


Infección de vías urinarias no complicada en mujeres

Uncomplicated urinary tract infections in women

Ana María Becerra¹ Daniel Parra¹ Carlos Gustavo Trujillo¹ Julián Azuero¹ Sandra García¹
Fabián Daza¹ Mauricio Plata¹

¹Departamento de Urología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia

Address for correspondence Mauricio Plata, MD, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia (e-mail: mauricio.plata@fsfb.org.co).

Urol Colomb 2021;30:123–134.

Resumen

La infección de vías urinarias (IVU) es una patología común, que afecta a gran parte de la población y que generalmente se resuelve con manejo de antibiótico. Se compone de una amplia variedad de entidades clínicas que pueden variar desde una cistitis no complicada hasta un shock séptico de origen urinario. Los patógenos etiológicos de la IVU no complicada están ampliamente establecidos y se han mantenido de forma consistente a lo largo del tiempo, siendo la *Escherichia coli* el microorganismo más predominante. En la actualidad, la resistencia bacteriana a los antibióticos es de gran preocupación y por esa razón, se busca optimizar la terapia antimicrobiana con el fin de disminuir la estancia hospitalaria, la severidad clínica de la infección y los costos a los sistemas de salud. La presente revisión, tiene como objetivo servir como guía para la correcta definición, clasificación, diagnóstico, tratamiento y prevención de la IVU no complicada.

Palabras clave

- ▶ infección
- ▶ tracto urinario
- ▶ cistitis no complicada
- ▶ resistencia
- ▶ prevención
- ▶ terapia antibiótica

Abstract

A urinary tract infection (UTI) is a common pathology, that affects a large part of the population and generally resolves with antibiotic treatment. It embraces a variety of clinical entities that can vary from uncomplicated cystitis to septic shock. The etiological pathogens of uncomplicated UTI are widely established and have been consistent over time, with *Escherichia coli* being the most predominant microorganism. Currently, bacterial resistance to antibiotics is of great concern and for this reason we seek to optimize antimicrobial therapy in order to decrease hospital stay, clinical severity of the infection and costs to the health systems. The purpose of this review is to serve as a guide for the correct definition, classification, diagnosis, treatment and prevention of uncomplicated UTI.

Keywords

- ▶ infection
- ▶ urinary tract
- ▶ uncomplicated cystitis
- ▶ resistance
- ▶ prevention
- ▶ antibiotic treatment

Introducción

La infección de vías urinarias (IVU) es una patología común, principalmente de origen bacteriano, que afecta a gran parte

de la población y que generalmente se resuelve con manejo antibiótico. Se compone de una amplia variedad de entidades clínicas que pueden variar desde una cistitis no complicada hasta un shock séptico de origen urinario.¹ Al día de hoy, es la

received
July 20, 2020
accepted
September 1, 2020
published online
February 4, 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721323>.
ISSN 0120-789X.
e ISSN 2027-0119.

© 2021. Sociedad Colombiana de Urología. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

infección bacteriana más común adquirida en la comunidad, siendo el 80% de pacientes afectados del sexo femenino.^{2,3}

Cada año en el mundo, se estima que 7 millones de mujeres consultan al servicio de salud por una IVU, resultando en más de 100,000 hospitalizaciones.^{1,4} En la actualidad, la resistencia bacteriana a los antibióticos es de gran preocupación y por esa razón, se busca optimizar la terapia antimicrobiana con el fin de disminuir la estancia hospitalaria, la severidad clínica de la infección y los costos que alcanzan hasta los 20 billones de dólares al año en países como Estados Unidos.⁵ La presente revisión, tiene como objetivo servir como guía para la correcta definición, clasificación, diagnóstico, tratamiento y prevención de la IVU no complicada.

Definiciones y clasificación

La infección urinaria puede definirse como la manifestación clínica a una respuesta inflamatoria del urotelio generalmente secundaria a la invasión bacteriana.^{1,6} Se puede clasificar según la localización, el estado funcional o anatómico y la severidad como se representa en la ► **Figura 1**.

IVU no complicada: Infección urinaria del tracto urinario inferior o superior en pacientes de sexo femenino premenopáusicas, que no presentan ninguna de las siguientes características: estado gestacional, instrumentación del tracto urinario ni alteraciones anatómicas o funcionales.⁶⁻⁸

IVU recurrente: Se define como 2 episodios de IVU no complicada y/o complicada en 6 meses o la presencia de 3 o más episodios en 12 meses; con la condición de que haya habido una resolución completa de la clínica entre cada episodio.^{7,9} Para el diagnóstico es necesario tener aislamiento de los patógenos en urocultivos. Clasificación por patogénesis de la IVU recurrente^{3,9,10}:

- **Persistencia bacteriana:** se debe a la persistencia de un foco de infección por el mismo agente patógeno, que puede deberse a una concentración subterapéutica del antibiótico, incumplimiento del esquema de tratamiento, trastornos de malabsorción o la presencia de patógenos

resistentes. Además, no se obtiene un urocultivo negativo posterior al tratamiento y persiste la sintomatología.

- **Reinfección:** se presenta como un nuevo evento de infección urinaria por el mismo germen o uno diferente que es adquirido a partir de la flora periuretral, perineal o rectal tras una resolución completa de la clínica del episodio anterior o un urocultivo negativo.

Cistitis o infección urinaria baja: Se caracteriza por síntomas urinarios irritativos como disuria con o sin aumento de frecuencia, urgencia, tenesmo vesical, dolor suprapúbico o hematuria; generalmente en ausencia de secreción e irritación vaginal.^{3,7}

Pielonefritis o infección urinaria alta: Se caracteriza clínicamente por la presencia de dolor en el flanco, náuseas, vómito, fiebre mayor a 38°C o hipersensibilidad en el ángulo costovertebral ipsilateral, que puede ocurrir en ausencia o presencia de síntomas de cistitis.³ Se puede clasificar en pielonefritis obstructiva o no obstructiva según la presencia o no de hidronefrosis.

A continuación, se presentan otras definiciones que son de importancia para tener en cuenta cuando se estudia una infección urinaria.

Bacteriuria asintomática: Se define como la invasión bacteriana en el tracto urinario en ausencia de sintomatología y en presencia de un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml de un microorganismo en dos muestras de orina consecutivas en mujeres y una única muestra en hombres.^{3,7,11} En el caso de que se haya usado sonda para la toma de la muestra un recuento $\geq 10^2$ UFC/ml es suficiente para el diagnóstico.³ Requiere tratamiento sólo en casos seleccionados como mujeres embarazadas y en pacientes en quienes se realizará instrumentación del tracto urinario.^{3,7,11,12}

IVU asociada a catéter: Se presenta en pacientes cuya vía urinaria es cateterizada de manera recurrente o lo ha sido en las últimas 48 horas.⁷ Se define por la presencia de síntomas o signos compatibles con infección urinaria sin otra causa identificable y un urocultivo de más de 10^3 UFC/ml.³

IVU complicada: Se define como IVU que se presenta en pacientes con alteraciones anatómicas y/o funcionales

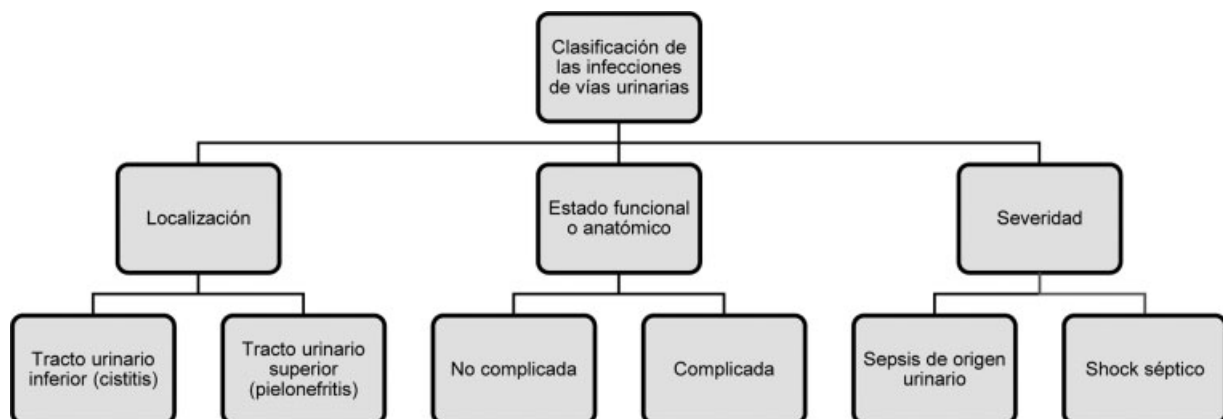


Fig. 1 Clasificación de infecciones de vías urinarias.

relevantes del tracto urinario.⁷ Incluye también infecciones en hombres, niños, inmunosuprimidos, diabéticos, asociadas a catéteres de la vía urinaria, a obstrucción, pacientes con insuficiencia renal, trasplante renal, neurogénicos, entre otros.⁷

Urosepsis o sepsis de origen urinario: Es una disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta no regulada del huésped ante una infección cuyo foco se encuentra en el tracto urinario, confirmado por métodos microbiológicos o criterios clínicos.¹³ Dentro de los criterios para el diagnóstico de disfunción orgánica se describen 3 herramientas, la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), su versión abreviada denominada qSOFA y SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).¹⁴⁻¹⁶ La escala SOFA tiene una mayor validez predictiva para mortalidad intrahospitalaria en UCI, asociándose un puntaje ≥ 2 con un riesgo de 10% para mortalidad intrahospitalaria, aumentando el riesgo 2-25 veces más al compararse con un puntaje < 2 .^{15,16} El SIRS por sí solo, se define como el compromiso del estado general acompañado de signos de respuesta inflamatoria sistémica, que frente a una clara infección del tracto urinario se denomina sepsis de origen urinario.

IVU baja no complicada: Frecuencia de la enfermedad y factores de riesgo potenciales

Se considera que el 60% de las mujeres, el grupo poblacional más afectado, presentarán por lo menos un episodio de cistitis aguda a lo largo de su vida y que un 25-50% de ellas experimentarán una recurrencia.^{7,17} La incidencia anual es de aproximadamente 12,1%-18,6% con un pico entre los 20-24 años.⁴ En mujeres sanas en edad reproductiva, la prevalencia es entre 1-5% pero asciende a un 2-10% en aquellas en estado de embarazo.^{7,18} En mujeres postmenopáusicas la prevalencia es del 4-19%.^{7,18}

Aunque los datos de prevalencia de IVU en Colombia son limitados, un estudio realizado en la ciudad de Medellín reportó una prevalencia del 31% en 1959 pacientes atendidos en una institución prestadora de servicios de salud (IPS) de tercer nivel. El anterior hallazgo es concordante con un estudio en la ciudad de Cartagena que reporta una prevalencia del 28%.^{18,19}

Dentro de los principales factores de riesgo, la vida sexual juega un papel importante.²⁰ Scholes y col., demostraron en un estudio de casos y controles, que la frecuencia de relaciones sexuales y la presencia de nuevas parejas impacta en el desarrollo de infecciones urinarias y, que las mujeres que no tienen vida sexual activa tienen un menor riesgo de desarrollarlas.²¹

Otro potencial factor de riesgo modificable implica la alteración de la flora vaginal y eventualmente el cambio del pH vaginal con alteración del lactobacilo. Eso puede ocurrir con el uso de anticonceptivos de barrera y es la razón por la cual existe una asociación entre el desarrollo de IVU y el uso de espermicidas y condones que los contienen.²¹

Desde el punto de vista anatómico, la presencia de prolapso genital e incontinencia urinaria se han asociado con el desarrollo de IVU. Al parecer, la alteración de la flora vaginal por la presencia de orina y los cambios en la piel

genital por dermatitis amoniacal son factores de riesgo. El prolapso genital, especialmente el de alto grado que se asocia a la obstrucción del tracto urinario, puede ser un factor de riesgo modificable.²² Por último, la atrofia genital que ocurre con el síndrome urogenital de la menopausia y que se abordará más adelante, también aumenta el riesgo.

Patogénesis

La metagenómica, definida como el estudio del material genético que es obtenido directamente de muestras ambientales, ha permitido entender la patogénesis de la infección de vías urinarias extrapolada de modelos animales.²³ Los uropatógenos deben adherirse, colonizar, adaptarse al ambiente de la vejiga, evadir el sistema inmune del huésped, persistir y diseminarse por el tracto urinario.²⁴ El primer paso, es el ascenso de las bacterias por la uretra y su adherencia a la capa superficial del urotelio, específicamente a las células en sombrilla, utilizando unos filamentos adhesivos llamados pili. Se han identificado al menos 38 tipos de pili en el uropatógeno *E. coli*, algunos de los cuales presentan tropismo ya sea por el epitelio del tracto urinario inferior (cistitis) o del superior (pielonefritis).²⁴ Sin embargo, son las interacciones entre el patógeno y el huésped las que determinarán si hay una colonización exitosa o si son eliminados por el sistema inmune.²⁵ Posterior a ese evento, las células bacterianas son internalizadas donde encuentran un ambiente ideal para el crecimiento y la formación de comunidades intracelulares bacterianas (CIB).²³

Como respuesta a ese fenómeno, se produce una cascada de eventos locales que involucran la liberación de sustancias como el factor de crecimiento tumoral, interleucina 6, interleucina 7 y ligandos específicos para quimiocinas.²⁶ Todo eso desencadena la liberación tanto de neutrófilos a nivel del urotelio, como de monocitos que buscan reducir el número de bacterias, pero exponen por exfoliación al urotelio.²⁶ Esa exposición genera a su vez, la adherencia de bacterias al urotelio formando reservorios intracelulares quiescentes y que pueden ser los responsables de persistencia de infección o IVU recurrente.²⁷ De hecho, se ha visto que en cistitis crónica inducida en ratones, la expresión de factores como el de necrosis tumoral es mucho más temprana, sirviendo como un potencial marcador en el futuro para pacientes con IVU recurrente, al igual que la expresión de ciclooxigenasa 2.²⁸

El cambio o alteración de la flora vaginal normal es también un potencial factor asociado. Se ha evidenciado cómo la infección vaginal por ciertos patógenos puede favorecer la infección urinaria al facilitar la activación de *E. coli* latente.²⁵ Además, ciertas bacterias vaginales se han asociado inclusive a una mayor exfoliación del urotelio.

Otra vía potencial de generación de virulencia de las enterobacterias, es la expresión de pilis de la vía Chaperon-Usher.²⁵ El *E. coli* uropatógeno, expresa 12 sitios que median cada uno por separado, la unión a receptores específicos en superficies celulares. Son 4 los pili de la vía Chaperon-Usher que están comprometidos en el desarrollo de la IVU. El pili tipo 1, el pili P, el pili UCL o F17 y el pili FML.²⁵

El primero se fija a uroplaquinas del epitelio del tracto urinario a través de componentes manosilados, y el segundo se fija a glicanos en el tracto gastrointestinal actuando como reservorio.²⁵ Los más prevalentes son los pili tipo 1, que en su extremo distal cuentan con FimH, un sitio de unión a glicoproteínas que contienen manosa como las uroplaquinas y las integrinas $\alpha 1\beta 3$ que recubren la mayoría del epitelio vesical.^{24,29} El pili FML se pega a otro proteoglicano expresado en vejiga y riñones con inflamación crónica y el pili P se pega a globósidos en los riñones. Muchas bacterias gram negativas incluyendo *E. Coli*, pero también *Klebsiella* spp, *Proteus* spp y *Pseudomonas* spp, expresan fibras de adherencia a través de esa vía.³⁰ La *E. coli* por ejemplo, al expresar lipopolisacáridos en su superficie puede ser detectado por el TLR4 (toll-like receptor 4, por sus siglas en inglés), una proteína de membrana que induce producción de AMP cíclico y un fenómeno de exocitosis bacteriana que puede ser revertida por la *E. Coli* volviendo al citoplasma y formando las CIB, responsables de muchas de las resistencias, persistencias y recurrencias de las IVU.³¹

Existen otros factores de virulencia como la producción de proteasas y toxinas que liberan nutrientes de las células del huésped para crear nichos de invasión y así promover la diseminación.²⁴ La *E. coli* secreta altas concentraciones de alfa-hemolisina que tiene la capacidad de formar poros y lisar las células uroteliales, haciendo que el hierro y otros nutrientes se encuentren disponibles para los patógenos infectantes.²⁴ Asimismo, la *E. coli* cuenta con sideróforos como la yersiniabactina y salmoquelina.^{24,32,33} Ellos son importantes ya que una forma de defensa del huésped es el secuestro de metales a través de la expresión de lactoferrina. La bacteria se defiende a través de los sideróforos que fijan hierro y cobre en el espacio extracelular y lo internalizan para su supervivencia.

Por otro lado, el factor necrotizante citotóxico 1 se expresa en 40% de las *E. coli* uropatogénicas e ingresa a las células del huésped por vesículas endocíticas, se unen a receptores y generan cambios en el citoesqueleto, lo que aumenta los niveles de internalización bacteriana promoviendo su supervivencia.^{24,34} Finalmente, cambios estructurales como la adopción de una morfología filamentosa, concede a las bacterias una mayor resistencia contra los neutrófilos en comparación con su morfología de bacilo.²⁴

Los uropatógenos intracelulares posteriormente van a madurar hacia biofilms; que son grupos de bacterias de una única o múltiples especies encapsuladas en una matriz rica en polisacárido y rodeadas en una capa de uroplaquina, que va a permitir la persistencia y recurrencia de las IVU al crear una barrera contra mecanismos de defensa del huésped y agentes antimicrobianos.^{24,35} A través de canales, viajan libremente nutrientes que permiten la persistencia bacteriana en un ambiente idóneo. Los biofilms se asocian habitualmente a la infección urinaria en presencia de cuerpos extraños como catéteres.

Algunas enterobacterias tienen plásmidos que adquieren la capacidad de codificar para expresión de betalactamasas. Por ejemplo, las betalactamasas de espectro extendido confieren resistencia a cefalosporinas y otros

antibióticos.³⁶ Otra betalactamasa expresada por enterobacterias, incluye las tipo AMPc que se asocian a la resistencia para carbapenémicos en algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Recientemente ha sido reportada la expresión de resistencia a glicopéptidos por el enterococo incluyendo la vancomicina; considerada última línea de defensa en esas infecciones.³⁷

Es bien conocido, que las mujeres premenopáusicas presentan una mejor respuesta a las infecciones del tracto urinario inferior, en parte por la alta colonización de *Lactobacillus* spp.³⁸ Esas bacterias producen ácido láctico a partir de la fermentación del glicógeno producido por las células epiteliales dependientes de estrógenos, manteniendo el pH ácido de la vagina, protegiendo la microbiota vaginal, previniendo las disbiosis y evitando la adherencia de uropatógenos incluido la *E. coli* que generan infección.³⁹⁻⁴¹

En contraste, las mujeres postmenopáusicas presentan cambios relacionados con la disminución de los niveles hormonales tanto de andrógenos como de estrógenos. Lo anterior resulta en atrofia del epitelio vaginal, llevando a la disminución en la concentración de *Lactobacillus* spp y a su vez, una menor producción de ácido láctico que aumenta el pH vaginal, lo que crea un ambiente más propicio para la sobreinfección del tejido urogenital.³⁹

Microbiología

Los patógenos etiológicos de la IVU no complicada están ampliamente establecidos y se han mantenido de forma consistente a lo largo del tiempo. La *E. coli* es el microorganismo más predominante, con una prevalencia en los distintos estudios entre el 75-95%.^{7,42} Especial consideración se ha de tener con la *E. coli*, por la presencia del pili tipo 1 que le confiere un factor de virulencia especial y una mayor colonización del tracto urinario. El segundo patógeno en prevalencia, ha sido variable en los diferentes estudios alrededor del mundo, y en algunas series, ese lugar lo ocupa *Klebsiella pneumoniae* o *Staphylococcus saprophyticus*, con prevalencias de hasta un 15% en Norteamérica, y por último *Enterococcus faecalis*.^{2,43}

Aunque en Colombia no hay estudios epidemiológicos grandes, la *E. coli* es también el microorganismo más prevalente. En nuestra institución, el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, la *E. coli* fue aislada en el 47% y 42% de los casos en los años 2016 y 2017, respectivamente.⁴⁴ En el 2019 se aisló en el 39% de las muestras de pacientes hospitalizados y 60% de los ambulatorios (► **Figura 2**). El segundo lugar de prevalencia varía dependiendo de la región del país. En Bogotá, hay reportes de *Enterococcus faecalis* con un 12,3%, mientras que en otras regiones como el eje cafetero y Cauca se observa presencia de *Klebsiella pneumoniae* con prevalencias de 19,2% y 8,7%, respectivamente.⁴⁴⁻⁴⁶ En nuestra institución, se aisló en segundo lugar *Enterococcus faecalis* en 13% de los casos y en tercer lugar *Klebsiella pneumoniae* en un 8% (► **Figura 2**), tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios. Otros posibles agentes causales son *Pseudomonas Aeruginosa*, *Proteus Mirabilis* y hongos como

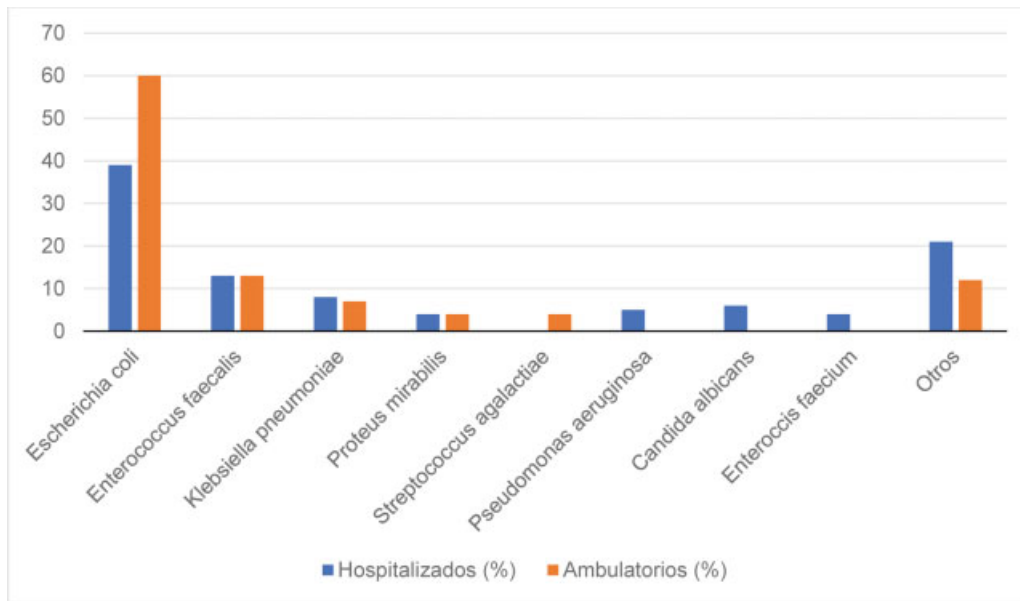


Fig. 2 Microorganismos aislados en orina en Ambulatorios y Hospitalizados en 2019.

Cándida Albicans, especialmente en pacientes hospitalizados o en cuidados intensivos.⁴⁴

Otros de los microorganismos a tener en cuenta son la *Chlamydia* spp, que se debe sospechar en pacientes con síntomas sugestivos y urocultivo negativo, y el *Mycobacterium tuberculosis* que, si bien hoy en día es inusual, se ha de sospechar en pacientes con hematuria y piuria sin bacteriuria. De igual manera, debe considerarse la colonización por Cándida y el desarrollo subsecuente de la IVU en pacientes con uso prolongado de antibióticos y/o portadores de catéteres urinarios.

Diagnóstico

El diagnóstico de la IVU baja no complicada es clínico y se debe sospechar en presencia de síntomas irritativos (o de almacenamiento) del tracto urinario inferior como disuria, aumento de frecuencia, urgencia, tenesmo vesical, dolor suprapúbico y/o hematuria.³ La presencia de uno de esos síntomas da una probabilidad pretest de cistitis en mujeres del 50% y llega a más del 90% cuando la disuria está presente en ausencia de secreción o irritación vaginal.^{3,12} Eso es particularmente cierto en aquellas que han padecido de episodios previos.

Se debe hacer una anamnesis enfocada en identificar hábitos miccionales y factores de riesgo como actividad sexual, uso de espermicidas, tratamiento antibiótico reciente o patologías de base que predispongan a infección o puedan generar alteraciones funcionales (ej. diabetes mellitus). El examen físico debe ir orientado a descartar alteraciones estructurales, realizando particularmente un examen genital para evaluar la presencia de atrofia genital asociado al síndrome urogenital de la menopausia, o posibles infecciones vaginales, que puedan explicar los síntomas.⁹

Por la alta probabilidad pretest de llegar al diagnóstico en presencia de síntomas, las guías sugieren que no es necesario hacer estudios paraclínicos. El uroanálisis y urocultivo sólo se recomiendan en caso de infecciones recurrentes.¹⁸

El uroanálisis consta de dos partes. La primera se hace con la tirilla reactiva y la segunda con un examen del sedimento. La tirilla reactiva permite determinar la presencia de leucocitos mediante la reacción de la esterasa leucocitaria. Ella marcará positiva con hasta 5 leucocitos por campo, íntegros o lisados, lo que podría generar una lectura falsa positiva. Cuando se compara con el sedimento, tiene una sensibilidad y especificidad de 80% y 70%, respectivamente.⁴⁷ Al combinarse con la prueba de nitritos, tiene un valor predictivo positivo de 80% y negativo de 98,3% para las IVU.⁴⁷ Puede presentar resultados falsos positivos por contaminación de la muestra con secreción vaginal. Por otro lado, los resultados falsos negativos pueden verse en pacientes neutropénicos, muestras de orina con gran cantidad de albúmina o glucosa, o en presencia de bacterias no desdobladoras de urea.⁴⁷ Entre ese grupo se encuentran la *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp y *Proteus* spp. Algunas bacterias como las gram positivas y *Pseudomonas* no son productoras de nitritos.⁴⁸ Es importante anotar que la reacción requiere tiempo, por lo que un falso negativo de la prueba de nitritos puede ser secundaria a la orina que no fue almacenada en la vejiga por un tiempo suficiente. Es esa una de las bases para que tradicionalmente se sugiera tomar la muestra de la primera micción de la mañana, cuando se supone que la orina ha permanecido en la vejiga durante toda la noche.

El análisis de sedimento urinario se basa en el hallazgo de leucocitos y bacterias. Se considera normal tener de 0-4 leucocitos por campo de alto poder. Hay que recordar que su presencia puede deberse no solo a la infección, sino a la contaminación de la muestra con secreción vaginal (mala toma de la muestra), presencia de tumores u otras condiciones inflamatorias agudas o crónicas del tracto urinario. En cuanto a las bacterias, la presencia de 5 o más, suele ser reflejo de existencia de 100,000 unidades formadoras de colonias por mililitro. Hay que analizar ese hallazgo en combinación con otros del uroanálisis, para

descartar contaminación de la muestra como un falso positivo. Es importante tener en cuenta que la presencia de leucocitos o piuria más bacteriuria en el sedimento urinario es lo más sensible y específico para ayudarnos en el diagnóstico de IVU.⁴⁹

Además de las pruebas mencionadas, hay algunas pruebas bioquímicas, útiles para la identificación de bacterias como la tinción Gram y la prueba de oxidasa y catalasa. La tinción de Gram es una técnica que emplea colorantes que reaccionan con diferentes tipos de bacterias basado en la estructura de su pared celular; permitiendo una aproximación a la diferenciación bacteriana.⁴⁸ La prueba de oxidasa está basada en la identificación de la citocromo Coxidasa; para esa prueba se utiliza el reactivo de Kovacs que al tener contacto con la citocromo C oxidasa cambia a un color morado.⁵⁰ El resultado positivo es diagnóstico de *Pseudomonas* spp, *Aeromonas* spp o *Neisseria* spp.^{50,51} La prueba de catalasa se basa en la identificación de esa enzima en las bacterias obteniendo agua y oxígeno. El reactivo utilizado es el peróxido de Hidrógeno al 30% que tras el contacto con la bacteria produce burbujeo intenso (oxígeno). Si sucede, su resultado positivo es diagnóstico de *Staphylococcus aureus*.^{50,51} Otra prueba utilizada es la de oxidación y fermentación, conocida como OF. Las bacterias pueden utilizar los carbohidratos por vía oxidativa, y por tanto ser aerobios, o por el contrario por el metabolismo fermentativo, que no necesita oxígeno y por tanto ser anaerobios.⁵⁰ Para la prueba, se utilizan 2 tubos con agar OF y se inocula con bacterias. En un tubo se cerrará la tapa de tal forma que permita el ingreso de oxígeno, y en el otro tubo se dejará bien cerrada para incubar durante 24 horas.⁵⁰ Un positivo oxidativo (no fermentador) es *Pseudomonas aeruginosa* y positivo fermentador es *E. coli* (ver ► **Tabla 1**).⁵⁰

El urocultivo confirma la presencia de bacteriuria y el perfil de sensibilidad antibiótico del uropatógeno; se recomienda únicamente en aquellos pacientes con síntomas atípicos, mujeres embarazadas, sospecha de pielonefritis, uso de esquema antibiótico en los 6 meses previos o falla a un adecuado tratamiento antimicrobiano.^{7,52} Aunque las guías

no lo consideran un examen de primera línea, ante el aumento de la resistencia bacteriana a antibióticos de uso común, consideramos prudente la toma del mismo, particularmente en pacientes con infecciones recurrentes para ajustar el tratamiento.

Las imágenes diagnósticas no hacen parte del estudio de mujeres con IVU baja no complicada. Sin embargo, en algunas series se considera la pielonefritis no obstructiva, como una IVU no complicada, aunque requiera una mayor duración de tratamiento. La infección del tracto urinario superior se puede manifestar con fiebre mayor a 38°C, escalofríos, dolor en el flanco, sensibilidad en ángulo costovertebral, náuseas o vómito, y cursar o no con síntomas de cistitis, siendo la sensibilidad a la palpación en el ángulo costovertebral el único hallazgo en el examen físico que aumenta la probabilidad diagnóstica.³ En ese escenario, se hace necesario realizar una ecografía de vías urinarias como enfoque inicial, buscando descartar hidronefrosis. Su alta disponibilidad y seguridad al no requerir radiación ionizante, además de una alta sensibilidad para detectar dilatación, la hacen un estudio ideal. La tomografía simple o uroTAC se realizará en casos en los que se sospeche litiasis como etiología del episodio de infección. Estudios con contraste de las vías urinarias no tienen indicación durante un proceso agudo y su realización se reservará para casos seleccionados luego de tratada la infección. Finalmente, la cistoscopia no es un estudio indicado en esta patología.

Tratamiento

La IVU baja no complicada tiene un impacto importante en la calidad de vida, lo que hace que los pacientes consulten a los servicios médicos de manera frecuente. La prevención y el tratamiento son muy importantes. Esta entidad es de fácil curación y el tratamiento antibiótico adecuado se asocia con altas tasas de remisión y con disminución en la tasa de reinfección.⁵³ Desafortunadamente, estamos enfrentados a un uso de antibióticos de manera indiscriminada, incluso en ausencia de infección. Por otro lado, existe una tendencia a la

Tabla 1 Características bioquímicas de bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos

BACILO GRAM NEGATIVO				
Aerobio ¿Fermentador de la lactosa?	Sí	<i>E. coli, Klebsiella, Enterobacter</i>		
	No	Oxidasa (+)	<i>Pseudomonas, Aeromonas, Achomonobacter</i>	
		Oxidasa (-)	<i>Proteus, Yersinia, Acinetobacter, Serratia, Citrobacter, Salmonella, Shigella,</i>	
COCO GRAM POSITIVO				
Aerobio ¿Es catalasa (+)?	Sí	Estafilococos	Coagulasa (+)	<i>S. aureus</i>
			Coagulasa (-)	<i>S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus</i>
	No	Streptococos	Hemólisis α (parcial)	<i>S. pneumoniae</i>
			Hemólisis β (completa)	<i>S. agalactiae, S. pyogenes</i>
			Hemólisis γ (no hemólisis)	<i>E. faecium, E. faecalis</i>

automedicación. Esa toma recurrente de antibióticos, altera la flora intestinal y/o vaginal llevando a otras patologías secundarias, asociándose también, a un aumento en la resistencia.⁵⁴

En general el inicio del tratamiento antibiótico es empírico, favoreciendo un alivio rápido de los síntomas y la disminución en los cambios inflamatorios. Cuando se ha decidido solicitar uroanálisis y urocultivo, se determinará si el manejo inicial es adecuado frente al patógeno etiológico aislado. Debido a la alta tasa de resistencia bacteriana a la terapia antimicrobiana, se requiere que cada institución conozca la prevalencia de los uropatógenos y su perfil de sensibilidad al manejo antibiótico. La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea razonable, generalmente no mayor a 7 días.¹⁷ La Asociación Europea de Urología (EAU por sus siglas en inglés), sugiere como tratamiento inicial el uso de nitrofurantoina y fosfomicina, con un nivel de evidencia fuerte y estima que se debe evitar el uso de amino penicilinas y fluoroquinolonas en infecciones bajas no complicadas.^{7,55} Aunque la fosfomicina es una alternativa de primera línea, recomendamos evitar su uso, ya que ha demostrado ser útil en el manejo de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), para la cual no existiría alternativa diferente a la colistina, con sus efectos adversos conocidos.⁵⁶ El esquema inicial recomendado para cistitis no complicada es:

- Nitrofurantoina macrocristales 100 mg cada 6 a 8 horas por 5 a 7 días.
- Nitrofurantoina liberación prolongada 100 mg cada 12 horas por 5 a 7 días.
- Fosfomicina 3 mg única dosis.

Como alternativas:

- Cefalexina 500 mg cada 6 horas por 3 días o equivalente.
- Trimetoprim Sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg cada 12 horas por 3 días (en caso de que la resistencia local sea menor al 20%).

No hay datos suficientes para recomendar otros antimicrobianos, a menos que se usen datos de la prevalencia de la resistencia bacteriana local. La amoxicilina-clavulanato y cefuroxima, en regímenes de 3-7 días son posibilidades terapéuticas cuando otros agentes no pueden usarse. Las fluoroquinolonas, son muy eficaces en regímenes de 3 días, pero las tasas de resistencia en nuestra institución y en el mundo son muy altas, por lo que no deben considerarse como tratamientos de primera intención, a menos que el antibiograma soporte su uso y que no haya otra opción de tratamiento.⁵⁷ En los últimos años, las entidades regulatorias tanto norteamericanas como europeas, han declarado que el uso de las quinolonas debe ser restringido por sus importantes efectos secundarios y que no deben usarse como tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas, reservándose sólo cuando los antibióticos anteriormente mencionados no estén disponibles o no puedan utilizarse.^{7,58}

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se recomienda nitrofurantoina, TMP-SMX y fosfomicina como las 3 primeras líneas de tratamiento.¹⁷ Sin embargo, como se mencionó previamente, las tasas de resistencia de TMP-SMX

TRATAMIENTO		
Prevención	Alivio de los síntomas	Antibióticos
Cambio en hábitos urinarios	Inicio de automedicación según severidad de los síntomas:	<u>esquema corto</u> (máximo 7 días):
Reemplazo hormonal local	1. Antibióticos	Nitrofurantoina 100 mg cada 6 horas
Profilaxis	2. Fenazopiridina	Nitrofurantoina acción retardada 100 mg cada 12 horas
Cranberry	3. Flavoxato	TMP/SMX 800/160 mg cada 12 horas
Lactobacilos	Ajuste de medicación según evolución y resultado de urocultivo	Fosfomicina 3 g (1-3 dosis)
D-Manosa		

Fig. 3 Resumen prevención y tratamiento de cistitis no complicada.

en nuestro país son muy altas por lo que no recomendamos su uso. Como alternativas de segunda línea se encuentran las cefalosporinas de primera, segunda e incluso de tercera generación, sin embargo, se utilizan en casos más seleccionados.

Para el manejo de la pielonefritis no complicada en quienes se dará tratamiento ambulatorio, se administrará una dosis única de antibiótico parenteral como una cefalosporina de tercera generación y se continuará con el manejo oral ambulatorio por 7-14 días.^{17,24}

En las comunidades con una alta tasa de *E. coli* productora de BLEE y resistente a fluoroquinolonas, el manejo empírico inicial recomendado es el uso de aminoglucósidos o carbapenémicos hasta que la sensibilidad del microorganismo se aclare con ayuda del antibiograma.²⁹ Se propone Amikacina 15 mg/kg IV día o Ertapenem 1 gramo IV al día.

Mientras el antibiótico actúa, se pueden aliviar los síntomas con fenazopiridina, un analgésico urinario, a dosis de 100 mg cada 12 horas por 3 días y/o flavoxato 200 mg cada 8 horas por 3 días, llevando a una mejoría del dolor (ver resumen en la **Figura 3**).⁵⁹

Resistencia antibiótica

Las resistencias de los patógenos a los tratamientos antibióticos constituyen un gran problema en la actualidad. Eso se ve reflejado no sólo en IVU complicada, sino también en cistitis agudas no complicadas, las cuales solían ser de fácil manejo.⁶⁰ El uso incorrecto de antibióticos ha dado lugar al surgimiento de patógenos con características de resistencia especiales. Actualmente la resistencia más alta de *E. coli* es a la ampicilina, con prevalencias que alcanzan hasta el 37,7%.⁶¹ En Colombia, esa resistencia es del 51% en Bogotá, 72% en Popayán y 54% en Pereira.⁴⁴⁻⁴⁶ En nuestra institución, esa resistencia se ha observado hasta en el 58% (ver **Tabla 2**). Seguido de TMP/SMX, las resistencias de *E. Coli* son de aproximadamente 15,21% en Europa y Estados Unidos. Sin embargo, en Colombia alcanza tasas del 48% como es el caso de

Tabla 2 Perfil sensibilidad *E. coli* en Ambulatorios y Hospitalizados 2019

Antibiótico	Ambulatorios %		Hospitalizados %	
	Resistencia	Sensibilidad	Resistencia	Sensibilidad
BLEE	15,2	–	18,5	–
Ampicilina	56,6	42,6	58	40,3
Ampicilina/Sulbactam	25,9	52,4	31,1	49,6
Ceftazidima	16,2	83,7	21	79
Ceftriaxona	16,1	83,9	21	79
Cefotaxima	16,2	83,8	21	79
Cefepima	16,1	83,9	21	79
Ertapenem	0	100	1,7	98,3
Meropenem	0,1	99,9	1,7	98,3
Amikacina	0	100	0	100
Gentamicina	12,2	87,5	7,6	91,6
Ciprofloxacina	34,9	64,9	38,7	60,5
Norfloxacin	34	64,9	36,4	61,9
TMP/SMX	40,8	59,2	48,7	51,3
Fosfomicina	2,5	97,2	1,6	96,8
Nitrofurantoina	1,2	93,7	4,2	88,2

Popayán.^{2,45,60} En el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, la resistencia a ese antibiótico es similar a la encontrada en Popayán (ver ► **Tabla 2**). En cuanto a las fluoroquinolonas, las tasas de resistencia en Estados Unidos son cercanas al 5%, mientras que en Colombia la resistencia llega al 31% como se reporta con la ciprofloxacina en Bogotá.^{46,61} Nosotros hemos identificado una tasa de resistencia de 39% y 35% en pacientes hospitalizados y ambulatorios, respectivamente (ver ► **Tabla 2**).

En cuanto a la sensibilidad de *E. coli* al manejo antibiótico las mayores tasas son registradas para la fosfomicina con un 98%, dato que es concordante con lo encontrado en nuestra institución, y a la nitrofurantoina con un 95%.⁶² En Fundación Santa Fe de Bogotá se encontraron tasas de sensibilidad del 94% para pacientes ambulatorios y de un 88% para pacientes hospitalizados (► **Tabla 2**). Lo anterior, es sustentado con estudios en Colombia que reportan las menores tasas de resistencia para la nitrofurantoina con 1,7% en Bogotá y 6,4% en Popayán, siendo una buena alternativa como agentes de primera línea para el tratamiento empírico.^{44,46} Por otro lado, hemos encontrado una sensibilidad de *E. coli* a cefalosporinas de tercera y cuarta generación que oscila entre 79% y 84% según gérmenes encontrados en pacientes hospitalizados y ambulatorios, respectivamente. En la ► **Tabla 3**, se encuentra el resumen de mecanismos de acción y resistencia de antibióticos más frecuentemente utilizados.

Prevención y profilaxis antibiótica

La educación al paciente es un pilar fundamental en la prevención de futuras IVU. Teniendo en cuenta la naturaleza multifactorial de las IVU, se deben identificar factores de riesgo predisponentes y plantear medidas para disminuirlos. Después

de la menopausia, solo 25-30% de las mujeres tienen lactobacilos en la vagina.⁶³ Por lo tanto, en ese grupo de pacientes, particularmente si hay IVU recurrente, es clara la indicación de tratamiento con estrógenos tópicos locales como estriol, estradiol y estrógenos conjugados. Ellos tienen un alto perfil de seguridad por su mínima absorción, aumentan el porcentaje de lactobacilo y mejoran las características de atrofia vulvovaginal que hacen parte del síndrome urogenital postmenopáusic.^{17,64,65} Por otro lado, las mujeres sexualmente activas que utilizan métodos anticonceptivos como espermicidas, diafragmas y dispositivos intrauterinos se podrían beneficiar de consejería de planificación familiar para evaluar otras alternativas de anticoncepción.¹⁰

Como prevención, también se encuentran productos naturales como las proantocianidinas derivadas del arándano rojo (*cranberry*) que inhiben la adherencia, proliferación y la colonización bacteriana en el tracto urinario de salida. Sin embargo, su evidencia es heterogénea. Experimentos clínicos aleatorizados han demostrado su eficacia por su mecanismo de acción evitando la adherencia de las bacterias al urotelio.¹⁷ Según Hisano y col., el efecto anti-adherente de las proantocianidinas está directamente relacionado con la dosis administrada, sugiriendo una dosis mínima al día de 1200 mg dividido en 2-3 tomas.⁶⁶ La adherencia al consumo de tabletas de arándano en comparación con el jugo parece ser mayor. Su consumo tiene gran acogida en la población, aunque no ha demostrado ser superior que la profilaxis antibiótica y por eso tiene un grado de recomendación débil.^{7,67}

Hay otras alternativas como la D-manosa que es un azúcar involucrado en la glicosilación de proteínas en el cuerpo

Tabla 3 Mecanismo de acción y resistencia^{71,72}

Antibiótico	Mecanismo de acción	Dosis	Resistencia
Aminoglucósidos Amikacina Gentamicina	Se une a proteínas de la subunidad 30S del ribosoma, en un lugar cercano al sitio A: 1. Origina un cambio en la estructura tridimensional del ribosoma que altera la lectura (translación) y desplazamiento (translocación) del ARNm. 2. Desestabiliza la pared bacteriana. 3. Es concentración dependiente.	Amikacina IM o IV 15-20 mg/kg/día Gentamicina IM o IV 5-7 mg/kg/día en 1 a 2 dosis	1. La aparición de enzimas que modifican la estructura del aminoglucósido. 2. Disminución de la concentración intracelular del aminoglucósido por reducción de la permeabilidad o por efecto de una bomba de expulsión activa. 3. Modificación de proteínas del ribosoma
Cefalosporinas Cefalexina Cefadroxilo Cefuroxima Ceftriaxona	Derivados del hongo cephalosporium acremonium. 1. Inhiben la síntesis de peptidoglucanos de la pared bacteriana y la bacteria muere por efecto osmótico o digerida por enzimas autolíticas. 2. Bloquea la actividad transpeptidasa de las PBP (proteínas fijadoras de la penicilina). 3. Actividad bactericida tiempo-dependiente.	Cefalexina 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas Cefadroxilo liberación sostenida 1 g día Cefuroxima 500 mg cada 8-12 horas Ceftriaxona 1 g día.	1. Modificaciones o remplazo de la proteína ligada a penicilina (PBP) con disminución de la afinidad por el betalactámico. 2. Disminución de la permeabilidad por reducción de las porinas de la pared bacteriana. 3. Presencia de bombas de expulsión activa del antibiótico desde el espacio periplasmático. 4. "Tolerancia" caracterizada por la persistencia de la concentración inhibitoria mínima (CIM) junto a un aumento importante de la concentración bactericida mínima (CBM).
Fosfomicina (Derivada del ácido fosfórico)	Inhibe de forma competitiva la enzima enolpiruvato transferasa MurA que interviene en la síntesis de N-acetilmurámico (componente del peptidoglucano).	Fosfomicina trometamol 3 g dosis única o 3 g cada 3 días por 3 dosis.	1. Mutaciones cromosómicas que codifican MurA con baja afinidad para fosfomicina o afectan los mecanismos de transporte de fosfomicina hacia el interior de la bacteria. 2. Presencia de enzimas inactivantes codificadas por plásmidos
Nitrofurantoina	Bloquea la síntesis proteica en el ribosoma, rompe las cadenas de ADN y bloquea la actividad de la acetil-coenzima A.	50-100mg cada 6-8 horas por 7 días o cada 12 horas si es de liberación prolongada	La aparición de resistencias durante el tratamiento es muy rara probablemente debido a sus varios mecanismos de acción.
Quinolonas Ciprofloxacina Norfloxacina Levofloxacina	Bloquean la actividad de la ADN-girasa (topoisomerasa II) en gram negativos y de la topoisomerasa IV en gram positivos.	Ciprofloxacina 500-1000 mg cada 12 horas o 1000 mg día Norfloxacina 400 mg cada 12 horas Levofloxacina 500-750 mg día.	1. Mutaciones cromosómicas en los genes que codifican la topoisomerasa II y IV o ADN-girasa. 2. Por sustitución de ciertos aminoácidos en su posición de la superficie de la enzima disminuye la afinidad por las quinolonas. 3. Se necesitan varias mutaciones para que se produzca resistencia de importancia clínica. 4. La resistencia es cruzada entre todas las quinolonas.
Trimetoprim Sulfametoxazol	El trimetoprim inhibe la dihidrofolato-reductasa bacteriana. La síntesis de ácido fólico se bloquea en un paso previo al de actuación de las sulfonamidas. Sulfametoxazol hace parte del grupo de sulfonamidas, inhibidor competitivo del ácido paraaminobenzoico (PABA) disminuyendo la síntesis de ácido fólico, ácidos nucleicos y proteínas bacterianas. Tienen efecto bacteriostático. Los dos tienen acción sinérgica.	160mg/800mg cada 12 horas	La resistencia del trimetoprim está mediada por plásmidos que codifican la producción de una dihidrofolato-reductasa dotada de menor afinidad por el antibiótico. También se puede deber con menor frecuencia, a la disminución de la permeabilidad o sobreproducción de dihidrofolato-reductasa. La resistencia de sulfametoxazol se debe a la mutación cromosómica o por transmisión de plásmidos, que determinan una sobreproducción de PABA, una disminución de la permeabilidad de la bacteria para la sulfonamida y/o, con mayor frecuencia, una alteración de la enzima.

humano.⁶⁸ Algunas teorías mencionan que su papel en la prevención de las IVU se basa en la alteración de la adherencia bacteriana a las células uroepiteliales.⁶⁸ Aunque los estudios muestran que es bien tolerado y que podría ser una alternativa para reducir las recurrencias, la evidencia es escasa para hacer una recomendación contundente.⁶⁸ Adicionalmente, el uso de probióticos como la terapia con lactobacilos vaginales con el fin de mejorar el crecimiento de la flora vaginal normal y prevenir la colonización por uropatógenos, ha demostrado

resultados contradictorios en los diferentes estudios, por lo que tiene una recomendación débil.^{63,69} Por último, el consumo de vitamina C no tiene evidencia consistente y por lo tanto no se recomienda.⁶³

Otras opciones de tratamiento diferentes al manejo antibiótico se han popularizado. Pero pocas de ellas cuentan con evidencia fuerte en la literatura. A pesar de ello, los estimulantes de la respuesta inmunológica del huésped, como el inmunoestimulante OM-89 compuesto por extractos proteicos liofilizados de 18 cepas de *E. coli*

Tabla 4 Dosis de antibiótico profiláctico¹⁷

Profilaxis continua	
Nitrofurantoina	50-100 mg al día.
Cefalexina	250 mg al día.
Fosfomicina	3g cada 10 días.
Profilaxis intermitente	
Nitrofurantoina	50-100 mg dosis única. Especialmente poscoito.
Cefalexina	250 mg dosis única. Especialmente poscoito.

causantes de IVU, han demostrado disminución de hasta un 33% de las recurrencias, ayudando así a 1 de cada 5 mujeres con periodos de latencia de hasta 6 meses.³⁵ Otras vacunas disponibles en el mercado tampoco son recomendadas de manera rutinaria por la heterogeneidad de evidencia en los estudios.

Los factores comportamentales, los hábitos urinarios y la baja ingesta de líquidos se asocian a síntomas irritativos bajos e IVU recurrente, por lo tanto, es indispensable concientizar a las pacientes de esas estrategias de prevención.⁷ Es por eso, que se recomienda una ingesta de líquidos de al menos 2-3 litros al día, manejo del estreñimiento con dieta o medicamentos según sea el caso y buenos hábitos miccionales que incluyen: aumento en la frecuencia miccional por horario cada 2-3 horas, micción pre y poscoito, y una adecuada posición durante la micción que favorezca la relajación del piso pélvico llevando a un vaciamiento vesical óptimo.^{10,70} Todas esas recomendaciones que tienen sentido lógico, desafortunadamente no han podido ser demostradas como eficaces en realmente prevenir la aparición de episodios recurrentes de infección urinaria.²¹

Por último, en IVU recurrentes se recomienda profilaxis antibiótica con una duración no mayor a 12 meses teniendo en cuenta los siguientes esquemas (ver ► **Tabla 4**):

1. Continua durante 3-6 meses: disminuye la recurrencia, carga bacteriana y sintomatología. No se recomienda el uso de cefalosporinas ni fluoroquinolonas porque aumentan las tasas de resistencia. Se recomienda como esquema de tratamiento nitrofurantoina 50-100 mg cada 24 horas por vía oral, pero se asocia con síntomas del tracto gastrointestinal y fibrosis pulmonar.¹⁷
2. Poscoito/Intermitente: cuando se logra determinar que la causa de las recurrencias de las infecciones se asocia a la actividad sexual, esas pacientes se benefician de recibir dosis única de nitrofurantoina, cefalexina o fosfomicina poscoito.¹⁷
3. Autotratamiento: según la severidad de los síntomas, iniciar con analgésico urinario o antiinflamatorio no esteroideo, acompañado de abundantes líquidos y de acuerdo con la evolución, iniciar o no antibiótico indicado previamente por su médico. Sin duda, es el esquema más debatido por su asociación a altas tasas de toxicidad y al aumento de

resistencia bacteriana, y sin olvidar que algunas cistitis no se deben a procesos infecciosos.

Conclusiones

La infección urinaria sigue siendo una de las principales causas de consulta en servicios de urgencias y consulta prioritaria. La identificación de potenciales factores de riesgo modificables es útil, así como una adecuada elección del esquema antibiótico ajustado a las resistencias locales en cada sitio. Un plan de prevención claro modificando estilos de vida y hábitos tiene un impacto a largo plazo en la recurrencia de la infección.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- 1 Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(01):73-79. Doi: 10.1097/QCO.0000000000000228
- 2 Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection *N Engl J Med* 2012;366(11):1028-1037. Doi: 10.1056/NEJMcp1104429
- 3 Prada G, Plata M. GUIA DE PRACTICA CLINICA DE INFECCION URINARIA. 2016
- 4 Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(02):227-241. Doi: 10.1016/S0891-5520(03)00005-9
- 5 Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):949-962. Doi: 10.1002/phar.1636
- 6 Gupta K, Trautner BW. Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Prostatitis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018 <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1159153646>
- 7 Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. In: *EAU Guidelines*. presented. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020 <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- 8 File TM. Highlights from 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. *Infect Dis Clin Pract* 2011;19(04):282-283. Doi: 10.1097/IPC.0b013e3182231994
- 9 Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5(05):316-322. Doi: 10.5489/cuaj.11214
- 10 Hooton TM. Recurrent urinary tract infections in non-pregnant adult women. *S Afr Fam Pract* 2009;51(06):467-470. Doi: 10.1080/20786204.2009.10873905
- 11 Cai T, Koves B, Bjerkklund TE. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen – and when to treat? 2017:107-111. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000368
- 12 Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA* 2014;312(16):1677-1684. Doi: 10.1001/jama.2014.12842
- 13 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. Vol 45. Springer Berlin Heidelberg 2016;2017;. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002255

- 14 Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol Spectr* 2015;3(05):1–18. Doi: 10.1128/microbiolspec.uti-0003-2012
- 15 Wagenlehner FME, Tandogdu Z. An update on classification and management of urosepsis. 2017:133–137. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000364
- 16 Geerlings SE, Bartoletti R, Pilatz A, et al. Management of Urosepsis in 2018;2018(05):5–9. Doi: 10.1016/j.euf.2018.11.003
- 17 Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Infection / Inflammation Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. 2019;202(August):282–289
- 18 Orrego-Marín CP, Henao-Mejía CP, Cardona-Arias JA. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Med Colomb* 2014;39:352–358 <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n4/v39n4a08.pdf>
- 19 Alviz-Amador A, Gamero-Tafur K, Caraballo-Marimon R, Gamero-Tafur J. Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia. 2016. *Rev Fac Med (Caracas)* 2018;66(03):313–317. Doi: 10.15446/revfacmed.v66n3.62601
- 20 Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology* 1995;6(02):162–168. Doi: 10.1097/00001648-199503000-00013
- 21 Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182(04):1177–1182. Doi: 10.1086/315827
- 22 Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152.156. Doi: 10.1086/313596
- 23 Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4(12):e329. Doi: 10.1371/journal.pmed.0040329
- 24 Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(05):269–284
- 25 Hung C, Bouckaert J, Hung D, et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. 2002;44:903–915
- 26 Duell BL, Carey AJ, Tan CK, et al. Innate transcriptional networks activated in bladder in response to uropathogenic *Escherichia coli* drive diverse biological pathways and rapid synthesis of IL-10 for defense against bacterial urinary tract infection. *J Immunol* 2012;188(02):781–792. Doi: 10.4049/jimmunol.1101231
- 27 Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. 2006;103(38):
- 28 Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, et al. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Prevents Chronic and Recurrent Cystitis. *EBioMedicine* 2014;1(01):46–57. Doi: 10.1016/j.ebiom.2014.10.011
- 29 Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001;276(13):9924–9930. Doi: 10.1074/jbc.M008610200
- 30 Waksman G, Hultgren SJ. Structural biology of the chaperone-usher pathway of pilus biogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(11):765–774. Doi: 10.1038/nrmicro2220
- 31 Vauré C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol* 2014;5(316):316. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00316
- 32 Robinson AE, Lowe JE, Koh E, Henderson JP. Uropathogenic enterobacteria use the yersiniabactin metallophore system to acquire nickel. 2018;293(19):14953–14961. Doi: 10.1074/jbc.RA118.004483
- 33 Su Q, Guan T, He Y, Lv H. Siderophore biosynthesis governs the virulence of uropathogenic *Escherichia coli* by coordinately modulating the differential metabolism. *J Proteome Res* 2016;15(04):1323–1332. Doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00061
- 34 Garcia TA, Ventura CL, Smith MA, Merrell DS, O'Brien AD. Cytotoxic necrotizing factor 1 and hemolysin from uropathogenic *Escherichia coli* elicit different host responses in the murine bladder. *Infect Immun* 2013;81(01):99–109. Doi: 10.1128/IAI.00605-12
- 35 Goller CC, Seed PC. Revisiting the *Escherichia coli* polysaccharide capsule as a virulence factor during urinary tract infection: contribution to intracellular biofilm development. *Virulence* 2010;1(04):333–337. Doi: 10.1126/science.1084550
- 36 Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119(06, Suppl 1):S20–S28, discussion S62–S70. Doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.013
- 37 Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(01):49–59. Doi: 10.1016/j.idc.2013.10.002
- 38 Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med* 2014;34(04):747–761. Doi: 10.1016/j.cl.2014.08.006
- 39 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Swidsinski S. Positive effects of local therapy with a vaginal lactic acid gel on dysuria and *E. coli* bacteriuria question our current views on recurrent cystitis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(06):1619–1625. Doi: 10.1007/s00404-011-2196-z
- 40 Zárate G, Nader-Macias ME. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Lett Appl Microbiol* 2006;43(02):174–180. Doi: 10.1111/j.1472-765X.2006.01934.x
- 41 O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One* 2013;8(11):e80074. Doi: 10.1371/journal.pone.0080074
- 42 Grabe M, Bjeklund T, Botto H, Naber G, Tenke P, Wagenlehner F. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. *Eur Assoc Urol* 2010;1–136 http://www.aeu.es/UserFiles/17-GUIA_CLINICA_SOBRE_LAS_INFECCIONES_UROLOGICAS.pdf
- 43 Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003;49(02):71–82. Doi: 10.1016/S0011-5029(03)90001-0
- 44 Caicedo PS, Martínez T, Meneses E, et al. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el hospital universitario san jose de popayan, colombia entre enero y diciembre de 2008. *Urol Colomb* 2009;13(03):45–52 http://www.urologiacolombiana.com/userfiles/file/6-ETIOLOGIA_Y_RESISTENCIA_BACTERIANA.pdf
- 45 Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2012;14(04):710–719 http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-00642012000400014&script=sci_abstract&tlng=es
- 46 Gómez C, Plata M, Sejnau J, Rico C, González S. Resistencia de la *E. coli* en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intr y extra-hospitalaria en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Urol Colomb* 2009;18(01):8
- 47 Campuzano G, Arbeláez M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. *Rev Urol Colomb* 2007;XVI(01):67–92
- 48 Moyes RB, Reynolds J, Breakwell DP. Differential staining of bacteria: gram stain. *Curr Protoc Microbiol* 2009;3(Appendix, SUPPL. 15)3C. Doi: 10.1002/9780471729259.mc03cs15
- 49 Wein AJ, Kolon TF, Partin AW. Campbell-Walsh-Wein Urology Twelfth Edition. 1141
- 50 Microbitos G. Pruebas bioquímicas primarias: Tinción de GRAM, prueba de catalasa, prueba de oxidasa, prueba de O/F y motilidad. <http://microbitosblog.com/2011/09/27/pruebas-bioquimicas-primarias/>. Published 2015
- 51 Tille PM. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 14th ed. Elsevier; 2017
- 52 Cortes JA, Perdomo D, Morales R, et al. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad. 2015;63(04):565–581

- 53 Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58(02):91–102. Doi: 10.1016/j.jinf.2008.12.009
- 54 Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(12):653–660. Doi: 10.1038/nrurol.2010.190
- 55 Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* 2020. 50th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy, INC; 2020
- 56 Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, et al; Critically Ill Patients Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID); Hellenic Society of Chemotherapy (HSC) and Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA). Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(02):133–144. Doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.030
- 57 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al; Infectious Diseases Society of America European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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(05):e103–e120. Doi: 10.1093/cid/ciq257
- 58 Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chughtai B, Clemens JQ, Hickling D. American Urological Association (AUA) / Canadian Urological Association (CUA) / Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU) Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA / CUA / SUFU Guideline R. 2019;(April):1–36
- 59 Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric* 2019;22(03):242–249. Doi: 10.1080/13697137.2018.1551871
- 60 Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(02):243–259. Doi: 10.1016/S0891-5520(03)00006-0
- 61 Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al; NAUTICA Group. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(06):468–475. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.02.009
- 62 Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54(05): 1164–1175. Doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010
- 63 Beerepoot M, Geerlings SE. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. 2016. Doi: 10.3390/pathogens5020036
- 64 Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10 (August):561. Doi: 10.3389/fendo.2019.00561
- 65 Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S, et al; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21(10):1063–1068. Doi: 10.1097/gme.0000000000000329
- 66 Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (São Paulo)* 2012; 67(06):661–668. Doi: 10.6061/clinics/2012(06)18
- 67 Ashraf MS, Gaur S, Bushen OY, et al; Infection Advisory SubCommittee for AMDA—The Society of Post-Acute and Long-Term Care Medicine. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infections in Post-Acute and Long-Term Care Settings: A Consensus Statement From AMDA's Infection Advisory Subcommittee. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(01): 12–24.e2. Doi: 10.1016/j.jamda.2019.11.004
- 68 Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2018;15(12):750–776. Doi: 10.1038/s41585-018-0106-x
- 69 Valdevenito JP. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Infectología al día* 2008;25(04):268–276
- 70 Sotomayor De Zavaleta M, Ponce De León Garduño A, Guzmán Esquivel J, et al. Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes adultos, embarazadas y niños. 2015;75(02):1–46
- 71 Mensa J, Gatell J, García-Sánchez J, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana* 2018. Antares E, ed. Barcelona 2018
- 72 MacDougall C. Section VII: Chemotherapy of Infectious Diseases. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020