores subyacentes que hacen al individuo más lábil ya sea para adquirirla o para tener un desenlace tórpido; entre tales factores se encuentran los propios del tracto urinario, como obstrucción, cálculos, derivaciones urinarias o catéteres/sondas. Este tipo de infecciones se relacionan con enfermedades renales y comorbilidades como diabetes, neoplasias malignas o inmunocompromiso. También se incluyen los cuadros infecciosos con posibilidad de evolucionar a un estado grave si la ITU no se trata de manera adecuada, como en el embarazo o la infancia.<sup>166</sup> Los factores que pueden sugerir una ITUC potencial se listan en la **Tabla 14**.

Hay que considerar que el término “complicada” tiene varias acepciones: en ocasiones se refiere a un mayor riesgo de adquirir una ITU; en otras, a un mayor riesgo de falla al tratamiento, y en algunas más, a la mayor posibilidad de mortalidad.<sup>25</sup>

Las infecciones complicadas incluyen las relacionadas con el parénquima de un órgano del sistema urinario (pielonefritis o prostatitis) y con frecuencia se producen en el entorno de una uropatía obstructiva o después de alguna instrumentación. La presencia de obstrucción, litiasis, reflujo vesicoureteral de alta presión o absceso perirrenal que amenaza la vida del paciente también se considera una ITU complicada.<sup>167</sup>

## Clasificación

En general existen dos aspectos para clasificar las ITUC: la severidad y los factores de riesgo.<sup>25</sup>

De acuerdo con la severidad, las ITUC se dividen en:<sup>25</sup>

1. Baja: cistitis
2. Moderada: pielonefritis aguda no complicada
3. Alta: pielonefritis aguda complicada y urosepsis en cualquiera de sus modalidades:
  - a. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
  - b. Disfunción orgánica
  - c. Falla orgánica múltiple

Con respecto a los factores de riesgo, las ITUC pueden catalogarse en dos grupos:<sup>25</sup>

1. Pacientes en los que los factores predisponentes pueden ser eliminados; por ejemplo, extracción de cálculos o retiro de una sonda vesical.
2. Pacientes en quienes el factor subyacente no puede ser eliminado satisfactoriamente; por ejemplo, sonda urinaria a permanencia, derivaciones urinarias, cálculos residuales o vejiga neurógena.

Uno de los sistemas más usados para catalogar las ITUC es el llamado ORENUC, el cual lista los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la infección (**Tabla 15**).<sup>25</sup>

## Microbiología

Una gran variedad de bacterias puede ocasionar una ITUC y, aunque ahora es más factible que se trate de gérmenes resistentes a los antibióticos, su sola presencia no define una ITUC. Las enterobacterias son los agentes infecciosos más comunes, con *E. coli* como el predominante. No obstante, otros microorganismos como *Pseudomonas*, *Proteus*,

Tabla 15 Factores de riesgo del huésped para ITU<sup>25</sup>

| Tipo | Categoría   | Ejemplos  |
|------|---|---|
| O    | Ningún factor   | Mujer premenopáusica sana   |
| R    | Riesgo para ITU Recurrente pero sin riesgo de desenlace tórpido                             | Hábitos sexuales, dispositivos contraceptivos<br>Deficiencia hormonal<br>Tipo secretor de algunos grupos sanguíneos<br>Diabetes mellitus controlada                 |
| E    | Factores Extra-urogenitales, con mayor riesgo de desenlace severo                           | Embarazo<br>Sexo masculino<br>Diabetes mellitus mal controlada<br>Inmunosupresión relevante*<br>Enfermedades del tejido conectivo*<br>Prematuros (recién nacidos)   |
| N    | Nefropatía con riesgo aún mayor de desenlace severo   | Insuficiencia renal relevante*<br>Enfermedad renal poliquística   |
| U    | Factores Urológicos con riesgo de desenlace grave pero que puede resolverse con tratamiento | Obstrucción ureteral (cálculos, estenosis)<br>Sonda urinaria temporal<br>Bacteriuria asintomática**<br>Disfunción vesical neurógena controlada<br>Cirugía urológica |
| C    | Catéter permanente y factor urológico no modificable, con riesgo de desenlace severo        | Sonda urinaria a permanencia<br>Obstrucción urinaria no resuelta<br>Disfunción vesical neurógena descontrolada  |

\*No está claramente definida; \*\*usualmente en combinación con otros factores (embarazo, procedimientos urológicos).  
Modificada de: Grabe M et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2015.

*Klebsiella*, *Serratia spp.* y cocos Gram positivos (estafilococo y enterococo) tienen un papel importante en estos casos, aunque el espectro microbiológico puede ser variable.<sup>25</sup>

### Tratamiento antibiótico de ITU complicada

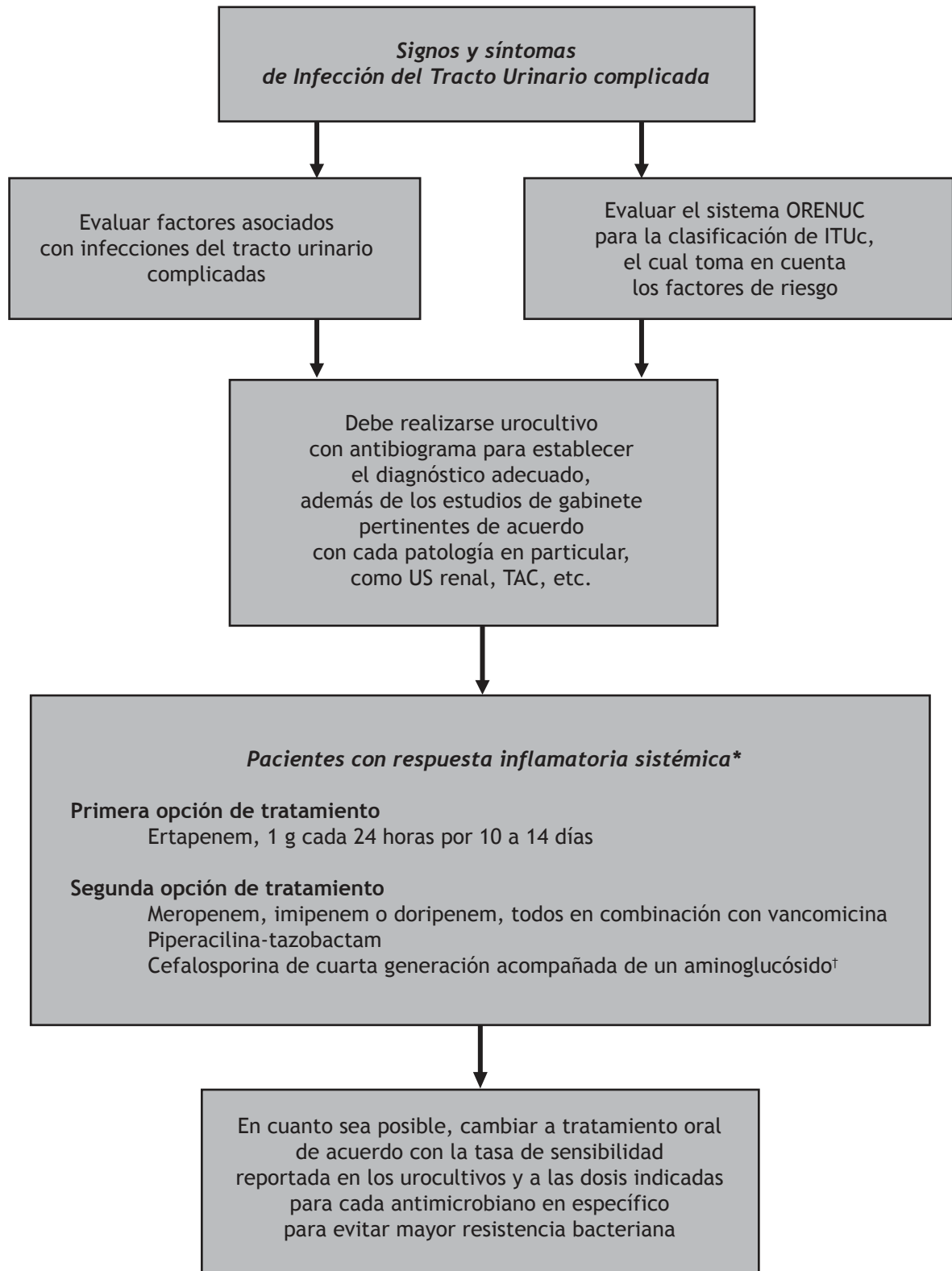
La estrategia terapéutica para la ITUc depende de la gravedad de la enfermedad y del factor que determina que se trata de una ITUc. Así, las estrategias de tratamiento son diferentes en las diferentes poblaciones. Por ejemplo, el tratamiento antimicrobiano para una mujer embarazada con cistitis es distinto del que se administra a un paciente que tiene ITU de repetición por una alteración anatómica y está colonizado con microorganismos multi-drogo-resistentes (MDR) o al receptor de trasplante renal con pielonefritis del injerto. Aunque todas estas situaciones se consideran ITU complicada, el tratamiento difiere con amplitud.

En términos generales la selección del agente antimicrobiano para el tratamiento empírico inicial debe basarse en la epidemiología local y los antecedentes de infecciones del paciente, con especial énfasis en colonización o infección previa por microorganismos resistentes. Es importante

tener en cuenta que en los pacientes inmunocomprometidos, en particular los receptores de trasplante, la gravedad de la enfermedad puede estar enmascarada por la ausencia de signos y síntomas clásicos de la misma. Las ITUc pueden requerir tratamiento antimicrobiano más prolongado y es posible que los estudios de imagen sean útiles para determinar su gravedad, la duración del tratamiento y la necesidad de intervención urológica.<sup>25</sup>

La resistencia antimicrobiana de los patógenos del tracto urinario es frecuente y se encuentra en ascenso, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Deben evitarse los tratamientos empíricos con patrones de resistencia local > 20%. En México, la frecuencia de patógenos del tracto urinario MDR puede ser hasta de 70% en quienes acuden a servicios de urgencias. En nuestro medio, la frecuencia de microorganismos productores de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en aislados del tracto urinario puede alcanzar hasta 50%; es posible que esta frecuencia sea aún mayor en poblaciones específicas, como receptores de trasplante. Dada la frecuencia de resistencia en poblaciones de riesgo, es esencial la toma de urocultivo antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Éste es el instrumento más útil para definir la terapia antimicrobiana adecuada.<sup>46,25</sup>





\*El tratamiento debe individualizarse para cada paciente.

†La selección de la cefalosporina de cuarta generación y el aminoglucósido debe ser acorde con los datos de sensibilidad locales y con cada caso específico.

Figura 5. Algoritmo de manejo para Infección del Tracto Urinario complicada.

Tabla 16 Tratamiento de ITU complicada (pacientes inmunocomprometidos)<sup>25,169,170</sup>

| Presentación clínica   | Terapia empírica inicial  | Observaciones y duración de tratamiento  |
|--|---|--|
| Bacteriuria asintomática   | NO  | Repetir el cultivo, no es una urgencia tratar. En pacientes trasplantados de riñón, sólo tratar durante los primeros 3 meses postrasplante. Duración de tratamiento: 5 a 7 días    |
| ITU complicada sintomática: sin datos de gravedad                            | Ertapenem<br>Alternativas:<br>ceftriaxona, aminoglucósido   | Elegir tratamiento definitivo de acuerdo con aislamiento. Duración de tratamiento: 7 días  |
| ITU sintomática: con afección del tracto urinario alto o presencia de fiebre | Ertapenem<br>Alternativas:<br>aminoglucósido, ceftriaxona   | Elegir tratamiento definitivo de acuerdo con aislamiento. Duración de tratamiento: 14 días   |
| ITU sintomática: grave   | Carbapenémico antipseudomonas# + vancomicina<br>Alternativas:<br>Piperacilina/Tazobactam + aminoglucósido + Vancomicina | Elegir tratamiento definitivo de acuerdo con aislamiento. Duración de tratamiento: 14 a 21 días; en caso de lesiones focales (p. ej., abscesos) puede extenderse hasta 4-6 semanas |

\*Evitar nefrotóxicos en receptores de trasplante renal.

#Carbapenémicos con actividad antipseudomonas: meropenem, imipenem, doripenem.

## Tratamiento antimicrobiano específico

### Terapia empírica inicial de ITU complicada sin datos de respuesta inflamatoria sistémica

Puesto que *E. coli* se mantiene como el patógeno que más a menudo se aísla del tracto urinario en todas las poblaciones de pacientes, la terapia empírica inicial debe ser efectiva contra este patógeno. Excepto en individuos con urosepsis y con riesgo de microorganismos MDR o Gram positivos como *Enterococcus faecium*, en ausencia de datos locales de resistencia y en vista de la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE en Latinoamérica, el tratamiento empírico inicial debería ser con alguno de los carbapenemos; en este escenario el ideal podría ser ertapenem (Tabla 16). Sin embargo, en regiones donde existen enterobacterias productoras de carbapenemasas este tratamiento será ineficaz; otras alternativas incluyen piperacilina-tazobactam o una cefalosporina de tercera generación acompañada de un aminoglucósido (Tabla 17).<sup>25,168</sup>

### Terapia empírica inicial en urosepsis

Para pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis se sugiere una cobertura inicial más amplia. Una opción es la combinación de un carbapenemo con actividad antipseudomonas, como meropenem, imipenem

o doripenem, acompañado de un agente con actividad contra enterococo-resistente u otros cocos Gram positivos, como vancomicina. Otras alternativas podrían ser piperacilina-tazobactam o una cefalosporina de cuarta generación acompañada de un aminoglucósido, además del agente activo contra cocos Gram positivos, como vancomicina (Figura 5).<sup>25</sup>

## INFECCIÓN URINARIA NO COMPLICADA EN NIÑOS

Las ITU son la infección bacteriana más común en niños < 2 años. La incidencia depende del sexo: en los primeros 3 meses de vida se presenta en 7.5% de mujeres y 2.4% de varones circuncidados y 20.1% de los no circuncidados; en el primer año de vida es más común en varones (3.7%) que en mujeres (2%) y la incidencia cambia durante la pubertad y se aproxima a 3% entre mujeres y 1% en varones.<sup>24</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico debe sustentarse con la historia clínica, los signos y síntomas, la exploración física, el examen general de orina y en algunos casos con urocultivo, aunque éste presenta el inconveniente de requerir varios días para su lectura definitiva, por lo que es preferible solicitarlo sólo en casos específicos (ITU recurrente y/o complicada).<sup>24,173</sup>

Tabla 17 Selección de antimicrobianos con base en los patrones de resistencia bacteriana en ITU complicada<sup>171,172</sup>

| Microorganismo   | Patrón de resistencia   | Tratamiento   | Alternativas   |
|--|---|---|--|
| Enterobacterias<br>(incluidas <i>E. coli</i><br>y <i>K. pneumoniae</i> ) | Pansensible   | Quinolonas, <sup>#</sup> TMP/SMX  | Aminoglucósidos<br>Ceftriaxona   |
|  | Productoras de BLEE<br>o resistentes a cefalosporinas<br>de 3ª generación | Ertapenem   | Meropenem,<br>Imipenem,<br>Doripenem,<br>Aminoglucósidos,<br>Tigeciclina                     |
|  | Productoras de carbapenemasas   | Aminoglucósidos, colistina  | Tigeciclina  |
|  | Pansensible   | Quinolonas  | Piperacilina-tazobactam,<br>cefepime,<br>ceftazidima<br>Meropenem,<br>imipenem,<br>doripenem |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | Resistente a quinolonas   | Ceftazidima,<br>Cefepime,<br>Piperacilina-tazobactam,<br>Meropenem,<br>imipenem,<br>doripenem |  |
|  | Multi-drogo-resistente  | De acuerdo con<br>susceptibilidad:<br>colistina,<br>aminoglucósido                            |  |
| <i>Enterococco faecium</i>   | Resistente a ampicilina   | Vancomicina   | Linezolid<br>Daptomicina   |
|  | Resistente a vancomicina  | Linezolid   | Tigeciclina  |

\*Evitar nefrotóxicos en receptores de trasplante renal.

<sup>#</sup>Ciprofloxacina o levofloxacina.

@Fosfomicina trometamol: solo en cistitis.

## Toma de la muestra para urianálisis

Existen diferentes maneras de tomar una muestra de orina. En pacientes que aún no tienen control de esfínteres puede hacerse con una bolsa recolectora perimeatal, por cateterismo vesical transuretral o mediante aspiración por punción suprapúbica. La bolsa recolectora es la más utilizada por su facilidad de ejecución, pero tiene la desventaja de presentar un alto porcentaje de contaminación (> 63%). Se toma como positivo un resultado  $\geq 100,000$  UFC/ml. El aseo ha de ser adecuado y la bolsa recolectora no debe permanecer más de 30 minutos en el paciente; en caso contrario es necesario repetir el aseo. El índice de falsos positivos es de 85% a 99%.<sup>173</sup>

Las alternativas para la toma de muestras en neonatos y niñas son el cateterismo transuretral o la punción suprapúbica; esta última es el método más seguro para la obtención de una muestra no contaminada, pero el uso de ultrasonido para la guía de la aguja no es conveniente a pesar de que el porcentaje de complicaciones es de 0.22% (desde una hematuria transitoria hasta perforación intestinal).<sup>24,173</sup>

En pacientes que ya controlan el esfínter uretral, la forma ideal de obtener la muestra es a chorro medio, previo aseo de los genitales. Esta técnica ha tenido una aceptación adecuada con una buena correlación de sus resultados comparada con la punción suprapúbica; no obstante, tiene un índice de 5% de falsos positivos y 12% de negativos. El índice

Tabla 18 Sensibilidad y especificidad de los componentes del urianálisis <sup>24</sup>

| Examen  | % de sensibilidad (rango) | % de especificidad (rango) |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Esterasa leucocitaria                                   | 83 (67-94)                | 78 (64-92)                 |
| Nitritos  | 53 (15-82)                | 98 (90-100)                |
| Esterasa leucocitaria y nitritos positivos              | 93 (90-100)               | 72 (58-91)                 |
| Microscopia ( leucos)                                   | 73 (32-100)               | 81 (45-98)                 |
| Microscopia ( bacterias)                                | 81 (16-99)                | 83 (11-100)                |
| Esterasa leucocitaria, nitritos o microscopia positivos | 99.8 (99-100)             | 70 (60-92)                 |

Tomada de: Pediatrics 2011;128(3):595-610.

de contaminación comparado con la punción suprapúbica es de 23% vs. 1%.<sup>24,173</sup>

### Interpretación del urianálisis

Las pruebas rápidas, como las tiras reactivas, son útiles para el análisis macroscópico. La presencia de nitritos hace muy probable el diagnóstico de ITU, aunque puede ser falsamente negativo si hay vaciado vesical frecuente o en presencia de microorganismos que no metabolizan los nitratos.<sup>24,173</sup>

La esterasa leucocitaria es una medición indirecta de piuria. Puede ser falsamente negativa cuando los leucocitos están en bajas concentraciones. La determinación de leucocitos en el examen microscópico es un indicador de inflamación relacionada con infección. Un resultado negativo para nitritos y esterasa leucocitaria, sin piuria o sin bacterias, mediante una tira reactiva tiene un probabilidad menor de 1% de indicar infección urinaria<sup>24,173</sup> (Tabla 18).

### Interpretación del urocultivo

La muestra de orina debe obtenerse antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano porque una sola dosis de éste puede ser suficiente para esterilizar la orina. Cuando el resultado de una tira reactiva y de la microscopia en el urianálisis son negativos, no es necesario efectuar urocultivo.

En pacientes sin control del esfínter los únicos métodos seguros para recolectar la muestra son el cateterismo vesical y la punción suprapúbica. Un cultivo negativo por bolsa recolectora descarta la infección, pero un reporte positivo no necesariamente es verídico.<sup>24,173</sup>

Se acepta como diagnóstico de ITU la presencia de  $\geq 10^4$  UFC/ml con síntomas urinarios o  $\geq 10^5$  UFC/ml sin síntomas en una muestra obtenida del chorro medio, con cuentas  $\geq 1,000$  a 50,000 UFC/ml cuando se toma mediante cateterismo vesical. La guía de la Academia Americana de Pediatría sugiere que el diagnóstico puede sustentarse con la presencia de piuria y al menos de 50,000 UFC/ml<sup>24,173</sup> (Tabla 19).

Los pacientes con sospecha de cistitis afebril no requieren estudios de imagen; no obstante, en presencia de ataque al estado general, fiebre o infección repetida debe descartarse ITU complicada que ameritará estudios diagnósticos de factores predisponentes.<sup>24</sup>

Existen diversos biomarcadores urinarios aún en estudio, como NGAL, KIM-1, interleucina 6, lactoferrina, interleucina 8, elastasa y factor de necrosis alfa, que muestran una elevación en ITU (tanto cistitis, pielonefritis, lesión renal aguda y permanente, como en cicatrices renales); sin embargo, aún son necesarios más estudios que definan su papel en el proceso infeccioso y las indicaciones de su uso.<sup>174</sup>

Tabla 19 Criterios para infección mediante urocultivo

| Orina de punción suprapúbica                                    | Orina por cateterismo vesical | Orina por chorro medio   |
|---|-------------------------------|--|
| Cualquier número de UFC/ml (al menos 10 colonias identificadas) | $\geq 1,000$ -50,000 UFC/ml   | $\geq 10^4$ UFC/ml con síntomas<br>$\geq 10^5$ UFC/ml sin síntomas |

Tomada de: Pediatrics 2011;128(3):595-610.

Tabla 20 Antibióticos de uso oral en infección de vías urinarias

| Antibiótico                   | Dosis   |
|-------------------------------|---|
| Primera opción de tratamiento |   |
| Fosfomicina trometamol        | 100 mg/kg/día en una sola dosis, que es equivalente a 2 g en una sola dosis |
| Amoxicilina-clavulanato       | 40 mg/kg/día cada 8 horas.  |
| Segunda opción de tratamiento |   |
| TMP/SMX                       | 8 a 12 mg/kg/día cada 12 horas  |
| Cefixime                      | 8 mg/kg/día cada 24 horas   |
| Cefprozil                     | 30 mg/kg/día cada 12 horas  |
| Cefuroxima axetil             | 30 mg/kg/día cada 12 horas  |
| Cefalexina                    | 50 a 100 mg/kg/día cada 6 horas   |
| Ácido nalidíxico              | 55 mg/kg/día cada 6 a 8 horas   |
| Nitrofurantoína               | 5 a 7 mg/kg/día cada 6 horas  |

## Tratamiento antimicrobiano de ITU no complicadas

El tratamiento de las ITU se dirige a prevenir o minimizar el daño renal y prevenir secuelas a largo plazo como hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica, sobre todo en los lactantes y preescolares con ITU febriles, los cuales es posible que presenten una malformación urinaria de tipo obstructiva o reflujo vesicoureteral asociado. La posibilidad de experimentar reflujo vesicoureteral para un lactante con ITU febril es de 30% a 50%.<sup>175</sup>

Ante la sospecha clínica de una ITU, el tratamiento debe iniciarse de inmediato después de tomar las muestras para el examen general de orina y, en caso necesario, para urocultivo, lo cual es obligado en lactantes febriles debido al vínculo entre el retardo en iniciar el tratamiento y la aparición de daño renal.<sup>174</sup>

La elección del antibiótico empírico inicial debe estar orientada por los resultados locales de sensibilidad a los antibacterianos,<sup>176-178</sup> pero también, y de forma particular en los niños, debe tomarse en cuenta el apego al tratamiento, el sabor del antimicrobiano, los eventos adversos y el precio.

En los últimos años se ha observado un incremento de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación entre las enterobacterias que producen ITU en la comunidad, con reportes que varían entre 1% y 10%;<sup>179</sup> si bien este porcentaje no obliga a cambiar los tratamientos empíricos,

sí debe alertar al clínico acerca de la posibilidad de fracaso terapéutico por una mala elección del antibiótico. Se han realizado estudios que buscan determinar los factores de riesgo que cursan con ITU por una enterobacteria productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) comunitaria. Topaloglu y colaboradores encontraron los siguientes factores de riesgo para ITU por enterobacterias productoras de BLEE comunitarias en niños: anomalías renales, presencia de sepsis, enfermedades metabólicas u otras subyacentes (en especial cáncer) y hospitalización en los últimos 3 meses por causas renales u otras causas.<sup>180</sup> En otro estudio realizado por Fan y colaboradores se identificaron los siguientes: enfermedades neurológicas preexistentes, uso de antibióticos en los últimos 3 meses (sobre todo cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos) y hospitalización reciente durante el último mes.<sup>81</sup> Estos factores deben tomarse muy en cuenta para iniciar antimicrobianos antes de contar con el resultado del urocultivo.

El tratamiento de la pielonefritis ocasionada por enterobacterias productoras de BLEE es con carbapenemos como ertapenem o aminoglucósidos. En caso de cistitis por estos gérmenes el tratamiento debe ser con alguno de los antibióticos orales que se muestran en la (Tabla 20) y la Figura 6.<sup>154,181,182</sup>

Una vez reportado el urocultivo, el tratamiento debe continuarse o redirigirse de acuerdo con el germen involucrado y



Tabla 21 Sensibilidad de *E. coli* en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2014<sup>184</sup>

| Antimicrobiano          | <i>E. coli</i> (externos)<br>N = 290 | Sensibilidad<br>% | <i>E. coli</i> (internos)<br>N = 122 | Sensibilidad<br>% |
|-------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Amikacina               | 286                                  | 99                | 118                                  | 97                |
| Ampicilina              | 44                                   | 15                | 8                                    | 7                 |
| Cefepime                | 165                                  | 57                | 46                                   | 38                |
| Ceftazidima             | 169                                  | 58                | 42                                   | 34                |
| Ceftriaxona             | 115                                  | 40                | 33                                   | 27                |
| Ciprofloxacino          | 143                                  | 49                | 46                                   | 38                |
| Imipenem                | 289                                  | 100               | 121                                  | 99                |
| Meropenem               | 290                                  | 100               | 120                                  | 98                |
| Piperacilina/tazobactam | 227                                  | 78                | 82                                   | 67                |
| TMP/SMX                 | 106                                  | 37                | 45                                   | 37                |

su sensibilidad. En un estudio efectuado por Garau y colaboradores, *E. coli* representó 80.1% del total de uropatógenos aislados en 20,243 urocultivos positivos de pacientes con ITU.<sup>12</sup> La sensibilidad a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalotina, cefuroxima, TMP/SMX, nitrofurantoína y fosfomicina trometamol fue de 42%, 81%, 58%, 87%, 70%, 94% y 95.5% respectivamente.<sup>182</sup>

Un estudio conducido en México por Pérez-Pérez informó una tasa de resistencia de *E. coli* a cefalotina de 58%, a quinolonas 51%, a cefuroxima 12.5%, a cefalosporinas de tercera generación 15.5% y a nitrofurantoína 15.5%. Sin embargo, también se encontró una elevada tasa de resistencia a cefalotina (50%-100%) en cepas de *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* y *Proteus*; y a nitrofurantoína en 33%, 75% y 100% de las mismas cepas, respectivamente.<sup>183</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría, en el año 2014, se reportaron 290 urocultivos con aislamiento de *E. coli* en pacientes externos, con sensibilidades a ceftriaxona y TMP/SMX de 40% y 37% respectivamente<sup>184</sup> (Tabla 21).

Fosfomicina trometamol posee una actividad antibacteriana similar a la fosfomicina sódica o cálcica, pero, a diferencia de estas últimas, es específica para el tratamiento de las ITU. Después de una sola dosis alcanza concentraciones urinarias superiores a 50 a 100 µg/ml, que se mantienen luego de 48 horas; tiene un porcentaje de curación bacteriológica de 97.4% en niños.<sup>185</sup>

En un estudio realizado por Padilla y colaboradores, la eficacia clínica obtenida con la administración de fosfomicina trometamol (> 97%) fue más alta que la alcanzada con amoxicilina (87%). La remisión de los signos y síntomas fue considerablemente más rápida, con mejoría notable desde las primeras 24 horas de su administración.<sup>185</sup> Por estas

razones, fosfomicina trometamol en dosis única y amoxicilina/clavulanato durante 5 a 7 días son las primeras opciones recomendables para el tratamiento empírico inicial de ITU no complicadas en pediatría. Aunque la nitrofurantoína también es una opción adecuada de tratamiento para las ITU, debe tomarse en cuenta que el intervalo de dosis (cada 6 horas) y el periodo de administración (de 7 a 10 días) son factores que pueden reducir el apego al tratamiento.

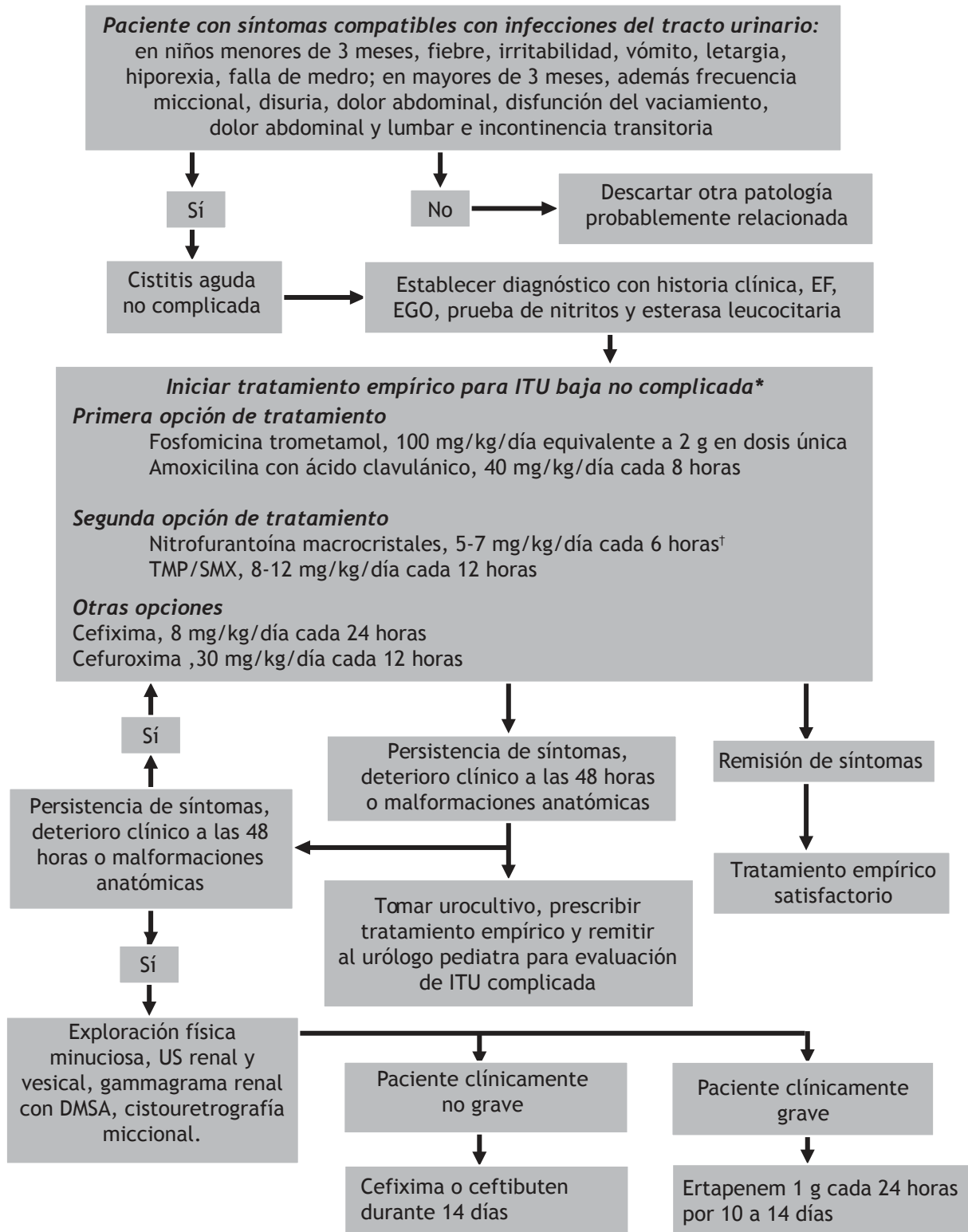
## INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO COMPLICADA EN NIÑOS

Con fines pronósticos y de estudios clínicos es aconsejable dividir las ITU complicadas debidas a alteraciones urológicas en dos grupos:<sup>25</sup>

1. Pacientes en los que los factores asociados pueden ser eliminados por la terapia, (extracción de cálculos, retiro de catéter).
2. Pacientes en los que el tratamiento no puede eliminar de manera satisfactoria el factor asociado y éste permanece como factor favorecedor de infecciones (como cálculos residuales, vejiga neurógena, etc.).

Todos los recién nacidos con ITU y la mayoría de los pacientes con evidencia clínica de pielonefritis se consideran portadores de ITU complicada, lo que obliga a una evaluación anatómica expedita con el fin de descartar anomalías significativas.<sup>24</sup>

La historia clínica debe incluir si la ITU es inicial o recurrente, si hay antecedentes de malformaciones del tracto urinario detectados en etapa prenatal (por ultrasonido) o posnatal, cirugías previas y si existe constipación o síntomas del tracto urinario bajo.<sup>24</sup>



\*El tratamiento de las ITU está dirigido a prevenir o minimizar el daño renal y evitar secuelas a largo plazo; ante la sospecha clínica de una ITU, el tratamiento debe iniciarse de inmediato después de tomar muestras para EGO y/o urocultivo, lo cual es obligado en lactantes febriles. Todos los recién nacidos con ITU se consideran portadores de ITU complicada

<sup>†</sup>Se recomienda como segunda opción de tratamiento debido a su posología y sabor (que reducen el apego al tratamiento), potenciales eventos adversos e incremento de resistencia bacteriana en los últimos años.

ITU, infección del tracto urinario; EF, exploración física; EGO, examen general de orina; US, ultrasonido; DMSA, ácido dimercaptosuccínico. ITU: Infección del Tracto Urinario

Figura 6. Algoritmo de manejo para infección del tracto urinario en niños.

Los síntomas de pielonefritis o urosepsis en neonatos son inespecíficos (ictericia, irritabilidad, letargo, rechazo al alimento, vómitos, distensión abdominal) y pueden no incluir fiebre. La ITU es causa de fiebre en 4% a 7.5% de los niños que acuden a atención pediátrica. Los síntomas son más específicos (polaquiuria, disuria, dolor lumbar, abdominal o suprapúbico) en niños mayores de 2 años.<sup>24</sup>

En la exploración física debe evaluarse constipación, masa renal palpable o dolorosa, vejiga palpable, estigmas de espina bífida o agenesia sacra, Giordano positivo, fimosis, epidídimos o testículos afectados, adhesiones labiales, vulvovaginitis, permeabilidad anal, y permeabilidad, localización y respuesta al estímulo.<sup>24</sup>

En pacientes con fiebre prolongada a pesar del tratamiento antibiótico o con evolución tórpida debe realizarse una evaluación mediante ultrasonido (US) para descartar anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario y considerar además la presencia de uropatógenos resistentes.<sup>24</sup>

Los lactantes con ITU febril deben someterse a US renal y vesical para excluir obstrucción urinaria. Ésta se presenta en 15% a 37% de los casos y 1% a 2% de ellos requiere intervención inmediata.<sup>157</sup> Con este recurso, la detección de orina residual obliga a descartar alteraciones del vaciamiento vesical. El US renal es normal en un tercio de pacientes con reflujo vesicoureteral (RVU), aun de alto grado, y tiene poca sensibilidad y bajo valor predictivo positivo para daño renal. En un estudio se observó que 66% de los pacientes con daño renal en el gammagrama con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) tenía US renal normal.<sup>166</sup>

El gammagrama renal con DMSA puede usarse como procedimiento diagnóstico de primera línea porque muestra áreas de hipofunción causadas por pielonefritis o daño parenquimatoso renal durante una ITU aguda. Su buena correlación con la presencia de RVU lo convierte en una herramienta de elección para descubrir con alta probabilidad RVU mediante cistografía miccional. Una excepción a esto son los neonatos, que presentan gammagramas con DMSA iniciales normales.<sup>24,168</sup>

La cistouretrografía miccional (CUM) continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de RVU y se recomienda realizarla después del primer episodio de ITU febril o con evidencia de cicatrices renales o focos de hipocaptación del radiofármaco en el gammagrama. De la misma manera, la CUM es útil para descartar disfunción vesical, vejiga hiperactiva o trastorno neurológico. La investigación de estas alteraciones funcionales amerita estudios urodinámicos.<sup>24</sup>

Es importante mencionar que el manejo adecuado de la constipación disminuye de modo significativo la sintomatología urinaria y la frecuencia de ITU recurrentes.<sup>24</sup>

Los marcadores séricos y urinarios de una ITU son útiles para identificar casos con afectación del parénquima renal. La procalcitonina sérica con valores mayores de 0.5 ng/ml contribuye al diagnóstico de pielonefritis aguda con rangos de sensibilidad y especificidad de 70% a 100% y 70% a 97%, respectivamente; sus niveles se correlacionan con la gravedad

y predice razonablemente bien el involucramiento renal agudo en niños con urocultivo positivo,<sup>24</sup> lo que nos orienta hacia una evaluación completa del tracto urinario y el manejo más apropiado.

La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos urinaria/creatinina (uNGAL) y la cistatina C sérica (sCysC) muestran niveles más altos en pacientes con pielonefritis aguda que en presencia de ITU baja.<sup>169</sup> La molécula 1 de daño renal urinaria (uKIM-1) tiene un buen valor predictivo para cicatrización renal cuando se correlaciona con el gammagrama renal con DMSA.<sup>170</sup> Estas nuevas herramientas son pruebas específicas, sensibles y no invasivas para la identificación rápida de ITU complicadas con afectación renal que permiten un manejo oportuno y disminuyen la posibilidad de daño renal.

### Manejo antimicrobiano de ITUc en niños

No hay una guía de manejo inicial infalible para el uso de antimicrobianos. Para este propósito, los estudios de laboratorio y el aislamiento del agente etiológico con patrón de susceptibilidad son vitales para la terapéutica adecuada.<sup>25</sup>

Como primera línea de tratamiento empírico en el paciente con ITU complicada, clínicamente no grave, se recomiendan las cefalosporinas de tercera generación por vía oral (cefixima, ceftibuten) durante 10 a 14 días, y en los pacientes clínicamente graves, el uso de carbapenemos (ertapenem) de 10 a 14 días (**Figura 6**).<sup>24</sup>

En el neonato siempre se considera ITU complicada y manejo hospitalario. El tratamiento empírico se inicia con cefalosporina parenteral de tercera generación, y después de modifica con base en la evolución y el antibiograma reportado, durante 21 días. Fuera de la etapa neonatal en el paciente pediátrico grave, una vez obtenida la sensibilidad antimicrobiana, el cambio de vía de administración intravenosa a vía oral debe llevarse a cabo el día 4 o 5, siempre que la evolución clínica y microbiológica lo permita; cefixima, ceftibuten o amoxicilina-clavulanato son opciones para completar el tratamiento.<sup>24</sup>

El abuso de antibióticos ha generado un incremento de la resistencia de los principales uropatógenos, lo que ha complicado el manejo de las ITUc. Aunque se sabe que el tratamiento de un cuadro clínico de infección complicada depende en gran medida de la experiencia y capacidad del médico tratante para definir el tipo de infección y su severidad, ahora es obligada la necesidad de una estricta regulación del manejo con antimicrobianos mediante guías de manejo en cada centro hospitalario con el fin de asegurar las indicaciones precisas y evitar al máximo las resistencias bacterianas.

Una característica fundamental en la selección del antimicrobiano es determinar si el paciente es de origen ambulatorio o intrahospitalario; asimismo, el manejo farmacológico empírico inicial debe individualizarse considerando la posible etiología de la ITU con base en la epidemiología local.

## Referencias

- Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 2011;84(7):771-776.
- Palou J, Millán F, Brenes F, et al. Guía de práctica clínica cistitis no complicada en la mujer. Asociación Española de Urología 2014.
- Echevarría J, Sarmiento E, Osoros F. Urinary tract infection and antibiotic treatment. *Acta Med Per* 2006;23(1).
- Hara L, Lopardo G, Furst L, et al. Consenso argentino intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario. *Rev Pan Infectol* 2007;9(3):57-69.
- Gomariz M, Vicente D, Pérez T. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1996;22:133-141.
- Martínez E, Osorio J, Delgado J, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infect* 2013;17(3):122-135.
- Rahman A, Khan S, Zimmerman V, et al. Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. *Clin Infect Dis* 2010; 51(10):1147-1156.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113:55-135.
- Ironmonger D, Edeghere O, Bains A, et al. Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1744-1750.
- Rodríguez CA, Sanchez CO, Araujo J, et al. Impact of ertapenem on antimicrobial resistance in a sentinel group of Gram-negative bacilli: a 6 year antimicrobial resistance surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(3):914-921.
- Arreguín V, Cebada M, Simón JI, et al. Microbiology of urinary tract infections in ambulatory patients. Therapeutic options in times of high antibiotic resistance. *Rev Invest Clin* 2007;59(4):239-245.
- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551.
- Krieger J, Ross S, Simonsen J. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149:1046.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003;49:53-70.
- Gonzalez C, Schaeffer A. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works. *World J Urol* 1999;17:372-382.
- Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Phys* 1956;69:56-64.
- Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuria women. *N Engl J Med* 1982;307:463-468.
- Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(Suppl 1):S44-S48.
- Weinstein J, Mazon D, Pantelick E, et al. A decade of prevalence surveys in a tertiary-care center: trends in nosocomial infections rates, device utilization, and patient acuity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:543-548.
- Díaz A. De la bacteriuria asintomática a la infección de vías urinarias: ¿Tratarla o no hacerla? *Univ Méd Bogotá* 2008;49(2):206-220
- Neumann I, Moore P. Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid* 2011;2011:0807.
- Pigrau C. Infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención. En: Pigrau Serrallach C. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2013:85-104.
- Antón J, Esteban S, Ortés G. Infección urinaria. En: Antón Jiménez M. Tratado de geriatría para residentes. Madrid: IM&S; 2006:429-433.
- Tekgül S, Dogan H, Hoebek P, et al. Guidelines on Paediatric Urology. Chapter 9 Urinary tract infections in children. Update March 2013.
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerkklund H, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2015.
- Doumith M, Day M, Ciesielczuk H, et al. Rapid identification of major *Escherichia coli* sequence types causing urinary tract and blood stream infections. *J Clin Microbiol* 2015;53(1):160-166.
- Riley LW. Pandemic lineages of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(5):380-390.
- Jacobsen S, Stickler D, Mobley H, et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(1):26-59.
- Schaeffer A. What do we know about the urinary tract infection-prone individual? *J Infect Dis* 2001;183(Suppl 1):S66-S69.
- Kathamegos N. The role of *Escherichia coli* flagella in urinary tract infections. *J Undergrad Res* 2004;VII:1-4.
- Sheinfeld J, Cordon C, Fair W, et al. Association of type 1 blood group antigens with urinary tract infections in children with genitourinary structural abnormalities. *J Urol* 1990;144 (2 pt 2):469-473.
- Laverty G, Gorman S, Gilmore B. Biomolecular Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilm Formation. *Pathogens* 2014;3(3):596-632.
- Rosen D, Hooton T, Stamm W, et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4(12):1949-1958.
- Fu A, Iglay K, Qiu Y, et al. Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28(6):805-810.
- James R, Hijaz A. Lower urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus: a current review. *Curr Urol Rep* 2014;15(10):440.
- Burd E, Sue K. A critical appraisal of the role of the clinical microbiology laboratory in the diagnosis of urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 2011;49:S34-S38.
- Cumitech 2C. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections. ASM Press. 2009.
- Wilson M, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1150-1158.
- Hooton T, Bradley S, Cardenas D, et al. Diagnosis, Prevention and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-663.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Abbreviated Identification of Bacteria and Yeast - M35-A2, Second Edition, 2008.
- García P. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. *Rev Chil Infect* 2001;18(1):57-63.
- Gallah S, Decré D, Genel N, et al. The B-Lacta test for direct detection of extended-spectrum-B-lactamase-producing enterobacteriaceae in urine. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3792-3794.

43. Renvoisé A, Decré D, Amarsy-Guerle R, et al. Evaluation of  $\beta$ -Lacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2013;51:4012-4017.
44. Zaidi M, Dreser A, Figueroa I. A Collaborative Initiative for the Containment of Antimicrobial Resistance in Mexico. *Zoonoses Public Health* 2014;62(suppl 1):52-57.
45. Rodríguez E, León G, Petersen S, et al. Evolution of bacterial resistance to antibiotics in Mexico, 1973-2013. *Biomedica* 2014;34(Suppl 1):181-190.
46. Morfín R, Mendoza S, Silva J, et al. Characterization of enterobacteriaceae isolates obtained from a tertiary care hospital in Mexico, which produces extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Microbial Drug Resistance* 2013;19(5):378-383.
47. Morfín R, Alcántara M, Rocha M, et al. Acinetobacter baumannii infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years. *Chemotherapy* 2013;59(1):57-65.
48. Garza U, Barrios H, Reyna F, et al. Widespread of ESBL- and carbapenemase GES-type genes on carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa clinical isolates: a multicenter study in Mexican hospitals. *Diag Microbiol Infect Dis* 2015;81(2):135-137.
49. Villegas M, Blanco M, Sifuentes J, et al. Increasing prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America - 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis* 2011;15(1):34-39.
50. Morfín R, Tinoco J, Sader H, et al. Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two Mexican hospitals, 2005-2010. *BMC Research* 2012;5:277-211.
51. Cornejo V, Palmeros M, Uberetagoyna I, et al. Management of complicated urinary tract infections in a referral center in Mexico. *Int Urol Nephrol* 2015;47(2):229-233.
52. Sultan A, Rizvi M, Khan F, et al. Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomycin the answer? *Urol Ann* 2015;7(1):26-30.
53. Sun F, Chen S, Qiu X, et al. Antibacterial activity of fosfomycin against uropathogens. *Chemotherapy* 2015;60(3):157-161.
54. Moayednia R, Shokri D, Mobasherizadeh S. et al. Frequency assessment of  $\beta$ -lactamase enzymes in Escherichia coli and Klebsiella isolates in patients with urinary tract infection. *J Res Med Sci*. 2014 Mar;19(Suppl 1):S41-5.
55. Pérez D. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:57-67.
56. Pérez H, Robles A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Med* 2013;4(3):187-191.
57. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(8):492-499.
58. Cuéllar JM, Ponce de León A, Quiroz R, et al. Rapid detection of ESBL-producing gram-negative bacteria isolated from blood: a reasonable and reliable tool for middle and low resource countries. *Rev Invest Clin* 2009;61(4):306-312.
59. Mosqueda J, Montaña A, Rolón A, et al. Molecular epidemiology and risk factors of blood stream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. A case-control study. *Int J Infect Dis* 2008;12(6):653-659.
60. Bocanegra P, Peña C, Camacho A, et al. Genetic characterization of drug resistance and clonal dynamics of Acinetobacter baumannii in a hospital setting in Mexico. *Int J Antimicrob Agent* 2015;45(3):309-313.
61. Barrios H, Garza U, Reyna F, et al. Isolation of carbapenem-resistant NDM-1-positive Providencia rettgeri in Mexico. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(8):1934-1936.
62. Outbreak caused by Enterobacteriaceae harboring NDM-1 metallo-beta-lactamase carried in an IncFII plasmid in a Tertiary Care Hospital in Mexico City. Torres-Gonzalez P, Bobadilla-Del Valle M, Tovar-Calderon E et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug 17. pii: AAC.00055-15. [Epub ahead of print]
63. Extended-spectrum beta-lactamase-positive Escherichia coli causing complicated upper urinary tract infection: Urologist should act in time. Picozzi SC, Casellato S, Rossini M, et al. *2014 Apr;6(2):107-12. doi: 10.4103/0974-7796.130536.*
64. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000;10:509-515.
65. Najar M, Saldanha C, Banday K. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol* 2009;19( 4):129-139.
66. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl 1):S1-S4.
67. Carlson KJ, Mulley AG. Management of acute dysuria: a decision analysis model of alternative strategies. *Ann Intern Med* 1985;102:244-249.
68. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994;18:1-10.
69. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am* 1998;25:685-701.
70. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194-1205.
71. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection. II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health* 1985;75:1314-1317.
72. Talan D, Stamm W, Hooton T, et al. Comparison of ciprofloxacin (7days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-1590.
73. Schultz H, McCaffrey L, Keys T, et al. Acute cystitis: a prospective study of laboratory tests and duration of therapy. *Mayo Clin Proc* 1984;59(6):391-397.
74. Wigton R, Longenecker J, Bryan T, et al. Variation by specialty in the treatment of urinary tract infection in women. *J Gen Intern Med* 1999;14(8):491-494.
75. Carey T, Weis K. Diagnostic testing and return visits for acute problems in prepaid, case-managed medical idplans compared with fee-for-service. *Arch Int Med* 1990;150(11):2369-2372.
76. Stamm W, Hooton T. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-1334.
77. Wing D, Park A, De Bugue L, et al. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1437-1441.
78. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Intern Med* 1957;100:709-714.
79. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Edinburgh: SIGN; 2012.
80. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people: evidence and practice. *CMAJ* 2000;163(3):285-286.
81. Walker S, McGeer A, Simor A, et al. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people? A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *CMAJ* 2000;163(3):273-277.



82. Gupta K, Hooton T, Naber K, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):103-120.
83. Grabe M, Bjerklund T, Botto H, et al. EAU Guidelines on urological infections, update March 2011. Arnhem, The Netherlands: EAU guidelines office, 2011.
84. Nicolle L. Best pharmacological practice: urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:693-704.
85. Warren J, Abrutyn E, Hebel J, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-758.
86. Zalmanovici T, Green H, Paul M, et al. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10.
87. Gupta K, Hooton T, Stamm W. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
88. Hooton TM, Besser R, Foxman B, et al. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:75-80.
89. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011:issue1.
90. Burman W, Breese P, Murray B, et al. Conventional and molecular epidemiology of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary Escherichia coli isolates. *Am J Med* 2003;115(5):358-364.
91. Colgan R, Johnson J, Kuskowski M, et al. Risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):846-885.
92. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, et al. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among Escherichia coli urine isolates from outpatient department in Germany: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and role of fosfomycin. *Int J Antimicrob Agent* 2014;44:295-300.
93. Meier S, Weber R, Zbinden R, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39(4):333-340.
94. Creighton J. Susceptibility testing of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae against oral antimicrobials, including fosfomycin and mecillinam. *NZJ Lab Science* 2014;68:19-23.
95. Beuk C, Hill C, Whitehead S, et al. Determination of susceptibility to fosfomycin and tigecycline of Enterobacteriaceae, particular Escherichia coli isolates, producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases from multiple regional Canadian hospitals. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013;24(3):e80-e82.
96. Sultan A, Rizvi M, Khan F, et al. Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomycin the answer? *Urol Ann* 2015;7(1):26-30.
97. Center for Disease Control and Prevention, Alhashash F, Weston V, Diggle M, et al. Multidrug-resistant Escherichia coli bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2013. Disponible en: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/10/13-0309\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/10/13-0309_article).
98. Mehnert S. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician* 2005;72(3):451-456.
99. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin No. 91: treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):785-794.
100. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281(8):736-738.
101. Vorland L, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis* 1985;17:277.
102. Hooton T, Gupta K, Calderwood S, et al. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UptoDate* 2009
103. Nicolle L, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious diseases society of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643.
104. Drekonja D, Zarmbinski B, Johnson J. Preoperative urine cultures at a veterans affairs medical center. *JAMA Intern Med* 2013;173:71.
105. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:53.
106. Abarbanel J, Engelstein D, Lask D, et al. Urinary tract infection in men younger than 45 years of age: is there a need for urologic investigation? *Urology* 2003;62:27.
107. Lipsky B, Byren I, Hoey C. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50(12):1641-1652.
108. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71:17.
109. Naber K, Bishop M, Bjerklund T, et al. The management of urinary and male genital tract infections. *European Association of Urology*, 2006
110. Grabe M, Bjerklund TE, Botto H. Urological infections. *European Association of Urology*, 2012.
111. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999;17:415-420.
112. Hooton T, Scholes D, Hughes J, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in Young women. *New Eng J Med* 1996;335:468-474.
113. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in Young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-1182.
114. Fihn S, Boyko E, Normand E, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996;144:512-520.
115. Kodner C, Gupton E. Recurrent urinary tract infection in women: Diagnosis and management. *Fam Physician* 2010;82(6):638-643.
116. Castelo L, Bou G, Linares P. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria I. *Galicia Clin* 2013;74(3):115-125.
117. Wagenlehner F, Bossetti M, Tiran J. Infecciones urinarias recurrentes: resistencia a los antibióticos y directrices. *EMJ Urol* 2014;1(3):3-14.
118. Albert X, Huertas I, Pereiró II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001209.
119. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: An international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:4074-13.

120. Barbosa C, Brown M, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
121. Beerepoot M, Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172:704-712.
122. Lee B, Bhuta T, Simpson J, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10.
123. Darouiche R, Hull R. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: an overview. *J Spinal Cord Med* 2000;23:136-141.
124. Hopkins W, Elkahwaji J, Beierle L, et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007;177:1349-1353.
125. Warren J, Platt R, Thomas R, et al. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. *N Eng J Med* 1978;299:570-573.
126. Fekete T. Catheter-associated urinary tract infections in adults. UpToDate 2014.
127. Shah P, Cannon J, Sullivan C, et al. Controlling antimicrobial use and decreasing microbiological laboratory tests for urinary tract infections in spinal-cord-injury patients with chronic indwelling catheters. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:74.
128. Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:13.
129. Rutschmann OT, Zwahlen A. Use of norfloxacin for prevention of symptomatic urinary tract infection in chronically catheterized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:441-444.
130. Gribble MJ, Puterman ML. Prophylaxis of urinary tract infection in persons with recent spinal cord injury: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med* 1993;95:141-152.
131. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000;164:1254-1258.
132. Saint S, Lipsky B. Preventing catheter-related bacteriuria. *Arch Intern Med* 1999;159:800-808.
133. Niel-Weise B, Van den Broek P. Urinary catheter policies for long term bladder drainage. *The Cochrane Collaboration Wiley* 2005(1).
134. NICE clinical guideline infection control. London; NCGC: 2013.
135. Dalen D, Zvonar R, Jessamine P. An evaluation of the management of asymptomatic catheter associated bacteriuria and candiduria at the Ottawa hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(3):166-170.
136. Kunin C, Douthitt S, Dancing J, et al. The association between the use of urinary catheters and morbidity and mortality among elderly patients in nursing homes. *Am J Epidemiol* 1992;135(3):291-301.
137. Shapiro M, Simchen E, Izraeli S, et al. A multivariate analysis of risk factors for acquiring bacteriuria in patients with indwelling urinary catheters for longer than 24 hours. *Infect Control* 1984;5(11):525-532.
138. Trutner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter associated urinary tract infection. *Am J Infect Control* 2004;32(3):177-183.
139. Golud CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter associated urinary tract infections. 2009. CDC 2009.
140. Medical affairs scientific reviews, intermittent vs suprapubic/urethral indwelling catheterization. Consultado: 18/04/2014. Disponible en: [www.wellspect.com/~media/M3Media/WELLSPECT/Urology/General/1224356-Intermittent-vs-suprapubic.pdf](http://www.wellspect.com/~media/M3Media/WELLSPECT/Urology/General/1224356-Intermittent-vs-suprapubic.pdf).
141. Saint S, Kaufman S, Rogers M, et al. Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1055-1061.
142. Curtis J, Klykken P, Dow Corning Corporation. A comparative assessment of three common catheter materials. Consultado en abril de 2015. Disponible en: <https://www.dowcorning.com/content/publishedlit/52-1116.pdf>.
143. Kartal ED, Yenilmez A, Kiremitci A, et al. Effectiveness of ciprofloxacin prophylaxis in preventing bacteriuria caused by urodynamic study: a blind, randomized study of 192 patients. *Urology* 2006;67(6):1149-1153.
144. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1400-1407.
145. Jewes L, Gillespie W, Leadbetter A, et al. Bacteriuria and bacteraemia in patients with long term indwelling catheters a domiciliary study. *J Med Microbiol* 1988;26:61.
146. Purizaca M. Modificaciones fisiológicas en el embarazo. *Rev Per Ginecol Obstet* 2010;56:57-69.
147. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier Saunders; 2015. 1:905-912 y 1351-1360.
148. Bogantes J, Solano G. Infecciones Urinarias en el Embarazo. *Rev Med Cost Rica Centroam* 2010;LXVIII(593):233-236.
149. Figueroa R, Velásquez P, Carrera A, Hernández-Valencia M, Kunhard J. Consenso para el tratamiento de infecciones urinarias en ginecología. *Perinatol Reprod Hum* 2008;22 (suppl 1):28-39.
150. Estrada A, Figueroa R, Villagrana R. Infección de vías urinarias en la mujer embarazada. Importancia del escrutinio de bacteriuria asintomática durante la gestación. *Perinatol Reprod Hum* 2010;24 (3):182-186.
151. Infección urinaria y gestación. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2013.
152. Herraiz M, Hernández A, Asenjo E, et al. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(Supl. 4):40-46.
153. Wagenlehner F, Bassetti M, Tirán J, et al. Infecciones urinarias recurrentes: resistencia a los antibióticos y directrices. *EMJ Urol* 2014;l (Suppl 3):3-14.
154. Calderón E, Casanova G, Galindo A, et al. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(1):3-10.
155. Villagrana J. Eficacia de la fosfomicina trometamol en dosis oral única en el tratamiento de infección de vías urinarias no complicadas durante el embarazo. *Medicine* 2004;(6)35:1-5
156. Arredondo-García JL, Amábilé-Cuevas CF. High resistance prevalence towards ampicillin, co-trimoxazole and ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Mexico City. *J Infect Dev Count* 2008;2:350-353.
157. Hernández Blas F. Frecuencia de bacteriuria asintomática en embarazadas y sensibilidad antimicrobiana in vitro de los uropatógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:325-31.
158. Romero-Nava LE, López de Ávalos DR, Quiroz-Garza G. Infección recurrente en las vías urinarias de la mujer. *Guías de Práctica Clínica. Ginecol Obstet Mex* 2010;78:S437-S459.
159. Gobernado M. Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16(1):15-40.

160. Diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario bajo durante el embarazo, en un primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2009.
161. Macejko A, Sheaffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary infection during pregnancy. *Clin Urolog North Am* 2007;34:35-42.
162. Escobar L. PAC Ginecoobstetricia-4; 2014; 212-217. VERIFICAR REFERENCIA
163. Reyes M, Ríos E, Estrada M. Pielonefritis aguda del embarazo. *Rev Fac Med UNAM* 2007;50(2):80-90.
164. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am Fam Physician* 2011;84(5):519-526.
165. Ennis M, Callaway L, Lust K. Adherence to evidence-based guidelines for the management of pyelonephritis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(6):505-509.
166. Bierklund T, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38S:64-70.
167. Huland H, Busch R. Pyelonephritics carrying in 213 patients with upper and lower urinary tract infections: Long-term follow-up. *J Urol* 1984;132:936-939.
168. Duin D, Cober E, Richter S, et al. Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1203-1211.
169. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):91-104.
170. Shepherd AK and Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin N Am* 2013; 97:737-757.
171. R. Parasuraman, K. Julian and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:327-336.
172. Hsin-An Lin, Ya-Sung Yang, Jing-Xun Wang, et al. Comparison of the effectiveness and antibiotic cost among ceftriaxone, ertapenem, and levofloxacin in treatment of community-acquired complicated urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.12.010> .
173. Robinson J, Finlay J, Lang M, et al. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 2014;19(6):315-319.
174. Lee H, Kim D, Kang H, et al. The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinary biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015;30:123-130.
175. Salas P, Álvarez E, Saieh C. Pautas de diagnóstico y tratamiento en infección urinaria en niños. Documento de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2003;74:311-314.
176. Mishra O, Abhinay A, Prasad R. Urinary Infections in Children. *Indian J Pediatr* 2013;10:838-843.
177. Habib S. Highlights for management of a child with a urinary tract infection. *Int J Pediatr* 2012;94:3653-3658.
178. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;3:595-610.
179. Mir S, Ertan P, Ozkayin N. Risk factors for renal scarring in children with primary vesicoureteral reflux disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2013;24:54-59.
180. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:919-925.
181. Fan N, Chen H, Chen C, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:399-405.
182. Garau M, Latorre A, Alonso A. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:462-466.
183. Pérez A, Peregrino L, Camacho M, et al. Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52s:544-549.
184. Información del Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de Pediatría.
185. Padilla R, Días R, Muñoz M. Infecciones de las vías urinarias, no complicadas, en niños. *Rev Mex Pediatr* 1998;65:152-156.