

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE FARMACIA**



**“ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS DE ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO A  
PACIENTES CON INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO (ITU) NO  
COMPLICADAS PARA LA PROPUESTA DE UN PROGRAMA EN  
OPTIMIZACIÓN INTEGRAL EN EL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE  
EL III CUATRIMESTRE 2022”.**

**DAYANA QUESADA SABORÍO**

**TUTORA: DRA. KRISTEL CAMPOS ARTAVIA**

**San José, 2022**

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia**

# I. RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITU's) no complicadas, son la presencia de bacterias patógenas en las vías urinarias, y ocurren en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación y cuyos síntomas están confinados a la uretra, vejiga y al riñón de manera leve a moderada. Constituyen el segundo lugar en frecuencia de las enfermedades infecciosas más prevalentes tanto a nivel comunitario como a nivel hospitalario, afectando principalmente a mujeres. Generalmente, el tratamiento se prescribe de manera empírica, esto se justifica debido a la demora de la disposición de los resultados microbiológicos. La profilaxis está basada en que tanto el espectro etiológico como la sensibilidad antibiótica son altamente predecibles. Sin embargo, cada vez es más frecuente la aparición de cepas resistentes a uno o varios de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la ITU no complicada.

El objetivo general de la presente investigación, es analizar los criterios de abordaje farmacoterapéutico a pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas para la propuesta de un programa en optimización integral en el Hospital Metropolitano, durante el III cuatrimestre 2022.

Este trabajo de investigación tiene un enfoque mixto cuyo tipo de estudio secuencial exploratoria y transversal. Como primera fase se realizó una revisión documental de carácter científico e información general con respecto a ITU's no complicadas. Se tomaron en cuenta artículos científicos principalmente en idioma inglés y español, para los cuales la herramienta fue el acceso digital a las bases de datos: Scielo, Latindex, Medlineplus, Dialnet, Pubmed, Redalyc, Google académico, entre otras, facilitadas por la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas y se analizaron los artículos de mayor relevancia. Además de otras fuentes primarias y secundarias, como libros, tesis, autores institucionales y sitios web reconocidos con valor científico. Se usaron descriptores como: “infección del tracto urinario no complicada”, “resistencias bacterias”, “tratamiento para infecciones del tracto urinario no

complicadas”, “programas de optimización antimicrobiana” entre otros. Como segunda fase, se tuvo acceso a los reportes de todos los resultados de laboratorio del Hospital Metropolitano realizados en el primer semestre del año 2022 (enero a junio), se seleccionaron datos de urocultivos realizados en este período, y se obtuvo una muestra de 72 pacientes con infección de tracto urinario no complicada. Por otra parte, la información contenida en el estudio se analizó y revisó de forma exhaustiva para así aportar veracidad y confiabilidad al documento.

De acuerdo con los resultados se obtuvo, mayor prevalencia de ITU no complicadas en el género femenino; *Escherichia Coli* fue el uropatógeno más frecuente; el antibiótico que mostró una elevada resistencia fue trimetoprima-sulfametoxazol, nitrofurantoína fue el fármaco con mayor prescripción por parte de los médicos del Hospital Metropolitano.

El presente estudio permitió conocer la etiología y las tasas de resistencia locales, además se evidenció que en algunos casos las prescripciones son inadecuadas, tanto en la elección antibiótica como en la duración del tratamiento, por ello se realizó una propuesta que pretende adecuar del tratamiento antibiótico en pro de mejorar su salud, aumentar la efectividad en los tratamientos, reducir resistencia a los antibióticos y efectos adversos en el tratamiento de infecciones no complicadas en el Hospital Metropolitano.

## II. AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, quiero darle las gracias infinitas a Dios, por inundarme de su gracia, su favor y llenarme de tantas bendiciones en mi vida, guiándome siempre en mi camino, por escuchar los anhelos de mi corazón y ayudarme a cumplir mi sueño.

Dentro de las bendiciones de mi vida, tengo a mi hermosa familia, mis padres Juan Bautista y Sandra; LOS AMO INFINITAMENTE. Gracias por todos los esfuerzos que sé que han hecho a lo largo de su vida por mí y mis hermanas, gracias por darme una excelente niñez, por enseñarme amar al prójimo y respetar a todas las personas por igual, gracias a ustedes dos, soy la mujer que se ha esforzado y ha sido valiente; gracias por la educación que me brindaron, por su amor, guías y consejos, gracias por tanto mamita y papito.

A Luis, por estar a mi lado durante tantos años, en la salud y en la enfermedad; en la riqueza y la pobreza; en las alegrías y tristezas, siendo mayores las primeras; gracias por ser ese hombre especial, por los consejos, por motivarme a creer que todo lo que me proponga con esfuerzo lo puedo lograr, por ser mi apoyo, por aguantar y calmar mis crisis en el desarrollo de este trabajo, por hacerme reír, por creer en mí, en mi sueños y ayudarme a cumplirlos, por nuestros sueños futuros.... TE AMO POLLITO!!!

A mis dos hermanas, Karen y Sofia, por esa especial hermandad que tenemos, por nuestro amor, por ser agradecidas con Dios y la vida, por ser buenas hijas, hermanas y grandes personas, por ser esforzadas y valientes, por nuestros sueños en común, por esos dos corazones tan buenos LAS AMO CHICHIS!

Quiero agradecer a EDICA LIMITADA, empresa constructora, no solamente de grandes obras del país, sino también de sueños, por brindarme la oportunidad de laborar en su empresa, por todo el apoyo brindado a lo largo de mi carrera. Gracias a todos los colaboradores y personas que conocí en esta empresa, en especial a Rolito, Vickyta, Edguitar, Don Antonio, Roycito, José Miguel, Don Marvin, Don Rudy, a mi viejito Konritad, Tray, Tommy, Jeanpi Syl y a las Danis.

Gracias a mis amigos, a Fernanda González, por haberme pateado el colchón, por estar tantos años a mí lado, por su ayuda en momentos difíciles de mi vida, por las risas y loqueras compartidas, y por otras tantas cosas que me ha brindado su amistad, te amo mamocha. Gracias a la vida por conocer a mi Karlis y Katico, por su sabiduría, apoyo y amistad; gracias a mis gatitos Char, Ari, Daya y Angie los amo montones.

A las amistades que me dejó la Universidad, en especial Cristina Vílchez, por ser esa excelente amiga, mujer y futura profesional, con la que he gastado como 100 años en llamadas, con quién he compartido desde inicio de la carrera y en este proceso, por sus consejos, apoyo y llamadas de atención, ¡te amo baborsh! Gracias también, a los motopapis Iván, Juanjo y Alex, por el apoyo brindado en este cuatrimestre, por ser excelentes estudiantes y futuros profesionales.

Un agradecimiento muy especial a Tatiana Hurtado, por escucharme, por guiarme, por el tiempo dedicado, porque muy probablemente sin sus consejos y colaboración, no lo hubiera logrado, gracias infinitas, Tati, eres una persona muy especial para mí, una gran profesional y amiga.

Gracias a los profesores de la Universidad, por transmitirme sus conocimientos, y por todas las enseñanzas.

Quiero agradecer a Stefany Mata, por su colaboración en el manejo de los datos y al Doctor Majluf, por autorizar este proyecto.

Finalmente, quiero agradecer a mi tutora, Kristel Campos, por tener confianza plena en mí; porque a pesar de sus responsabilidades, fue capaz de sacar tiempo para guiarme en el desarrollo de este proyecto; por ser parte importante en mi formación como profesional. Gracias por el trato cariñoso y amable, por sus consejos y escucharme.

**Dayana Quesada Saborío**

### **III. DEDICATORIA**

Quiero dedicarle este proyecto en primer lugar a Dios, a mis padres, Juan Bautista y Sandra, a Luis y a mis hermanas Karen y Sofia; mi sueño se cumplió y se los debo a ustedes.

**Dayana Quesada Saborío**

## IV. TABLA DE CONTENIDOS

I.	RESUMEN.....	I
II.	AGRADECIMIENTOS.....	III
III.	DEDICATORIA.....	V
V.	LISTA DE TABLAS.....	IX
VI.	LISTA DE FIGURAS .....	X
VII.	LISTA DE GRÁFICOS.....	XI
	CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN .....	1
1.1	Introducción.....	2
1.2	Planteamiento del Problema .....	4
1.3	Objetivos.....	7
1.3.1	Objetivos General .....	7
1.3.2	Objetivos Específicos .....	7
1.4	Justificación .....	8
1.5	Antecedentes.....	13
1.5.1	Antecedentes Históricos .....	13
1.5.2	Antecedentes Internacionales .....	17
1.5.3	Antecedentes Nacionales .....	21
	CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO .....	24
2.1	El hospital: concepto y funcionamiento .....	25
2.2	Hospital Metropolitano.....	27
2.3	Atención médica ambulatoria.....	27
2.4	Farmacia Hospitalaria.....	28
2.5	Regente Farmacéutico .....	28
2.6	Atención Farmacéutica .....	29
2.7	Farmacoterapia .....	29
2.8	Sistema urinario: anatomía y fisiología básica.....	31
2.8.1	Riñones.....	31
2.8.2	Uréteres .....	32
2.8.3	Vejiga .....	33
2.8.3	Uretra .....	33
2.9	Definición y clasificación de las infecciones el tracto urinario.....	34

2.9.1 Tipo de ITU según su localización .....	35
2.9.2 Tipo de ITU según su evolución .....	37
2.9.3 Tipo de ITU según su complicación .....	38
2.10 Epidemiología de las ITU no complicadas .....	40
2.11 Etiología de las ITU no complicadas .....	41
2.12 Fisiopatogenia de las ITU no complicadas .....	42
2.12.1 Factores de virulencia .....	44
2.12.2 Factores del hospedador .....	49
2.13 Manifestaciones clínicas de las ITU's no complicadas .....	51
2.13.1 Cistitis no complicadas .....	52
2.13.2 Pielonefritis no complicada .....	53
2.13.3 ITU's no complicadas en pediatría .....	53
2.14 Diagnóstico de las ITU's no complicadas .....	55
2.14.1 Examen general de orina .....	55
2.14.2 Urocultivo, métodos de identificación y antibiograma .....	58
2.15 Tratamiento de las ITU's no complicadas .....	65
2.15.1. Betalactámicos .....	65
2.15.1.1 Aminopenicilinas .....	68
2.15.2 Fluoroquinonas .....	70
2.15.3 Fosfomicina .....	72
2.15.4 Nitrofurantoína .....	74
2.15.5 Cotrimoxazol .....	75
2.15.6 Aminoglucósidos .....	76
2.15.7 Tratamiento en la cistitis .....	77
2.15.8 Tratamiento en pielonefritis no complicadas .....	81
2.15.9 Tratamiento en ITU'S no complicadas en pediatría .....	81
2.16 Uso inadecuado de medicamentos en ITU'S no complicadas y su relación con los PROA .....	82
CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO .....	86
3.1 Enfoque .....	87
3.2 Tipo de estudio .....	88
3.3 Fuentes de Información .....	89
3.4 Población y muestra .....	90

3.5. Criterios de búsqueda de la información .....	91
3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	92
3.7. Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	94
3.8. Variables de la Investigación.....	96
3.9. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos.....	97
3.10. Descripción de instrumentos y técnicas.....	100
CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	101
4.1 Primer objetivo específico: Identificar los microorganismos bacterianos más frecuentes que causan infecciones del tracto urinario no complicadas, en pacientes del Hospital Metropolitano. ....	102
4.2. Segundo objetivo específico: Determinar los porcentajes de resistencia bacteriana de las muestras de urocultivos procesados. ....	110
4.3. Tercer objetivo específico: Señalar los principales tratamientos farmacoterapéuticos prescritos a pacientes con infecciones urinarias no complicadas en el Hospital Metropolitano. ....	118
4.4 Cuarto objetivo específico: Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.....	126
CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	132
5.1 Conclusiones.....	133
5.2 Recomendaciones .....	135
CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	137
CAPÍTULO VII-ANEXOS .....	169
Anexo 1. Clasificación de las fuentes bibliográficas consultadas según nivel de evidencia. 170	
Anexo 2. Propuesta de programa de optimización antibiótica. ....	188
Anexo 3. Reporte de incidencias y recomendaciones. ....	206

## V. LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Funciones de un hospital moderno.....	26
Tabla 2. Clasificación de las ITU.....	39
Tabla 3. Factores de virulencia utilizados por los principales uropatógenos.....	48
Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la ITU en niños.....	55
Tabla 5. Criterios de búsqueda utilizados según objetivo.....	92
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de muestra y artículos científicos. .....	93
Tabla 7. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.....	95
Tabla 8. Cuadro de operacionalización de variables.....	96
Tabla 9. Lista de pacientes ambulatorios del Hospital Metropolitano, de enero a junio de 2022, con resultado positivo por ITU no complicadas.....	103
Tabla 10. Resistencia bacteriana a los principales antibióticos utilizados para el tratamiento de ITU no complicadas.....	113
Tabla 11. Antibióticos prescritos para ITU's no complicadas en el Hospital Metropolitano .....	119
Tabla 12. Antibioticoterapia utilizada en ITU's no complicadas en el Hospital Metropolitano de enero a junio 2022. ....	121

## VI. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del sistema urinario masculino y femenino.....	34
Figura 2. Principales factores de virulencia de UPEC, relacionados con adhesión e invasión, a la adquisición de hierro y secreción de toxinas. ....	45
Figura 3. Método de difusión con disco de Kirby- Bauer .....	63
Figura 4. Ejemplo de resultados de un antibiograma .....	64
Figura 5. Clasificación estructural de los Betalactámicos.....	66
Figura 6. Mecanismo de acción de los betalactámicos .....	67
Figura 7. Mecanismo de acción de la fosfomicina .....	73
Figura 8. Urocultivo positivo con Antibiograma realizado.....	111
Figura 9. Índice de contenido de la propuesta.....	128
Figura 10. Definiciones y conceptos importantes incluidas en la propuesta.....	129
Figura 11. Árbol de decisión incluido en la propuesta.....	130
Figura 11. Tratamiento de ITU's no complicadas incluida en la propuesta.....	131

## VII. LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Datos obtenidos de urocultivos luego de la aplicación de filtros.....	99
Gráfico 2. Pacientes con ITU's no complicadas, según género (n=72). .....	105
Gráfico 3. Pacientes con ITU no complicada según rango de edad (n=72). .....	107
Gráfico 4. Distribución de microorganismos aislados, en urocultivos positivos de pacientes con ITU's no complicadas (n=72).....	108
Gráfico 5. Porcentaje de susceptibilidades antibióticas de <i>Escherichia Coli</i> .....	114

## **CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU's) no complicadas, son la presencia de bacterias patógenas en las vías urinarias, y ocurren en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación y cuyos síntomas están confinados a la uretra, vejiga y al riñón de manera leve a moderada. Estas infecciones son muy frecuentes en mujeres jóvenes con una vida sexual activa, también en niños, y son menos frecuentes en los hombres<sup>1-2</sup>.

Figura entre las enfermedades infecciosas más prevalentes tanto a nivel comunitario como a nivel hospitalario. Generalmente, estas no son infecciones graves, pero sí condicionan un uso frecuente y muchas veces innecesario de antibióticos, con el riesgo de selección de mecanismos de resistencia, además de los posibles efectos secundarios de un tratamiento que en ocasiones puede ser evitable<sup>1</sup>.

El uso excesivo y erróneo de antibióticos durante décadas, ha acelerado la aparición y propagación de bacterias resistentes. El acceso a estos medicamentos sigue siendo difícil en muchas partes del mundo; por si eso fuera poco, no se están desarrollando nuevos antibióticos para combatir las bacterias resistentes por elevados costos de investigación y producción de la industria farmacéutica. Como consecuencia, los antibióticos actuales deben gestionarse razonablemente y utilizarse con mayor responsabilidad para prolongar su vida útil y ponerlos al alcance de los pacientes que de verdad los necesitan<sup>3-4</sup>.

Asimismo, una inapropiada elección, dosificación o duración del tratamiento, se ha identificado como una de las principales causas asociadas a la selección y expansión de cepas multirresistentes<sup>5</sup>. Adyacente a ello, es conocido que entre el 20% al 50% de las prescripciones de antibióticos podrían ser innecesarias o inadecuadas<sup>6</sup>. Tal es el caso, en el manejo de las infecciones en el tracto urinario, por lo que se hace necesario, por tanto, la implementación de estrategias destinadas a optimizar el uso e indicación de los antibióticos.

Asociado a un mal diagnóstico o a una mala elección de tratamiento, se puede favorecer a la aparición de ITU's complicadas y/o recurrentes; y esta influyen tanto en aspectos personales como sociales. La carga social engloba la carga clínica y económica de la enfermedad, y la carga personal incluye los efectos sociales y psicológicos que tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes<sup>7</sup>.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)<sup>8</sup>, considera que la optimización del uso de los antibióticos es fundamental para tratar eficazmente las infecciones, proteger a los pacientes de daños causados por el uso innecesario de antibióticos, y combatir la creciente resistencia asociada a los mismos. Además, se destaca que nombrar a un farmacéutico, idealmente como como colíder del programa de administración, para que dirija los esfuerzos de implementación para mejorar uso de los antibióticos.

En línea con lo anterior, es de vital importancia el papel del farmacéutico en el análisis de la toma de decisiones, en lo que respecta al abordaje de la prescripción de antibióticos para el manejo y tratamiento en pacientes que hayan presentado ITU's no complicadas en el Hospital Metropolitano. En efecto, el farmacéutico es el profesional a cargo de los medicamentos, por tanto, su participación de forma activa, integrada a profesionales de la salud del Hospital Metropolitano, puede contribuir positivamente con la optimización del uso de antibióticos y con la calidad de vida de los pacientes.

A su vez, en Costa Rica los programas de optimización de antibióticos son escasos, y directamente relacionados con ITU'S no complicadas, aún son menores en proporción, por lo tanto la actual investigación pretende analizar la farmacoterapia antibiótica utilizada en los pacientes que hayan presentado ITU no complicadas en el Hospital Metropolitano en el período que abarca de enero a junio del 2022, y cuya intención es realizar una propuesta de optimización integral del uso de antibióticos para esta patología en dicho hospital, acorde a los protocolos internos de la institución y los datos obtenidos en dicha investigación.

## 1.2 Planteamiento del Problema

La infección de vías urinarias bajas y altas no complicadas representa uno de los motivos más frecuentes de atención en servicios de urgencias hospitalarios que conlleva a la prescripción antibiótica, ocupando el segundo lugar, como la causa de infección más habitual en los humanos, y es solo superada por las infecciones del tracto respiratorio<sup>1,9</sup>. Por lo tanto, las ITU'S constituyen un importante problema de salud que afecta a millones de personas cada año. A nivel global, se estimó que la prevalencia de las infecciones urinarias es de 150 millones de personas por año, y sólo en Estados Unidos representa una prevalencia ambulatoria de 7 millones de consultas solicitadas cada año<sup>9-11</sup>.

Este tipo de infecciones afecta principalmente a mujeres jóvenes, entre edades de 14-24 años, aumentando el riesgo con la edad; aproximadamente entre el 50% y el 60% de las mujeres adultas tendrán al menos una ITU en su vida, la mayoría de esas ITU serán no complicadas, sin embargo, también pueden ocurrir en varones fundamentalmente en la población pediátrica y muy ocasionalmente en adolescentes y adultos, aumentando también el riesgo, de adquirir una ITU con la edad<sup>7,9-11</sup>.

De igual modo, las ITU's representan un problema a nivel económico. El impacto financiero relacionado con las visitas a la consulta del médico, las pruebas de laboratorio y la prescripción de medicamentos es significativo. Aunque la mayoría de las ITU's no complicadas responden rápidamente a los antibióticos, pueden producirse complicaciones, como infecciones recurrentes, enfermedad prolongada por infección grave con sepsis e incluso la muerte<sup>12</sup>.

Para el tratamiento de las ITU'S, se designan diversos tipos de antibióticos como betalactámicos, nitrofurantoína, inhibidores de la síntesis de ácido fólico, como el Trimetoprima, sulfametoxazol como monoterapia o en combinación, fluoroquinolonas, fosfomicina, entre otros<sup>1-2,12-14</sup>. Estos fármacos han salvado millones de vidas y revolucionaron la medicina, sin embargo, el abuso de estos amenaza dichos logros y plantea graves riesgos para la salud humana. Además, es un problema que evoluciona rápidamente

en todo el mundo. La pérdida progresiva de opciones de antibióticos no sólo supone un reto para los hospitales de cuidados agudos de alta complejidad, sino que también afecta a diario a la comunidad <sup>3-4, 15-16</sup>.

Como consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos, se favorece al aumento de mecanismos de resistencias bacterianas, y por ende resistencia a los antibióticos. La resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural que se desencadena al interaccionar las bacterias para adaptarse a los cambios de condiciones de su entorno. La mayoría de los antibióticos son moléculas de origen natural por lo que existen organismos que ya habían adquirido mecanismos de resistencia intrínsecas. El problema surge cuando una población que en su mayoría era originalmente sensible, adquiere resistencia como consecuencia de la presión selectiva que se ejerce, fundamentalmente, debido a una mala elección o a la sobreutilización de antibióticos<sup>17</sup>.

Las ITU'S no complicadas no son la excepción, en los últimos años, se han producido cambios en los patrones de sensibilidad de los principales patógenos urinarios, con un incremento progresivo de las resistencias antibióticas, lo que ha condicionado cambios en el tratamiento de estas infecciones<sup>1, 7, 10</sup>. Sumado a lo anterior, este tipo de infección incluye múltiples cuadros clínicos, el cual depende de la localización de la infección y etiología, pudiendo manifestarse con clínica de cistitis aguda no complicada o de pielonefritis no complicada.

Es muy importante valorar el entorno en el que suceda la infección y del tipo de paciente afectado. Debido a ello, en ocasiones se le dificulta o es un reto para el médico un correcto diagnóstico y por consiguiente un tratamiento adecuado, según el tipo de infección y paciente<sup>14</sup>.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM), no tiene solamente implicaciones a la salud, si no también impacto a nivel económico. El economista británico Jim O'Neill, en el 2016, realizó un informe, donde indicó, que en caso de no tomar medidas habrá un descenso del 2-3,5% del Producto Interior Bruto con un coste de 100 trillones de dólares americanos<sup>18</sup>.

Adicionalmente, la elección de un antibiótico no puede basarse solamente en guías extranjeras, y la terapia empírica deberá adecuarse a la realidad de nuestro medio. Los patrones locales de susceptibilidad son los que deben marcar las pautas de tratamiento empírico en lugar de guías internacionales que se siguen de manera inespecífica<sup>19</sup>. Conocer los factores de riesgo individuales y específicos de la población asociados a las ITU's no complicadas puede ayudar a los médicos a adaptar las estrategias profilácticas. Además, la elección deberá regirse no sólo por aspectos microbiológicos, sino también, por la presentación clínica y los efectos secundarios sobre el paciente.

Por lo tanto, es válido cuestionarse ¿Cuáles son los criterios de abordaje farmacoterapéutico implementados en pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU's) no complicadas y la importancia de una propuesta de programa para la optimización integral de tratamientos para los pacientes del Hospital Metropolitano?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivos General**

Analizar los criterios de abordaje farmacoterapéutico a pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas para la propuesta de un programa en optimización integral en el Hospital Metropolitano, durante el III cuatrimestre 2022.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar los microorganismos bacterianos más frecuentes que causan infecciones del tracto urinario no complicadas, en pacientes del Hospital Metropolitano.
2. Determinar los porcentajes de resistencia bacteriana de las muestras de urocultivos procesados.
3. Señalar los principales tratamientos farmacoterapéuticos prescritos a pacientes con infecciones urinarias no complicadas en el Hospital Metropolitano.
4. Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.

## 1.4 Justificación

Esta investigación surge debido a que una de las funciones principales del farmacéutico es la vigilancia del uso correcto de fármacos. El desarrollo de una propuesta de optimización integral, funcionará como una guía que facilite a los profesionales de salud del hospital, donde se incluya también la participación activa del farmacéutico en la toma de decisiones, en lo que respecta al uso indicado de antibióticos, con el fin de brindar un correcto abordaje a los pacientes que manifiesten ITU'S no complicadas en pro de mejorar su salud, aumentar la efectividad en los tratamientos, reducir resistencia a los antibióticos y efectos adversos.

En la mayoría de las ocasiones el tratamiento de las ITU'S no complicadas se realiza de manera empírica, cuando se obtiene el diagnóstico teniendo como objetivo principal, disminuir síntomas clínicos y evitar complicaciones en el servicio de urgencias. Esto se justifica debido a la demora de la disposición de los resultados microbiológicos. La profilaxis está basada en que tanto el espectro etiológico como la sensibilidad antibiótica son altamente predecibles.<sup>10,12-14</sup> Sin embargo, cada vez es más frecuente la aparición de cepas resistentes a uno o varios de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la ITU no complicada<sup>9-14, 19-21</sup>. Por ello, se hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local y la monitorización de las resistencias.

Con el transcurso del tiempo, y en múltiples ocasiones, en diferentes ámbitos geográficos, se ha comprobado que la utilización de antibióticos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos. De acuerdo con los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH, las razones que influyen en esta cifra tan significativa son:

1. Presencia de microorganismos resistentes y su variabilidad entre hospitales e incluso dentro de las diferentes áreas de un mismo hospital hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local.

2. Selección óptima del antibiótico y su posología en los diferentes síndromes infecciosos requieren también una formación específica y actualizada.
3. Actitud individual del clínico hacia el uso de estos fármacos frecuentemente se basa en una sensación de seguridad que condiciona una excesiva y evitable presión antibiótica, traducida en prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes o desproporcionados.
4. Finalmente existen barreras en las propias instituciones sanitarias que dificultan la utilización óptima de los antibióticos en los hospitales, como las limitaciones prácticas para un rápido y correcto procesamiento de las muestras microbiológicas o los retrasos entre la prescripción y la administración de los antimicrobianos<sup>22</sup>.

Debido a lo anterior, múltiples instituciones científicas, sanitarias y políticas en todo el mundo, ha considerada que la resistencia a los antimicrobianos es actualmente, uno de los principales problemas de salud pública, lo que ha motivado el diseño e implantación de estrategias dirigidas a paliar el problema. La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>23</sup>, en mayo de 2015, aprobó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, incluida la resistencia a los antibióticos. Su finalidad es asegurar que se pueda seguir previniendo y tratando enfermedades infecciosas por medio de fármacos eficaces y seguros.

El plan se estructuró en torno a 5 objetivos estratégicos:

1. Mejorar la sensibilización y los conocimientos en materia de resistencia a los antimicrobianos.
2. Reforzar la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de las infecciones.
4. Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos.
5. Hay que asegurar que se realicen inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos<sup>23</sup>.

En línea con el documento anterior, los líderes mundiales presentes en la Asamblea General de las Naciones Unidas, se comprometieron a abordar la resistencia a los

antimicrobianos. Esto representó la cuarta vez en la historia, que se había votado una resolución relacionada con un problema sanitario, las ocasiones anteriores fueron: el VIH, las enfermedades no transmisibles y el Ébola<sup>24</sup>. Por otro lado, en Europa, en junio de 2017, la Unión Europea (UE), publicó el llamado “Plan de acción europeo una sola salud contra la resistencia a los antimicrobianos”<sup>25</sup>; en dicho programa, se reconoce que la salud humana y la sanidad animal están interconectadas, bajo el término una “sola salud” desde la perspectiva de nuevos microorganismos resistentes.

Según el informe Global de seguimiento sobre resistencia antimicrobiana publicado por la OMS en 2018, 93 de los 194 países miembros de la OMS tenían a esa fecha un plan nacional sobre las resistencias de antimicrobianos. A pesar de que el número de países con un plan nacional va incrementándose progresivamente, las acciones resultantes aún no han generado el impacto necesario para garantizar que los antibióticos sigan estando disponibles en el futuro<sup>15</sup>.

Junto con estas iniciativas, en años anteriores, específicamente en 1996 los estadounidenses John E. McGowan Jr y Dale N. Gerding, utilizaron por primera vez el término el término “Antimicrobial Stewardship”, traducido al español como: Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). Posteriormente ambos incluyeron este término en las guías de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para la prevención de la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales<sup>26</sup>. A partir de ese momento, las experiencias PROA se van incrementando, siendo este crecimiento exponencial en la última década.

En España, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Medicina Preventiva publicaron en 2011 el primer documento de consenso sobre PROA hospitalario<sup>22</sup>. Posteriormente en el 2017, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) complementó su documento marco publicando uno específico sobre

la implementación de los PROA tanto en la atención hospitalaria como en la atención primaria<sup>27</sup>.

Pese a tener una vocación amplia, los PROA han tenido su mayor desarrollo en el ámbito hospitalario. En el año 2019, se publicó un documento conocido como “The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs”, en el cual se menciona que para el 2018, imadamente un 85% de los hospitales de cuidado agudo de Estados Unidos ya contaban con un PROA establecido<sup>8</sup>.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (en inglés, Centers for Disease Control and Prevention, o por sus siglas, CDC)<sup>8</sup> resumieron los cuatro elementos centrales para evaluar y mejorar la prescripción de antibióticos en entornos ambulatorios:

- 1) Compromiso.
- 2) Acciones de mejora de la prescripción.
- 3) Feedback y seguimiento en el uso de antimicrobianos.
- 4) Educación y experiencia.

En Latinoamérica, el desarrollo PROA se encuentra en un estado de reciente implementación o en etapas de planeación. A pesar de ello, una encuesta realizada por la Organización Panamericana de la Salud, en el 2012 se identificaron esfuerzos en algunos centros de salud de la región, donde se documentó que países como Colombia, Brasil y Chile, ya realizaban actividades de PROA, sin embargo, en la actualidad no se conoce con certeza el porcentaje de hospitales por país de nuestra región con PROAs establecidos<sup>28</sup>.

En Costa Rica, siguiendo las recomendaciones la guía de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud, el Ministerio de Salud conformó la Comisión Nacional para la Vigilancia, Seguimiento y Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos, la cual está conformada por profesionales de múltiples ramas de la salud. En el 2018 esta comisión

realizó la publicación del Plan Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, el cual incluye dentro de sus objetivos el fortalecimiento y ampliación de los PROAs en nuestro país<sup>29</sup>.

Los PROAs no sólo se enfocan en evitar la aparición y la disminución de resistencias bacterianas, sino también tienen como objetivos: ayudar al médico prescriptor en la toma de decisiones sobre la utilización de antimicrobianos, mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces<sup>8,28,30</sup>. Como se mencionó, las infecciones del tracto urinario, representan el segundo lugar en motivos de consulta en los servicios de urgencias y los antibióticos uno de los grupos farmacológicos prescritos con mayor frecuencia y, aunque habitualmente seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves<sup>1,9</sup>.

Por último y no menos importante, la optimización de antibióticos para el tratamiento de ITU'S no complicadas en el Hospital Metropolitano, puede representar una reducción de gasto económico. Erróneamente, se ha considerado que la atención hospitalaria de las infecciones del tracto urinario tiene un bajo costo, pero su alta frecuencia y el aumento de la prevalencia de bacterias resistentes a los betalactámicos, han acrecentado su impacto financiero en el sector salud. En los Estados Unidos, se ha estimado que los costos médicos anuales (atención ambulatoria, medicamentos y gastos de hospitalización) de estas infecciones pueden llegar a ser de USD\$ 474 millones, otros costos no médicos (transporte, días de enfermedad y morbilidad), hasta de USD\$ 185 millones, y los costos indirectos (pérdida de producción laboral), de USD\$ 936 millones<sup>31</sup>.

En nuestro país existen pocos trabajos acerca del análisis de la prescripción antibiótica, patrones de resistencia locales en la ITU no complicadas en los Servicios de Urgencias, y específicamente, no existe ningún estudio relacionado con el tema propuesto de esta investigación en el Hospital Metropolitano, por lo que esta investigación pretende aportar en este ámbito.

## 1.5 Antecedentes

En esta sección, se presenta todos aquellos trabajos de investigación que preceden a la actual investigación, ligados con los objetivos del estudio y con el problema actual. Los antecedentes, tienen como finalidad, dar a conocer los puntos de vista de diferentes autores, sus metodologías, resultados y conclusiones, estos trabajos de investigación realizados, están relacionados con el objeto de estudio presente en la investigación.

### 1.5.1 Antecedentes Históricos

Primeramente, un ensayo realizado en Washington en 1987, por Stamm et al.<sup>32</sup> titulado “Infección renal aguda en mujeres: tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol o ampicilina durante dos o seis semanas” comparó la eficacia de la administración oral ampicilina con la de trimetoprim sulfametoxazol administrada durante 2 o 6 semanas, para el manejo de pacientes ambulatorios con infección renal aguda. La población de estudio inicial fue de 98 mujeres con síntomas sugestivos de infección aguda del tracto urinario, sin embargo 38 fueron excluidas de los análisis de eficacia por no cumplir con todos los criterios de inclusión y un total de 60 pacientes evaluadas, cumplieron todos los criterios de entrada.

De la investigación previamente mencionada, los pacientes tuvieron resultados positivos en una prueba de bacterias: *E. coli* causaba 54 de las infecciones; *Staphylococcus saprofitos* causó tres casos, *Klebsiella sp* dos y *Proteus* un caso. A los 7 días de tratamiento todas las mujeres mostraron una mejoría clínica, sin embargo, hubo mayor recurrencia de infección en las mujeres que recibieron ampicilina durante el período de seguimiento de 6 semanas. Trimetoprim-sulfametoxazol mostró mayor eficacia y tasa de curación tras 2 y 6 semanas de tratamiento en comparación con ampicilina y este régimen resultó ser más eficaz que las terapias de 10 días con amoxicilina<sup>32</sup>. Este estudio se ve relacionado con la investigación en curso debido a que demuestra el uso de antibióticos y la incidencia de patógenos en este período de tiempo.

Seguidamente, en un estudio realizado en 1988 por los autores Fihn et al.<sup>33</sup>, cuyo título fue “Trimetoprima-sulfametoxazol para la disuria aguda en mujeres: una dosis única o un curso de 10 días. Un ensayo doble ciego y aleatorizado”, tuvo como objetivo comparar regímenes de tratamiento de dosis única y de 10 días de trimetoprim-sulfametoxazol en mujeres con disuria aguda, urgencia o frecuencia urinaria.

La metodología aplicada en el estudio anterior, fue diseñada por medio de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en un centro de salud para estudiantes de una universidad importante. La muestra seleccionada, fueron 255 mujeres jóvenes, incluidas 216 con una infección del tracto urinario documentada bacteriológicamente. Se administraron como tratamientos una dosis única (trimetoprima, 320 mg y sulfametoxazol, 1600 mg) administrado a 115 mujeres y tratamiento de 10 días (trimetoprima, 160 mg y sulfametoxazol, 800 mg, dos veces al día) administrado a 125 mujeres. A las mujeres con antecedentes de alergia a las sulfamidas se les administró trimetoprima sola: 10 recibieron un tratamiento de dosis única (200 mg) y 5 recibieron un tratamiento de 10 días (100 mg, dos veces al día)<sup>33</sup>.

Como resultados y conclusiones los autores previamente mencionados, indican que comparación con el tratamiento de 10 días, el tratamiento de dosis única erradicó con una menor eficacia *Escherichia coli* de la flora vaginal y dio lugar con más frecuencia a recidivas tempranas de la misma cepa. Además, que se produjeron efectos adversos significativos en el 12% de las mujeres que recibieron el tratamiento de dosis única en comparación con el 25% de las mujeres que recibieron el tratamiento de 10 días. Concluyen que el tratamiento de 10 días produce una tasa de curación superior a las 2 semanas del inicio del tratamiento, pero a las 6 semanas la ventaja del tratamiento más largo ya no existe<sup>32</sup>. Su relación con la investigación en curso es relevante debido a que expone de forma específica los antibióticos comúnmente utilizados en ITU's no complicadas, además se evidencia el patógeno más frecuente.

Después, otra investigación realizada por Bacheller y Bernstein<sup>34</sup>, llevada a cabo en el año 1997, describen en su artículo “Infecciones del Tracto Urinario”, como organismos

responsables de dicha patología a *Escherichia coli* en el 80% de los casos, bacilos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus sp*, como los más representativos. Estos autores indican que hay ciertos factores de riesgo asociados con el desarrollo de infecciones urinarias. Entre los factores citados se incluyen: la edad, el género; ya que las mujeres tienen 30 veces más probabilidades que los hombres de desarrollar ITU. En hombres se asocian a la homosexualidad, falta de circuncisión, infecciones asociadas a enfermedades de la próstata y cateterismos. Mencionan que ITU es un término general, y que el manejo efectivo depende del uso de una clasificación más detallada y su diagnóstico requiere el aislamiento de cultivos de orina<sup>34</sup>. Este artículo refleja los uropatógenos más frecuentes en ITU's no complicadas, que permite orientar la respuesta a uno de los objetivos específicos de la investigación presente.

Por su parte, en el mismo año que la investigación anterior, en 1997, Hooton y Stamm<sup>35</sup>, en una evaluación del diagnóstico y tratamiento de la ITU's no complicadas, indican que estas representan un problema común de consulta médica en mujeres jóvenes, el cual genera costos considerables de atención y morbilidad. La mayoría de estas infecciones son causadas por *E. coli* y la resistencia a antimicrobianos orales comúnmente utilizados, ha ido en aumento. La revisión sugiere que los regímenes de 3 días de tratamiento son más efectivos que los de dosis única, así como los regímenes con trimetoprim-sulfametoxazol por encima de los betalactámicos. Las mejores opciones para utilizar de manera empírica podrían ser: nitrofurantoína (en un régimen de 7 días), una fluoroquinolona o una cefalosporina oral de tercera generación. Este estudio se relaciona con la investigación en curso porque permite conocer la problemática de las ITU's no complicadas en pacientes femeninas y al mismo tiempo confirmar con investigaciones anteriores la prevalencia de *E. coli* como microorganismo frecuente.

Por otro lado, los estudios de laboratorio de orina se convierten en herramientas esenciales en la evaluación de pacientes con síntomas sugestivos de una ITU, así lo describe Pappas<sup>36</sup> en su artículo "Laboratorio en el Diagnóstico y Manejo de infecciones del tracto urinario" llevado a cabo en 1991. Este describe las pruebas de laboratorio importantes para la evaluación de pacientes con infecciones urinarias, incluyendo la evaluación de rutina de

piuria y bacteriuria, ensayos rápidos de piuria y bacteriuria y urocultivos cuantitativos, y así como la utilidad de estos estudios en el diagnóstico y manejo de las ITU. El análisis de orina estándar debe incluir una descripción del color, medición de la gravedad específica y el pH, y una determinación de la concentración de glucosa, proteínas, cetonas, sangre y bilirrubina.

Además, indica que la detección de piuria está presente en casi todas las ITU sintomáticas y se puede medir por medio de la tasa de excreción urinaria de leucocitos, la bacteriuria define la mayoría de ITU ya que muestra un número significativo de bacterias patógenas en la orina. Esto son los dos indicadores más importantes de las infecciones urinarias y se determinan con mayor precisión mediante técnicas estándar. Otras pruebas como el examen microscópico de bacteriuria y la prueba de nitrito, son económicas y se pueden realizar e interpretar rápidamente<sup>36</sup>.

Siguiendo con la misma investigación, el autor concluye que el urocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de ITU y la capacidad de localizar la fuente de bacteriuria en la parte superior o inferior tracto urinario puede ser importante en la evaluación y manejo de pacientes con ITU. Lo que se busca con estas pruebas de diagnóstico es aumentar la eficiencia y disminuir el costo en el diagnóstico de ITU así como una mejor atención al paciente por lo tanto el laboratorio es fundamental en el diagnóstico y manejo de las ITU<sup>36</sup>. El aporte de este estudio a la investigación en curso es relevante debido a que denota la importancia de los urocultivos en la prescripción médica de ITU's no complicadas.

Como último antecedente histórico, la publicación realizada en 1999 por Warren et al.<sup>37</sup>, forma parte de la serie de guías prácticas para el tratamiento antimicrobiano de la cistitis bacteriana aguda no complicada y la pielonefritis aguda en mujeres; encargadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA). EL objetivo de esta investigación fue la elaboración de una guía práctica, que proporcionara asistencia a los médicos en el diagnóstico y tratamiento de dos tipos específicos de infecciones de tracto urinario (ITU): cistitis bacteriana sintomática, aguda y sin complicaciones y pielonefritis aguda en mujeres.

Ahora bien, los autores realizaron una revisión sistemática donde se incluían estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, el grupo objetivo fueron las mujeres inmunocompetentes y se evaluó el uso de una dosis única de Fosfomicina-Trometamol (FMT) frente a regímenes antimicrobianos alternativos en el tratamiento de las ITU no complicadas. Se realizaron dos revisiones y análisis separados, uno para cistitis y uno para pielonefritis<sup>37</sup>.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura, la conclusión de este metaanálisis fue que no se mostraron diferencias entre el uso de fosfomicina en dosis única frente a regímenes antibióticos alternativos para el tratamiento de las ITU no complicadas, como lo fueron trimetoprima, fluoroquinolonas, nitrofurantoína y las betalactámicos<sup>37</sup>. La relevancia con la investigación en curso se debe a que denotan la importancia del uso de guías prácticas para el manejo de antimicrobianos.

### **1.5.2 Antecedentes Internacionales**

Mientras, la guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada, financiada por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia desarrollada por Cortés et al.<sup>38</sup>, tuvo como objetivo adaptar guías de alta calidad metodológica para el tratamiento de las infecciones urinarias, la población diana fueron las mujeres con cistitis o pielonefritis no complicada y los usuarios diana fueron todos los profesionales de la salud que hacían diagnóstico o tratamiento de ITU no complicadas.

Después, como parte de la metodología del estudio mencionado previamente, se estableció un equipo desarrollador de la guía (EDG), con formación en medicina interna, infectología, urología y microbiología; contó con la participación de otros miembros de la comunidad académica, miembros representantes de la Asociación Colombiana de Infectología, la Asociación Colombiana de Medicina Interna y prestadores de servicios de salud<sup>38</sup>.

Continuando con la guía anterior, en cistitis no complicada recomiendan la nitrofurantoína como el antibiótico de elección, con una duración que varía entre 3-7 días. Como alternativa fosfomicina 3g vía oral dosis única. tras alternativas de tratamiento son amoxicilina-clavulanato 1g cada 12 horas por 7 días o cefalexina 1g vía oral cada 12 horas por 7 días. Por otro lado, no hay recomendación a favor o en contra del uso empírico de trimetoprim-sulfametoxazol en este escenario<sup>38</sup>. El precedente que marca en el estudio que se está llevando a cabo se debe a que permite conocer los métodos para adaptar las guías de alta calidad a las realizadas a nivel hospitalario.

En cuanto al estudio del tipo observacional realizado por Jeon et al.<sup>39</sup>, se llevó a cabo con pacientes mujeres de 15 años o más que visitaron por primera vez la clínica de emergencia en el Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl desde el 1 de marzo de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2008, cuyo objetivo fue estudiar el uso empírico de ciprofloxacina para el tratamiento agudo no complicado Pielonefritis Causada por *E coli*. El tratamiento fue una dosis inicial de 400 mg de ciprofloxacina intravenosa seguida de ciprofloxacina oral, 500 mg dos veces al día. Se realizó seguimiento clínico y microbiológico y se determinó la curación clínica como la ausencia de todos signos y síntomas de enfermedad.

Los resultados del estudio recién mencionado fueron los que se describen a continuación: de los 337 pacientes con APN sin complicaciones, 255 se inscribieron y Se excluyeron 82. Todas las pacientes reclutadas fueron seguidas durante 4 a 7 días después el inicio de la terapia. Al finalizar el estudio los hallazgos demostraron que las fluoroquinolonas pueden ser una opción adecuada para el tratamiento empírico inicial de la pielonefritis aguda no complicada sin resultados adversos graves si se adapta adecuadamente sobre la base de los datos de susceptibilidad, incluso en áreas donde la tasa de resistencia a las fluoroquinolonas de los uropatógenos, en particular *E. coli*, supera el 10 %<sup>39</sup>. Su relación con el estudio en curso se debe a que permite conocer el microorganismo más frecuente a nivel hospitalario lo que permite sentar una base en el desarrollo de esta investigación.

Otro punto es el expresado en un estudio realizado por Hooton et al.<sup>41</sup>, en el Hall Health Primary Care Center, Seattle y en la Unidad de Investigación Clínica de la Universidad de Miami, del cultivo de orina de mujeres premenopáusicas con cistitis aguda, de 18 a 49 años de edad, donde se analizaron las especies microbianas y los recuentos de colonias en los especímenes emparejados, se mostraron con precisión evidencia de *E. coli* en la vejiga, pero no de enterococos o estreptococos del grupo B, estos rara vez causan cistitis aguda. El estudio proporciona información adicional para interpretar los cultivos de orina, ya que una interpretación errónea de dichos cultivos puede resultar en el tratamiento insuficiente de infecciones, ya que generalmente estos cultivos no están indicados como parte del tratamiento. Este estudio permite reconocer las especies microbianas existentes cistitis agudas en pacientes adultas jóvenes por lo que se relaciona con el primer objetivo de la investigación en curso.

Por lo que se refiere al estudio realizado en Navarra, por Aguinaga et al.<sup>42</sup>, del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016 en el que se incluyeron los microorganismos aislados con recuento significativo en muestras de orina de pacientes con ITU, determinó que *E. coli* fue el microorganismo más aislado tanto en el conjunto de la población con un 60,8% de las muestras seguido de *Enterococcus faecalis* con 11.1%, *Klebsiella pneumoniae* con 6.8%, *Proteus mirabilis* 4.5 %, entre otras bacterias que se encontraron en menor proporción.

El estudio mencionado, buscaba establecer pautas de tratamiento empírico adaptadas al medio ya que se contaba con la etiología actual de las ITU así como los perfiles de sensibilidad de los microorganismos en Navarra. Luego del análisis de los datos se obtuvo que la sensibilidad fue: nitrofurantoína 97,4%, fosfomicina 96,5%, amoxicilina con ácido clavulánico 83,8%, trimetoprim-sulfametoxazol 68,3%, quinolonas 63,4% y amoxicilina 41,9%. Por lo tanto, se establece que el tratamiento empírico de ITU debería excluir amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas<sup>42</sup>. Su relación con la investigación en curso se debe a que relaciona los tratamientos empíricos con los urocultivos aplicados para la optimización del uso de fármacos antimicrobianos.

El siguiente punto es la investigación realizada por González J, Gundacker N y Vega S<sup>43</sup>, por medio de una revisión de las intervenciones en varios tipos de infecciones, donde se incluían intervenciones en infecciones del tracto urinario por medio de Programas de uso Optimizado de Antimicrobianos (PROA). Fue publicado por parte de la Academia Panameña de Medicina y Cirugía, con el objetivo de describir el beneficio de estas. Se seleccionaron 18 estudios, de los cuales 3 mostraron intervenciones con beneficios en el tratamiento de ITU. El primer artículo valoró el impacto antes y después de una intervención combinada y mostró que las prescripciones de nitrofurantoína y fosfomicina aumentaron luego de la intervención y las de norfloxacin disminuyeron.

En línea con la investigación anterior, un segundo artículo comparó la adherencia en un flujograma de manejo de ITU en el departamento de emergencias. Pacientes adherentes mostraron menores complicaciones y menores costos de atención. El tercer artículo evaluó un periodo pre y post intervención, analizó los urocultivos positivos y recomendó omitir el uso de antibióticos en pacientes que no presentaron síntomas urinarios, además la terapia antimicrobiana fue más corta post intervención<sup>43</sup>. Esta investigación evidencia la importancia de los PROA en la búsqueda de los beneficios de los pacientes con ITU's no complicadas es aquí donde se relaciona con la investigación que se está llevando a cabo.

Seguidamente, una revisión sistemática y un análisis cuantitativo realizado por Ranji et al.<sup>44</sup>, cuyo objetivo fue reducir la prescripción innecesaria de antibióticos, mostró que se da un uso excesivo de antibióticos en atención ambulatoria. El resultado primario para el análisis cuantitativo fue la proporción de visitas de pacientes en las que se prescribió un antibiótico. Los estudios demostraron que las intervenciones son efectivas para reducir la prescripción innecesaria de antibióticos en la práctica ambulatoria, con análisis cuantitativos que demuestran una reducción absoluta mediana en las tasas generales de prescripción del 9,7 %. La relación de este estudio con la investigación en curso se debe a que este proyecta la relevancia del farmacéutico en la optimización y el uso racional de los antibióticos a nivel ambulatorio.

Un metaanálisis realizado por Bell et al.<sup>45</sup>, se extrajeron los datos de 243 estudios, con el fin de analizar la relación entre la resistencia a los antibióticos y el consumo humano de antibióticos en la comunidad, donde se contemplaron estudios que examinaron niños o adultos o ambos y todas las bacterias y todos los antibióticos se consideraron relevantes, mostró que hubo una asociación positiva entre la resistencia bacteriana y el consumo de antibióticos, es decir que un mayor consumo se asoció con una mayor resistencia o una disminución del consumo se asoció con una menor resistencia. El metaanálisis es relevante debido a que refleja la problemática de un incorrecto uso de antibióticos que desencadena en resistencia microbiana, por lo que el estudio que se está llevando busca proponer una solución a esta situación.

### **1.5.3 Antecedentes Nacionales**

El primer antecedente nacional corresponde a un estudio realizado Lawrence A<sup>47</sup>, en el año 2008, la autora explica por medio de una revisión de literatura la clasificación de las ITU's, donde se incluye las infecciones no complicadas y que estas son dos veces más comunes en mujeres que en hombres y afecta en un 30% de las mujeres entre los 30 y 40 años y se incrementa linealmente con la edad. Además, una vez más, se indica que el agente causal de las infecciones urinarias no complicadas es la *E. coli* en un 75 a 90% de los casos *Staphylococcus Saprophyticus* es el causante de 5 a 15%, especialmente en mujeres jóvenes.

Continuando con el estudio mencionado, la autora indica que si la elección del antibiótico es la adecuada, la mejoría clínica se suele producir rápidamente y administrado en el tiempo necesario, se consigue erradicar el microorganismo responsable de la misma. El inicio del tratamiento generalmente se hace de forma empírica y que la elección del antibiótico y la duración de la terapia dependen fundamentalmente de la susceptibilidad de los microorganismos más frecuentemente encontrados en esa zona geográfica y de la localización de la infección, pero también pueden influir otros factores del huésped como la edad, sexo, embarazo, enfermedad subyacente, historia previa de ITU<sup>47</sup>.

Por último, concluye que el tratamiento ideal en cistitis no complicadas, la pauta de 3 días es la más apropiada, ya que estudios han mostrado que los regímenes de 7 días o más no ofrecen un beneficio terapéutico añadido que justifique sus inconvenientes mayores efectos secundarios; aumento de la presión antibiótica favoreciendo la aparición de resistencias y mayor costo. Además, que dosis únicas con trimetoprima + sulfametoxazol, se obtienen tasas de curación más bajas y es más frecuente la aparición de recurrencias. En mujeres con ITU asociada al coito la profilaxis post-coito puede utilizarse nitrofurantoina. El diagnóstico de pielonefritis en una mujer joven y ITU no complicadas en el hombre debe realizarse urocultivo previo, iniciando el tratamiento de forma empírica, y modificándose en función del antibiograma si fuese necesario, y que este debe llevarse a cabo entre 7-10 días<sup>47</sup>. Se relaciona estrechamente con la investigación en desarrollo debido a que explica los posibles patógenos que se vayan a encontrar en el análisis de los urocultivos del Hospital Metropolitano.

Por otra parte, el estudio realizado en Costa Rica por Solano et al.<sup>13</sup>, titulado “Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas” cuyo objetivo principal fue brindar las herramientas necesarias tales como el conocimiento sobre el uso correcto de métodos diagnósticos y uso de antimicrobianos al médico para un adecuado manejo esta patología. Para ello revisaron 15 diferentes fuentes bibliográficas en español e inglés, que comprenden entre los años 2015 al 2019, con excepción de uno de ellos, del año 2014 que se incluye debido a su relevancia al momento de la revisión ya que toca el tema de ITU en hombres. Los temas de dichos artículos eran muy variados desde métodos diagnósticos hasta tratamientos y temas controversiales como el uso de probióticos y derivados del arándano como profilaxis en ITU.

Como resultados y conclusiones de este estudio indican que la selección del tratamiento antibiótico se debe considerar la etiología, espectro de susceptibilidad, tolerabilidad, reacciones adversas, costo y disponibilidad. Las terapias de primera elección son la fosfomicina-trometamol y nitrofurantoina, y las cefalosporinas y fluoroquinolonas deben considerarse como tratamiento alternativo, pero nunca utilizarse de forma empírica. Con respecto al uso de productos de arándano se ha informado en muchos ensayos clínicos

que evalúan su utilidad para la prevención de la ITU que los resultados han sido inconsistentes y la eficacia permanece desconocida. Estos autores, recomiendan buscar las etiologías más frecuentes en Costa Rica y realizar un estudio acerca de la resistencia a los antibióticos en nuestro país<sup>13</sup>. La relación entre el trabajo de investigación en curso y este estudio se denota en el análisis de las terapias antimicrobianas empíricas más relevantes en ITU's no complicadas que, permiten establecer un precedente y dirección en el desarrollo de la respuesta para el tercer objetivo planteado.

## **CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO**

## **2.1 El hospital: concepto y funcionamiento**

De acuerdo con Paganini<sup>49</sup>, considera al hospital como el establecimiento, dedicado a la atención médica, en forma ambulatoria o por medio de la internación, sea de la dependencia estatal, privada o de la seguridad social; de alta o baja complejidad; con fines de lucro o sin él, declarados en sus objetivos institucionales, abierto a toda la comunidad de su área de influencia o circunscrita su admisión de un sector de ella.

Además, el hospital también es considerado una institución, cuya estructura organizativa concurren diferentes aspectos: profesionales de la salud, instalaciones de diagnóstico y terapia, equipos, entre otros, direccionados hacia el paciente, más allá de la estructura física. La misión este tipo de instituciones es proporcionar a la población asistencia médica completa tanto curativa como preventiva, resguardando la salud a través de sus profesionales, los cuales tiene la capacidad técnica-científica de prestar asistencia a los miembros de una comunidad<sup>50</sup>.

A continuación, se presenta una tabla donde se explicará de forma detallada las funciones de un hospital de acuerdo con el concepto integral de la salud, englobándose los cuatro niveles de acción de la salud pública: promoción, protección, recuperación y rehabilitación. Para cumplir con estas funciones el hospital es el eje natural del aseguramiento de las posibilidades de enfrentar con éxito las diferentes patologías<sup>51</sup>.

**Tabla 1. Funciones de un hospital moderno.**

<b>Asistencia Médica</b>	<p>Asistencia médica tiene una finalidad dual que es la atención a la enfermedad y el restablecimiento de la salud. A través de los servicios de emergencia, ambulatorios y de hospitalización, referir pacientes a otros establecimientos, bajo el sistema de referencia, retorno e interconsulta, con el propósito de realizar estudios diagnósticos u ofrecer terapéutica de acuerdo con su enfermedad y necesidad de complejidad en la atención hospitalaria.</p> <p>Tratamiento curativo y paliativo de la enfermedad, con inclusión de las intervenciones médicas, quirúrgicas y especiales.</p> <p>La enfermedad es tratada en el hospital bajo regulaciones establecidas en protocolos, normas, códigos y resoluciones, de universal aceptación en ámbitos internacionales y nacionales, que varían en su aplicabilidad de acuerdo con los países del mundo.</p>
<b>Prevención de la enfermedad</b>	<p>Prevención y control de infecciones asociadas a la atención sanitaria, para contribuir a mejorar la calidad de la atención hospitalaria, vigilando que se cumplan las medidas sanitarias para evitar y controlar este tipo de infecciones.</p>
<b>Docencia</b>	<p>Desarrollar funciones de educación dirigidas al mejoramiento de su propio personal o bien a la comunidad con acciones de educación sanitaria o, ya de ser posible, promoviendo enseñanza universitaria para estudiantes y graduados del sector salud, Además, de la educación en salud al propio paciente y su familia.</p>
<b>Investigación</b>	<p>Investigación en el proceso salud-enfermedad, en sus aspectos biopsicosociales, o bien en el área administrativa sanitaria, contando con la actitud del personal adscrito al hospital y de la metodología científica que sea capaz de desarrollar este capital humano.</p>

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>51-52</sup>.

## **2.2 Hospital Metropolitano**

El hospital Metropolitano fue fundado en Costa Rica en el año 2010, por los doctores Herrera y posteriormente el Grupo Montecristo asume el capital accionario. El objetivo de la de este hospital; es brindar una opción de médica privada segura, de calidad, accesible e innovadora para la población. La compañía médica tiene cuenta con 2 hospitales y 4 sedes en el territorio nacional. Un hospital en San José y otro en Lindora, cuyas sedes se ubican en Moravia (Lincoln Plaza), Quepos (Marina Pez Vela), Huacas, Guanacaste (Cabo Velas) y en Liberia (Plaza Millenium); con prontas aperturas de nuevas sedes, una ubicada en Curridabat (Plaza del Sol) y otra en la zona Norte en San Carlos (Plaza El Encuentro)<sup>53-54</sup>.

Dentro de los servicios que ofrece este hospital privado, se encuentran: Emergencias, hospitalización, sala de operaciones, medicina paliativa, Farmacia cadena la Botica las 24 horas, laboratorio, cardiología, endoscopía digestiva, reumatología, rayos x, ultrasonido, mamografía y TAC. Además, cuenta con diversidad de especialistas, entre los que cabe resaltar por relación directa con el presente trabajo, médicos generales, ginecólogos, urólogos, nefrólogos, microbiólogos, enfermeras y farmacéuticos<sup>53</sup>.

El hospital a su vez cuenta con el convenio de cooperación con Sanford Health, una importante gestora de centros de salud y una de las instituciones hospitalarias más grandes de Estados Unidos, brindando actualización científica mediante investigaciones clínicas, discusión de casos de pacientes, acceso a tratamientos y exámenes diagnósticos de última tecnología<sup>53</sup>.

## **2.3 Atención médica ambulatoria**

De acuerdo con Greca, Gallo, Parodi y Carlson<sup>55</sup>, la atención médica ambulatoria son procedimientos médicos que pueden realizarse en una clínica o un centro hospitalario, sin necesidad del ingreso de los pacientes a un hospital. La internación en nuestros días está reservada para situaciones especiales que requieren abordaje multidisciplinario y para las cirugías de mayor magnitud, dado que las más comunes pueden llevarse a cabo con

procedimientos mucho menos invasivos que antaño, abreviando hasta lo mínimo la hospitalización.

Este tipo de atención, otorga la atractiva posibilidad de prescindir del hospital todo lo posible, previniendo las complicaciones asociadas con él, como la infección nosocomial, aquellas derivadas del reposo prolongado como la tromboembolia o la toxicidad por drogas, sin dejar de pensar en la reducción de los costos de atención, implicando un ahorro de recursos para los hospitales. Otra ventaja de los servicios ambulatorios es que no exigen a los pacientes un cambio de entorno, lo cual permite a las personas reanudar sus actividades cotidianas, ya sean laborales, académicas o sociales después de terminada la consulta<sup>55</sup>.

#### **2.4 Farmacia Hospitalaria**

La Farmacia Hospitalaria constituye un área de farmacia que se ocupa de atender a la población en sus necesidades farmacéuticas, a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y costo-efectiva de los medicamentos y productos sanitarios; todo lo anterior en beneficio de los pacientes atendidos en un hospital y en su ámbito de influencia<sup>56</sup>.

#### **2.5 Regente Farmacéutico**

El Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados<sup>57</sup> en su artículo 5 establece que todo establecimiento farmacéutico requiere de la regencia de un farmacéutico para su operación. Este regente asume la dirección técnica y científica de cualquier establecimiento farmacéutico y es el responsable de cuanto afecta la identidad, pureza y buen estado de los medicamentos que se elaboren, preparen, manipulen, mantengan y se suministren en dicho lugar.

Por otro lado, Tobón, Gómez y Salamanca<sup>58</sup>, mencionan que el regente farmacéutico debe cumplir con diferentes disposiciones para un adecuado ejercicio de la profesión; estas van desde una responsabilidad ética y moral, compromiso, prudencia, además del óptimo manejo de los medicamentos. Ello con el fin de proveer la farmacoterapia adecuada para su correcto empleo en distintas patologías.

## **2.6 Atención Farmacéutica**

La atención farmacéutica se encuentra establecida con el fin de buscar el bienestar del paciente. Otro punto relacionado con esta, es que se pretende mejorar la calidad de la salud pública por medio de diferentes funciones de las cuales se pueden mencionar: un correcto seguimiento farmacoterapéutico, educación sanitaria, un despacho adecuado y racionalización de los medicamentos<sup>59</sup>.

Amariles<sup>60</sup> indica que dentro de los objetivos de la atención farmacéutica se encuentran: determinar, prevenir y solucionar posibles desorientaciones que provocan una ineficiencia en el objetivo terapéutico; con el fin de brindar un seguimiento a los pacientes que ratifique el uso adecuado de los fármacos, para así evitar el desarrollo de problemas relacionados con los medicamentos debido a su mala aplicación y por consiguiente, la aparición de posibles interacciones.

## **2.7 Farmacoterapia**

La farmacoterapia es definida como la rama de la farmacología encargada del uso y administración de medicamentos con el fin de restaurar la salud de los individuos mediante la cura de la enfermedad. Sin embargo, de acuerdo con Herrera<sup>61</sup>, esta definición se puede explicar aún mejor por medio de la división de la etimología del término farmacoterapia la cual, está compuesto por dos palabras “fármaco” y “terapia”.

El concepto fármaco proviene del griego *phármakon*, la cual encierra varios significados: "remedio", "veneno", "antídoto" y "droga de abuso". Por lo tanto, de acuerdo con su definición original, una droga abarcaría no sólo aquellas sustancias utilizadas en el tratamiento y la prevención de enfermedades, sino también las que podrían causar efectos nocivos a la salud. A este respecto, Theophrast Bombast von Hohenheim, más conocido como Paracelso (1493-1541), nacido en Suiza, afirmaba "Todas las cosas son veneno... Sólo la dosis hace que una cosa no sea un veneno"; dicho esto, se menciona que Paracelso dió origen a la farmacología moderna<sup>62</sup>.

En la actualidad, fármaco hace referencia al principio activo, sustancia bioactiva que una vez introducida en el organismo vivo; en virtud de su estructura y configuración química puede modificar una o más de las funciones de este. Los fármacos son utilizados para el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado, y están compuestos por uno o más principios activos y excipientes<sup>63-64</sup>.

Analizando la definición de farmacoterapia, citada anteriormente no se menciona el fármaco sino el medicamento, el cual hace alusión al producto final como un todo; este se encuentra conformado por uno o varios fármacos además de los excipientes requeridos para su formulación bajo la presentación de una forma farmacéutica<sup>65</sup>. El desarrollo de un medicamento se basa en la invención de un principio activo por medio de investigación científica involucrando profesionales especializados en distintas áreas, con el fin de obtener una forma farmacéutica segura que cumpla con su objetivo terapéutico establecido<sup>66</sup>.

Por otro lado, el término terapia proviene de la palabra griega *therapeía*, y es definido como el tratamiento de una enfermedad o de cualquier otra disfunción. Esta definición se ve ampliada en el concepto de terapéutica el cual se contempla como el conjunto de prácticas y

conocimientos encaminados al tratamiento de dolencias<sup>61</sup>. Se reconocen diferentes tipos de terapia medicamentosa los cuales incluyen: la terapia específica o curativa, la terapia paliativa o sintomática, la terapia de apoyo, la terapia de reemplazo o substitutiva y la terapia restaurativa<sup>67</sup>.

Este trabajo se centrará en la farmacoterapia específica o curativa o sea aquella en la que el tratamiento se dirige a la erradicación de uno o más de los agentes etiológicos o causantes de la enfermedad, como es el caso de los medicamentos los antibióticos, que tienen efectos específicos o curativos en diversidad de infecciones causadas por bacterias<sup>67</sup>.

## **2.8 Sistema urinario: anatomía y fisiología básica**

El sistema urinario es el conjunto de órganos responsables de la excreción de productos de desecho en la orina, la regulación de concentración de iones y moléculas entre otras funciones importantes en el cuerpo. Está constituido por dos riñones, órganos densos productores de la orina, de los que surgen sendas pelvis renales como un ancho conducto excretor que al estrecharse se denomina uréter, a través de ambos uréteres la orina alcanza la vejiga urinaria donde se acumula, finalmente a través de un único conducto, la uretra, la orina se dirige hacia el meato urinario y el exterior del cuerpo<sup>68-69</sup>.

### **2.8.1 Riñones**

Los riñones se encuentran ubicados en el abdomen a ambos lados de la región dorsolumbar de la columna vertebral; la superficie superior del riñón derecho está a menudo por debajo de la del izquierdo debido a la posición del hígado. Los riñones son de color rojizo, tienen forma de frijol, en el adulto pesan entre 130 g a 150 g cada uno y miden unos 11cm de largo y 7 cm de ancho. Están rodeados por la aponeurosis renal, por la cápsula adiposa y una capsula fibrosa y densa que protege sus a las estructuras internas, a su vez el riñón consta de tres capas internas: la corteza (capa exterior), la médula y la pelvis renal<sup>69</sup>.

La inervación de ambos riñones corre a cargo de los nervios renales, lo cuales salen y entran al riñón por medio de hilio renal. Por otro lado, la irrigación de los riñones es muy abundante en relación con su peso y se debe a la función de depuración sanguínea que éstos realizan. La sangre fluye a la corteza y la médula a través de las arterias renales, que se ramifica en arterias cada vez más pequeñas. Ambas arterias aseguran un aporte de sangre de unos 1200 ml por minuto, volumen que representa entre un 20 y 25 % del gasto cardíaco en reposo. Cada una de las arterias termina en una unidad funcional denominada nefrona. Un riñón sano contiene alrededor de 1.200.000 nefronas, estratégicamente situadas dentro de la corteza y la médula<sup>70</sup>.

El parénquima renal es la parte del riñón que asegura sus funciones, está constituido por las nefronas, cada una con una porción en la corteza y otra en la medula renal. Las funciones del riñón son variadas: filtran la sangre y producen la orina, que varía en cantidad y composición, para mantener el medio interno constante en composición y volumen, es decir para mantener la homeostasis sanguínea. Concretamente, los riñones regulan el volumen de agua, la concentración iónica y la acidez (equilibrio ácido base y pH) de la sangre y fluidos corporales, además regulan la presión arterial al excretar cantidades variables de sodio y agua y por la secreción de la hormona renina que da lugar a la formación de productos vasoactivos, eliminan residuos hidrosolubles del cuerpo, regulan la producción de eritrocitos y vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) y participan en el mantenimiento de la glucemia en los estados de ayuno<sup>71</sup>.

### **2.8.2 Uréteres**

Los uréteres son dos tubos musculares que se extienden en dirección inferior desde los riñones a lo largo de unos 30 cm antes de llegar a la vejiga urinaria y transportan hacia ésta la orina. Una capa mucosa reviste internamente el uréter y una capa muscular proporciona su capacidad contráctil<sup>72</sup>.

### **2.8.3 Vejiga**

La vejiga urinaria es un órgano muscular hueco que actúa como reservorio temporal para la orina. En la mujer, la base de la vejiga es en posición inferior al útero y anterior a la vagina; en el varón, la base de la vejiga se sitúa entre el recto y la sínfisis púbica<sup>69</sup>.

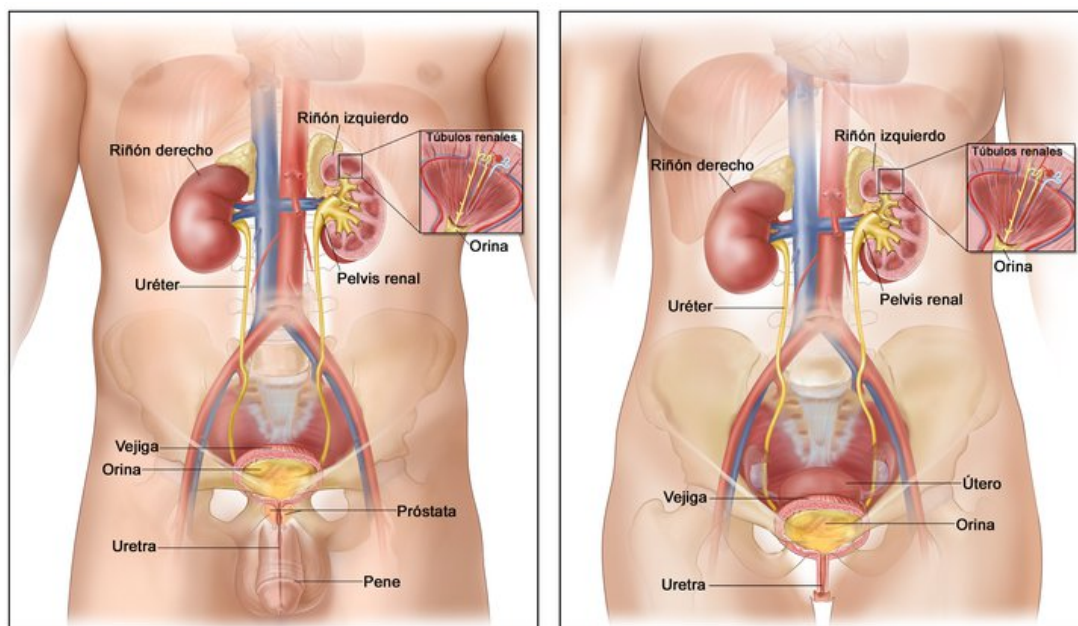
Está inervada por fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas, las cuales controlan la retención y expulsión de la orina en la vejiga. El potente músculo detrusor, cuando llega el momento adecuado, se comprime abriendo el orificio uretral que la pone en comunicación con la uretra, y expulsa la orina por medio de esta última estructura mencionada<sup>69,72-73</sup>.

### **2.8.3 Uretra**

La uretra es el conducto excretor de la orina que se extiende desde el cuello de la vejiga hasta el meato urinario externo. La uretra en la mujer es muy corta, de 3-5 cm de longitud desde la vejiga hasta el vestíbulo, cuya función es exclusivamente a conducir la orina; en el varón, la uretra es un conducto común tanto como sistema urinario como para el sistema reproductor, cuya funcionalidad se extiende a llevar también al exterior líquido seminal; además, posee una distancia de 18-20 cm, dividida en tres porciones: la uretra prostática, la uretra membranosa, y la uretra esponjosa<sup>69-73</sup>.

De acuerdo con lo antes dicho, las principales diferencias entre el aparato urinario masculino y femenino, radican en la posición de la vejiga, como a la longitud y función de la uretra, para una mejor visualización de dichas diferencias, se presenta la figura 1.

**Figura 1. Anatomía del sistema urinario masculino y femenino.**



Fuente: Imagen tomada de Ilustraciones médicas<sup>74</sup>

## 2.9 Definición y clasificación de las infecciones el tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU's) se define como la colonización y multiplicación de microorganismos, habitualmente bacteriana, a lo largo de la vía urinaria con invasión de los tejidos causando una respuesta inflamatoria del urotelio debido a la infección bacteriana, generalmente asociada con bacteriuria, piuria y síntomas clínicos. Abarcan un grupo heterogéneo de patologías con diferentes etiologías que tienen en común la presencia de bacterias en el tracto urinario<sup>1-2,75</sup>.

La probabilidad de que exista infección urinaria puede definirse mediante una bacteriuria significativa. Tundidor<sup>76</sup> haciendo referencia a Norrby, indica que este último autor define la infección urinaria como el conteo o concentración bacteriana en una muestra de orina esta concentración varía entre  $10^2$  y  $10^5$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml), en dependencia del grupo poblacional afecto y el cuadro clínico presente. Aunque este concepto ha estado vigente por años, en la actualidad, no hay un valor fijo de

bacteriuria significativa que pueda aplicarse a todos los tipos de ITU. En consecuencia, el significado de la bacteriuria significativa es la presencia de una bacteria uropatógena en la orina, en una concentración potencialmente capaz de provocar daño tisular y respuesta del huésped<sup>76</sup>.

Desde el punto de vista clínico las ITU's se pueden clasificar de acuerdo con su localización anatómica, según su evolución y factores de complicación. Esto resumirá más adelante en la tabla 2.

### **2.9.1 Tipo de ITU según su localización**

Según su localización anatómica encontramos inferiores y superiores. Cuando se refiere a ITU's inferiores o bajas, estas afectan a la uretra y a la vejiga; es el grupo de mayor frecuencia, y encontramos uretritis, cistitis, prostatitis y la bacteriuria asintomática<sup>2,77</sup>. Se hará una breve explicación únicamente de la bacteriuria asintomática, en secciones posteriores abarcaremos las uretritis, cistitis, prostatitis.

Bacteriuria asintomática (BA), o infección urinaria asintomática, es un término relacionado con infecciones el tracto urinario. En ambas entidades hay presencia de bacterias en el tracto urinario que, por lo general, están acompañadas de leucocitos y citoquinas inflamatorias en la orina; sin embargo, la BA es el aislamiento de un recuento cuantitativo específico de bacterias ( $\geq 10^5$  UFC/ml en mujeres y  $\geq 10^3$  UFC/ml en hombres), en una muestra de orina recogida adecuadamente y obtenida de una persona sin síntomas o signos atribuibles a infección urinaria. Ésta se confirma mediante dos exámenes de urocultivo positivos consecutivos, en ausencia de síntomas en el portador<sup>78</sup>.

La BA es una infección muy frecuente en la práctica clínica. La incidencia en niños (incluyendo lactantes) es pequeña, en mujeres y hombres de 65 a 80 años hasta un 15% o más y alcanza un 40% a 50% después de los 80 años. La mayoría de los pacientes con

bacteriuria asintomática nunca desarrollarán infecciones sintomáticas del tracto urinario y no tendrán consecuencias adversas por la bacteriuria asintomática<sup>79</sup>.

Se recomienda que esta no debe ser tratada, en parte porque esto favorece el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos. Sin embargo, existe suficiente evidencia de que una mujer embarazada con BA debe ser tratada. Las mujeres gestantes constituyen un grupo donde la BA adquiere una especial importancia por sus posibles consecuencias, ya que, en ausencia de tratamiento antibiótico, una tercera parte de ellas desarrolla pielonefritis aguda. Además, la presencia de BA en la mujer embarazada se asocia con un riesgo incrementado de parto prematuro y de bajo peso en el neonato<sup>80</sup>.

Asimismo, en la Guía de práctica clínica para el tratamiento de la bacteriuria asintomática<sup>81</sup>, los autores indican que la BA también debe ser tratada, en los pacientes sometidos a procedimientos urológicos en los que se espera una hemorragia de la mucosa y los pacientes que se encuentran en los tres primeros meses tras un trasplante renal probablemente deberían recibir tratamiento para la bacteriuria asintomática.

Como se mencionó anteriormente, de acuerdo con su localización se encuentran también las ITU superiores o altas. Se definen así debido a que la infección ocurre en el tracto urinario superior, es decir; pelvis, cálices y parénquima renal; dentro de estas la más relevante es la pielonefritis, a su vez, dentro de esta categoría encontramos absceso intrarrenal, absceso perinéfrico<sup>2,77</sup>.

Los abscesos renales y perinefríticos corresponden a infecciones supuradas que comprometen el riñón y/o el espacio perinefrítico. Son infrecuentes, pero potencialmente letales. Estas se deben generalmente a una complicación tardía de una infección urinaria, especialmente si ésta se asocia a pacientes con presencia de urolitiasis, obstrucción ureteral, reflujo vesico-ureteral, diabetes mellitus, uso de drogas endovenosas e inmunosupresión. No existe una presentación clínica característica, pero se debe sospechar frente a la presencia de síntomas de infección urinaria que no responden a un tratamiento antimicrobiano adecuado<sup>82</sup>.

### 2.9.2 Tipo de ITU según su evolución

De acuerdo con la evolución de la infección se puede clasificar como: agudas, crónicas, recurrentes, la cual engloba a su vez recidivas, y reinfecciones.

En las agudas, el asentamiento de la infección es rápido; la más común es la cistitis aguda, en segundo lugar, se encuentra la pielonefritis aguda. Por otro lado, cuando se refiere a una ITU crónica, la infección es permanente; la más frecuente es la pielonefritis crónica que puede llevar a hipertensión e insuficiencia renal y, en segundo lugar, la prostatitis crónica que puede llevar a esterilidad<sup>2,77</sup>.

En el caso de las recurrentes, son las ITU's que se presentan 2 o más episodios en seis meses, o tres o más episodios en el último año. Son 30 veces más frecuentes en mujeres que en hombres, entre el 20-40% de las mujeres a partir de un primer episodio recurrirán, y este porcentaje aumenta al 50% de las mujeres, que han resuelto una ITU sin antibiótico en el primer año<sup>83</sup>.

Lo anterior se debe principalmente por la flora bacteria vaginal, la cual contiene *lactobacillus ssp*; estas bacterias producen ácido láctico determinando un pH ácido de 4,4; esta acidez inhibe el crecimiento bacteriano. Espermicidas y antibióticos de amplio espectro disminuyen la concentración de *lactobacillus* favoreciendo la colonización por gérmenes causantes de ITU's, además las relaciones sexuales son el principal factor para las recurrencias, a partir de 4 relaciones al mes, y crece exponencialmente el riesgo de recurrencia (10 veces superior) cuando las relaciones son más de 9 ocasiones al mes. También la deprivación estrogénica en la menopausia implica una disminución de *lactobacillus* favoreciendo las recurrencias<sup>84</sup>.

Dentro de las recurrencias hay que diferenciar entre reinfección y recidiva. Las reinfecciones suponen el 95% de las recurrencias y las recidivas el 5%. La reinfección se considera una infección no relacionada con la anterior y aparece después de un mes de finalizar su tratamiento, suele ser producida por un cepa distinta aunque no es infrecuente que la produzca el mismo germen. Apunta la presencia de un reservorio de bacterias en la

vagina o recto que colonizan la zona periuretral y ascienden provocando la siguiente infección<sup>83,85</sup>.

De igual forma, dentro de las recurrencias se encuentran las recidivas, las cuales suceden dentro de las 2 semanas siguientes y después de una aparente curación clínica. Generalmente se trata de un fracaso terapéutico, bien por resistencia antibiótica, pauta corta en litiasis sobreinfectada, pielonefritis o alteración de la vía urinaria, lo que supone que, en algunos casos, se deba hacer un estudio urológico por si hubiese alguna causa corregible<sup>83-85</sup>.

### **2.9.3 Tipo de ITU según su complicación**

Desde la perspectiva clínica lo más práctico y frecuente es clasificar a las ITU de acuerdo con los factores que pueden complicarla por lo tanto dentro de esta categoría se encuentran ITU'S complicadas y no complicadas. La importancia de identificar un tipo de otro, radica en tomar una actitud terapéutica adecuada y asegurar la curación de los pacientes<sup>86</sup>.

Se le llama complicada, cuando los pacientes presentan un estado o patología base tales como, anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario (reflujo vesicoureteral o vejiga neurógena), pacientes que son sometidos a cualquier tipo de instrumentación urológica (catéter urinario o dispositivos de drenaje), diabetes mellitus, inmunosupresión, enfermedad renal poliquística, así como embarazo y antecedentes de infección por gérmenes multirresistentes. Estos factores en el huésped, pueden promover la persistencia o recurrencia de la infección. Asimismo, los microorganismos implicados con frecuencia presentan mayores resistencias antibióticas y a la adquisición nosocomial<sup>1-2, 9-14,87</sup>.

Caso contrario, sucede en las ITU no complicadas, ocurren en individuos que tienen un tracto urinario estructural y funcionalmente normal, sin historia de patologías renales y de reciente instrumentación, es decir, el uso de sondas o procedimientos urinarios, inmunocompetentes, y pacientes no diabéticos. Las ITU no complicadas afectan

principalmente a mujeres jóvenes no gestantes, premenopáusicas y ocasionalmente niños varones y en menor grado a varones adultos<sup>1-2, 9-14,88-89</sup>.

**Tabla 2. Clasificación de las Infecciones de Tracto Urinario.**

Según localización	Tracto Urinario inferior	Uretritis Cistitis Prostatitis Bacteriuria asintomática
	Tracto Urinario Superior	Pielonefritis, Absceso intrarrenal y perinéfrico.
Según evolución	Aguda	Cistitis aguda Pielonefritis aguda Prostatitis/uretritis aguda
	Crónica	Cistitis crónica Pielonefritis cónica Prostatitis/uretritis crónica
	Recurrentes	Recidivas Reinfección
Según complicación	Complicadas	Cistitis no complicada Pielonefritis no complicada Patologías o estados que puedan complicarla
	No complicadas	Cistitis no complicada Pielonefritis no complicada

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias <sup>1-2, 9-14, 77-89</sup>.

El presente trabajo, se delimitará y centrará en las ITU's no complicadas, que como anteriormente se mencionó estas son infecciones que transcurren en pacientes sin alteraciones urológicas o enfermedades predisponentes. Se considerarán por lo tanto como infecciones no complicadas: la cistitis y la pielonefritis no complicada.

## 2.10 Epidemiología de las ITU no complicadas.

La epidemiología es definida como es estudio de las epidemias, estudia la distribución y determinantes de los eventos relacionados con el estado de salud de poblaciones específicas y por medio de la aplicación de este conocimiento, favorece a la prevención y control de los problemas de salud. En este sentido, la epidemiología es una herramienta indispensable para realizar diagnósticos y adecuadas prescripciones en las ITU no complicadas, y con ello mejores resultados clínicos<sup>90</sup>. La ITU no complicada afecta a hombres y a mujeres de cualquier edad, sin embargo, su incidencia varía según el grupo de edad, sexo y condiciones predisponentes del paciente<sup>91</sup>

Las ITU's son una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pediatría representando entre el 1-4% en lactantes, y de este porcentaje, durante el primer año de vida es más común en niños, pero a partir de esta edad, la ITU se hace más frecuente en niñas<sup>92</sup>. En la mayoría de los estudios se ha observado que la ausencia de circuncisión predispone a las ITU's en los varones lactantes<sup>93</sup>.

Entre el año y los 7 años de vida, tanto niños como niñas tendrán una ITU sintomática, siendo más común en las niñas, representando un 8-10%, y un 2-3% en niños, aunque en este grupo, cuando se produce infección suele ir asociada a anomalías congénitas y a BA. Durante la edad adulta temprana (18-24 años) la incidencia anual de ITU para los varones es relativamente baja de 0,83%; sin embargo, se incrementa sustancialmente en mujeres a 10,8%<sup>94-95</sup>.

Las ITU's, están relacionadas principalmente al sexo femenino: hasta un 50%-60% de las mujeres pueden presentar una infección del tracto urinario a lo largo de su vida. El pico de incidencia de ITU no complicada en la mujer se da entre los 18 a 39 años relacionado con la actividad sexual, el uso de diafragmas u otros métodos anticonceptivos como orales, diafragmas, espermaticidas e historia de episodios previos de cistitis. Entre el 1-3% de las mujeres jóvenes padecen al menos un episodio del ITU al año, la mayoría en forma de cistitis

no complicada y con una frecuencia 30 veces mayor que en hombres de la misma edad, la pielonefritis no complicada es menos común que la cistitis<sup>14, 20, 75, 86-88, 96</sup>.

El número total de consultas por infecciones urinarias son dos veces más comunes entre las mujeres de todas las edades en comparación con los hombres, sólo en Estados Unidos, la abundancia de esta enfermedad justifica el 15% de la prescripción antibiótica ambulatoria y aproximadamente 7 millones de visitas anuales al médico de atención primaria representando costos de millones de dólares al año<sup>1, 21, 91, 97</sup>.

La prevalencia de ITU en hombres jóvenes es menor al 0.1%, en la comunidad representa 0,9-2,4% de casos por cada 1000 hombres menores a 50 años y aumenta a partir de esta edad, y está íntimamente relacionado con patología prostática. De manera convencional, se consideraba que las ITU's en los varones estaban relacionadas con algún tipo de anomalía en el tracto urinario y por tanto se han tratado como ITU complicadas; sin embargo, actualmente se sugiere que hombres jóvenes (20-50 años) que presenta síntomas o signos de enfermedad sistémica, sin procesos previos, se considera como ITU no complicada. Entre los factores de riesgo asociados con ITU no complicada en varones, encontramos las relaciones sexuales con mujeres altamente colonizadas por uropatógenos, alta de circuncisión y sexo anal<sup>98-99</sup>.

## **2.11 Etiología de las ITU no complicadas.**

La gran mayoría de las causas de una ITU no complicada, tanto en mujeres como en hombres, provienen de la flora del tracto gastrointestinal, principalmente, se debe a bacilos aeróbicos eran negativos y algunos gran positivos. *Escherichia coli* es el agente etiológico más frecuente, en aproximadamente el 75-95% de los pacientes, le siguen los géneros *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, además del *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* grupo B, *Serratia spp*, *Citrobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, también son frecuentes aunque en menor porcentaje<sup>1, 7, 10-14, 37-38, 48, 100</sup>.

En el caso de los niños, Hernández y colaboradores<sup>103</sup>, confirmaron nuevamente en primer lugar a *E. Coli*, esta bacteria se encuentra presente casi el 90% de los casos de ITU no complicada. Ocasionalmente otras enterobacterias, tales como *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus*. El estafilococo coagulasa negativo puede originar ITU en recién nacidos y *S. saprophyticus* en adolescentes representando < 5% de las ITU sintomáticas.

En mujeres sanas sexualmente activas, *S. saprophyticus*, es muy frecuente, pero se ha estudiado que es poco común en mujeres posmenopáusicas, hombres y niños<sup>104</sup>. Por otro lado, *P. mirabilis* aparece con mayor frecuencia en varones menores de 14 años y en mayores de 60 que en otros grupos de población<sup>105</sup>. Los microorganismos implicados en el sexo masculino también se asocian enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella spp.* o *P. mirabilis*, pero también otros como *Pseudomonas, aeruginosa* o *Enterococcus faecalis*<sup>106</sup>.

En la pielonefritis no complicada, los agentes etiológicos son similares a los que causan cistitis no complicada. En más del 80% de los casos de pielonefritis aguda el agente causal es *E.coli*<sup>107</sup>.

## **2.12 Fisiopatogenia de las ITU no complicadas**

Previamente se consideraba la orina como estéril, dado que el urocultivo convencional no demuestra crecimiento bacteriano en una situación de normalidad. Sin embargo, la secuenciación de ADN ha identificado diversos géneros bacterianos, que en casi dos tercios de los casos no son identificables por cultivo y que corresponden al microbioma urinario. El microbioma o microbiota urinario se puede definir como un conjunto de organismos comensales en la vejiga. Tanto como la microbiota urogenital como intestinal juegan un papel importante en la patogénesis de la infección del tracto urinario, particularmente en mujeres, esto es debido a la colonización del introito vaginal y la uretra de microorganismos de la microbiota rectal siendo un evento crítico precedente a una ITU<sup>108</sup>.

El hecho de que la ITU no complicada, sea mucho más común en las mujeres que en los varones, se justifica por la vía ascendente, la cual es el principal paso de acceso de los patógenos. Como se mencionó anteriormente, la uretra de la mujer es corta y está cerca de la zona vulvar y perianal, que son húmedas y calientes, lo que predispone a la contaminación. Se ha demostrado que los microorganismos que causan ITU en las mujeres colonizan el introito vaginal y el área periuretral antes de que se produzca la infección urinaria<sup>69-73, 109</sup>.

El término uropatógeno hace referencia a los microorganismos con capacidad de originar una ITU procedentes en su mayoría de la flora intestinal endógena. La patología se desarrolla principalmente, cuando el microorganismo a partir de bacterias que migran desde el recto, así como por bacterias colonizadas desde el perineo, se desplazan de forma ascendente desde la zona periuretral hasta la vejiga urinaria, donde se producen las cistitis agudas. Una vez dentro de la vejiga las bacterias pueden multiplicarse y ascender por los uréteres, hasta la pelvis renal y el parénquima, zona donde se desarrollan las pielonefritis agudas<sup>85, 109-110</sup>.

Además de la vía ascendente, existe la vía directa relacionada con todo tipo de instrumentación; la vía hematógena la cual siempre secundaria a un proceso infeccioso que desencadena una bacteriemia generalmente por *S. aureus* y se favorecida por la presencia de obstrucción o litiasis; y la vía linfática la cual se debe a conexiones linfáticas entre los uréteres y los riñones<sup>105</sup>. Estas formas menos frecuentes de producir una infección a las vías urinarias, están relacionadas principalmente con ITU'S complicadas, por ello estas otras vías no serán relevantes en el presente trabajo.

Las diferentes formas de ITU son el resultado de un mecanismo complejo que ocurre al interaccionar dos factores básicos: los ligados a la propia virulencia del microorganismo, llamados factores de virulencia y los dependientes del huésped conocidos a su vez, como factores del hospedador.

### 2.12.1 Factores de virulencia

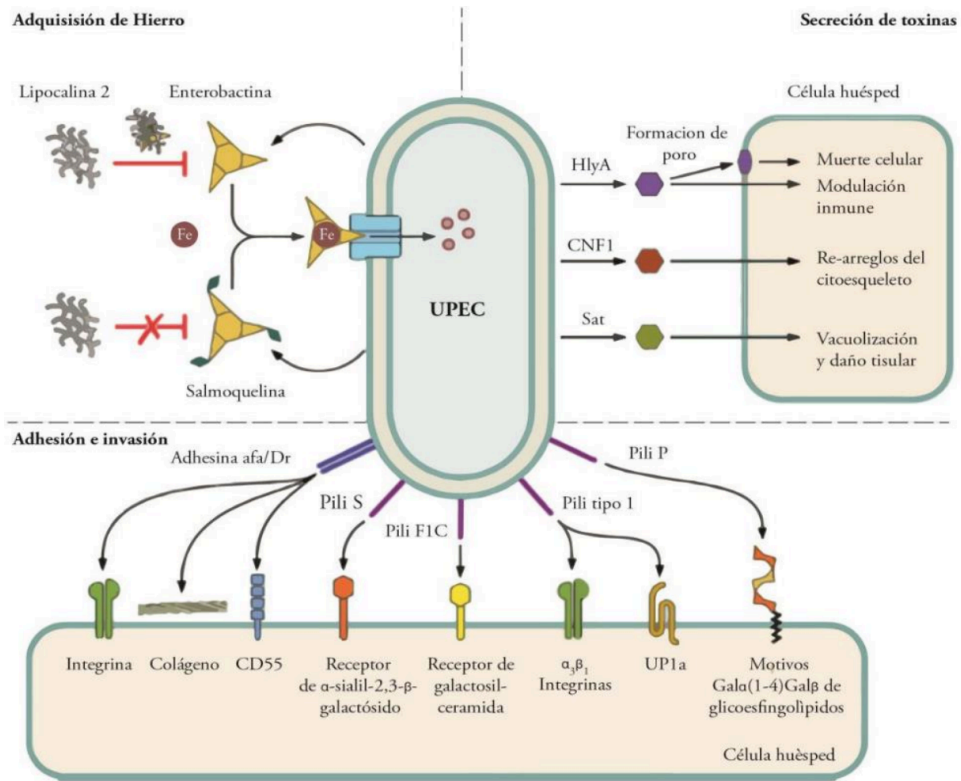
Anteriormente, se indicó de acuerdo con varios estudios etiológicos a *E. coli* como el uropatógeno predominante en las ITU's no complicadas, y este microorganismo uropatógeno, posee factores determinantes de virulencia que permiten a las bacterias alterar las defensas del huésped y así atacar inicialmente a las superficies mucosas urogenitales.

En *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos denominados A, B1, B2 y D, y de estos se han identificado mayormente como patógenos urinarios, el grupo B2 y D en menor medida; Siendo así que, *E. coli* del grupo B2 producen el 71% de las cistitis, el 65% de las pielonefritis<sup>111</sup>.

Los factores de virulencia de *E. coli* uropatógena (UPEC) se pueden clasificar en: los que están asociados a la adhesión y colonización del tracto urinario; los que producen daño en el hospedero, como factores secretados por UPEC y componentes de la superficie bacteriana; los que permiten la captación de hierro y los que están relacionados con la evasión de la respuesta inmune.

Los factores de virulencia más comúnmente asociados con *E. coli* uropatógena (UPEC) incluyen fimbrias adhesivas, sistemas de adquisición de hierro, polisacáridos de superficie, y toxinas<sup>112</sup>. En figura 2 se muestran los distintos factores de virulencia asociados con UPEC.

**Figura 2. Principales factores de virulencia de UPEC, relacionados con adhesión e invasión, a la adquisición de hierro y secreción de toxinas.**



Fuente: Imagen tomada de Fortalezas y limitaciones de los sistemas modelo para el estudio de las infecciones del tracto urinario y patologías relacionadas<sup>112</sup>.

Como se mencionó previamente, el paso inicial y el más importante en la patogénesis de las ITU's no complicadas, implica la adherencia del microorganismo al urotelio, lo que permite a la bacteria permanecer en el tracto urinario a pesar del efecto de arrastre del flujo de la orina, existiendo mayor riesgo de infección cuando hay una micción incompleta de la vejiga<sup>84,110-113</sup>.

La adherencia de los uropatógenos, se da por medio de la elaboración de adhesinas que median la unión bacteriana a las células del urotelio. De los aislamientos de cepas de UPEC, se conoce que codifican docenas de adhesinas que varían en su especificidad de receptor y si se ensamblan o no en pili, son también conocidas como fimbrias, los cuales son apéndices filamentosos que parten de la superficie de la bacteria<sup>114</sup>

De las adhesinas estudiadas con mayor frecuencia, que se expresan en casi todos los aislados de UPEC, es la proteína FimH asociada al pili tipo 1. La FimH, puede unirse a una variedad de glicoproteínas de la membrana del huésped que contienen manosa, así como a componentes de la matriz extracelular. Al entrar en la vejiga, la UPEC se encuentra con un glucocáliz delgado rico en glicosaminoglicanos que está asociado de forma continua con las células sombrilla superficiales diferenciadas terminalmente. Estas células, comprenden la capa externa del urotelio. En la superficie de estas células, las fimbrias tipo 1 se unen a sus respectivos receptores: las uroplaquinas, así como en los receptores de la integrina  $\beta 1-\alpha 3$ <sup>115</sup>.

Además de UPEC, se sabe también. *K. pneumoniae* tiene la capacidad de unirse a las uroplaquinas, cuando se produce esta unión, se activan diferentes vías de señalización y contribuye a la colonización de las células del tracto urinario. Al multiplicarse y superar la vigilancia inmunológica del huésped, los uropatógenos pueden ascender posteriormente a los riñones, adhiriéndose nuevamente a través de adhesinas o pili para colonizar el epitelio renal y luego producir toxinas que dañan los tejidos<sup>75</sup>.

Por otro lado, las fimbrias P presentan 3 variantes moleculares de PapG (I, II, y III) que son codificadas por los correspondientes alelos (papG alelo I, papG alelo II, papG alelo III) que determinan la especificidad de la adhesina PapG. Este tipo de adhesina, se asocia sobre todo con las cepas UPEC causantes de infecciones de riñón (pielonefritis). Estas adhesinas se unen a los receptores Gal $\alpha$ -1,4-Gal $\beta$  presentes en la serie de globos de glicolípidos en las células renales epiteliales. Esto lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias y el reclutamiento de neutrófilos, produciendo daño tisular y complicaciones renales, contribuyendo con la patología de la infección<sup>116</sup>.

Así como se promueve la unión bacteriana a las células y tejidos del huésped, varias de las adhesinas codificadas por los aislados de UPEC, también pueden estimular el desarrollo de comunidades de biopelículas, conocidas como comunidades bacterianas intracelulares (CBI), causando exfoliación en las células del urotelio, y reservorios intracelulares inactivos permitiendo al microorganismo sobrevivir en condiciones ambientales adversas, incluyendo las que el sistema inmune y los antibióticos producen,

favoreciendo a que se presenten infecciones recurrentes. En la orina de las mujeres y los niños infectados se observan células que contienen CBI, lo que respalda su relevancia clínica<sup>117</sup>.

Además de las adhesinas, las cepas uropatógenas secretan toxinas, así como proteínas específicas de la membrana externa. Entre las toxinas más estudiadas, se pueden mencionar a la alfa hemolisina (HlyA), la toxina autotransportadora secretada (SAT), y el factor necrosante citotóxico (CNF1), contribuyen al aumento de la capacidad citotóxica en el tracto urinario. La hemolisina es capaz de lisar eritrocitos ocasionando la liberación de hierro y otros nutrientes necesarios para el crecimiento bacteriano; CNF1 interfiere en la fagocitosis mediada por polimorfonucleares y estimula la apoptosis de las células uroteliales<sup>118-120</sup>.

Dentro de las proteínas específicas de membrana, UPEC posee un lipopolisacárido de membrana (LPS) así como una cápsula. El primero, activa de forma inmediata la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), produciendo así la respuesta inflamatoria característica de las ITU's no complicadas. La cápsula compuesta por polisacáridos (antígeno K), protege a la bacteria de la unión a los neutrófilos inhibiendo la fagocitosis, por lo tanto, ambos componentes actúan evadiendo o atacando al sistema inmune, al igual que las toxinas previamente mencionadas<sup>121</sup>.

Por otra parte, los sistemas de adquisición de hierro, son vitales para la supervivencia y colonización del tracto urinario tanto para las cepas UPEC como las no patógenas. Estos diferentes sistemas de adquisición de hierro permiten la supervivencia y multiplicación bacteriana en el ambiente limitado en hierro del tracto urinario. Para ello, los uropatógenos emplean sistemas de sideróforos para recolectar hierro del ambiente. UPEC puede producir hasta 4 tipos de sideróforos: aerobactina, yersiniobactina, enterobactina y salmochelina, siendo los 2 primeros los más importantes para la colonización del tracto urinario<sup>112, 118, 121</sup>.

Asimismo, los otros uropatógenos que comúnmente causan infecciones urinarias, como *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* y *P. aeruginosa*, poseen también factores de virulencia con importantes consecuencias en la fisiopatología de las

ITU's. Por ejemplo: cápsulas, flagelos, adhesinas, sistemas de adquisición de hierro, especies productoras de ureasas, como es el caso de *P. mirabilis*, *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*<sup>75</sup>. Se hace un resumen de estos factores de virulencia en la tabla 3.

**Tabla 3. Factores de virulencia utilizados por los principales uropatógenos.**

Factores de virulencia					
Uropatógeno	Adherencia	Toxinas	Evasión inmune	Sistemas de adquisición de hierro	Otros
UPEC	Pili tipo 1 Pili tipo p	HlyA CNF1 SAT	HlyA CNF1 SAT-1 LPS Cápsula	Aerobactina Enterobactina Salmoquelina Yersiniabactina	Flagelos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pili tipo 1 y 3	No determinadas (ND)	Cápsula ZapA	Aerobactina Enterobactina	ND
<i>Proteus mirabilis</i>	Pili MR/P Adhesinas AipA Adhesinas TaaP PMFs NAFs	Hemolisinas (HpmA y HlyA) Pta	Cápsula	Proteobactina Relacionado con yersiniabactina	Flagelos ureasa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ADN extracelular Exopolisacáridos	ND	Cápsula Elastasa Fosfolipasa Ramnolípidos	Pioquelina Pioverdina	Ureasa
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Adhesinas Ass, Adhesinas Sdrl Adhesinas Uaf.	Ass	ND	ND	Ureasa
<i>Enterococcus faecalis</i>	Pili Ebp Adhesinas Ace Adhesinas Esp	ND	Epa	ND	Sortasa A SigV MsrA MsrB
<i>Enterococcus faecium</i>	Pili Ebp Adhesinas Esp	ND	ND	ND	ND

Fuente: Elaboración propia basado en la referencia<sup>75</sup>.

### 2.12.2 Factores del hospedador

Clínicamente, los factores del huésped en la patogenia de la infección del tracto urinario (ITU) pueden considerarse factores conductuales o modificables (comportamientos asociados con un mayor riesgo de ITU), así como también los factores del huésped intrínsecos o no modificables, la genética y el género. Estos factores, influyen en la susceptibilidad del huésped a la ITU no complicada<sup>122</sup>.

Con la excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario normal es resistente a la colonización bacteriana. Cuando los gérmenes uropatógenos invaden el tracto urinario se produce una respuesta inmune, a través de una serie de mecanismos defensivos, capaces de eliminar eficazmente aquellos microorganismos que logran acceder a la vía urinaria<sup>123-124</sup>.

El primer mecanismo de defensa de la vejiga de mayor eficacia lo constituye la propia micción, mediante las propiedades químicas de la orina (acidez, concentración de urea osmolaridad), la dilución de los gérmenes por el efecto del flujo de orina y su eliminación periódica. Esto conduce a una descamación continua de las células epiteliales superficiales a las que están adheridas las bacterias. Es decir, las bacterias son lavadas de la vejiga mediante micciones repetidas, por lo que la integridad del microbioma de la orina, depende en gran medida de que no exista interrupción del flujo urinario. Llegando a este punto, conductas como retener la orina, la no micción post-coital pueden favorecer el desarrollo de una infección<sup>124</sup>.

En el urotelio se produce inhibidores de la adherencia bacteriana, entre los que se destaca la uromodulina, la inmunoglobulina A (IgA), la lactoferrina, la catelicidina y las defensinas, los cuales son secretados por diversos tipos celulares del huésped para inhibir la unión de UPEC al tracto urinario.

La uromodulina o proteína de TammHorsfall (PTH), es una glicoproteína producida por las células tubulares del asa ascendente de Henle que se encuentra en suspensión en la orina. Esta proteína estimula la liberación de las interleucinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-8; generando la maduración de células dendríticas y la migración de fagocitos a la vejiga y al riñón. La uromodulina evita la adherencia de UPEC al tracto urinario, por la inducción de agregados bacteria-uromodulina, facilitando la eliminación de la bacteria por el flujo de orina<sup>125</sup>.

Asimismo, el uroepitelio es capaz de producir péptidos con acción antibacteriana, entre las que destaca las defensinas y la catelicidina, y lactoferrina que compite con los sideróforos de los microorganismos por el hierro, nutriente indispensable para el crecimiento bacteriano<sup>124</sup>.

La inmunoglobulina A (IgA), también forma parte de la línea de defensa frente a la infección en las superficies mucosas urogenital; por medio de la inhibición de la adhesión bacteriana a las células epiteliales, a través de la vía excretora mediada por la inmunoglobulina A secretora (SIgA) y la neutralización de las toxinas bacterianas tanto intra- como extracelulares.<sup>126</sup>.

Dentro de los factores no modificables, se encuentra el género femenino. Excepto en el primer año de vida, las mujeres se ven desproporcionadamente afectadas por infecciones del tracto urinario. Múltiples estudios han documentado repetidamente una mayor incidencia de ITU en las mujeres que en los varones<sup>14, 84, 92, 122</sup>.

Como ya se ha explicado en párrafos anteriores, dentro de los mecanismos de antiadherencia presentes en el tracto urinario de la mujer, está dominado principalmente por *Lactobacillus spp.* Los lactobacilos, se adhieren a la célula uroepitelial en forma de una capa

continúa y actúa por mecanismo de inhibición competitiva por la flora uropatógena, a su vez impiden la división bacteriana al producir al medio H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ácido láctico, y bacteriocinas. El uso de antibióticos de amplio espectro, la falta de estrógenos, espermaticidas, y otros anticonceptivos; pueden alterar la flora vaginal y beneficiar la colonización de los uropatógenos<sup>84, 127</sup>.

Por otro lado, los receptores Toll-like (TLR-2, TLR-4, TLR-5 y TLR-11) componentes de la inmunidad innata, son receptores para el reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) que son expresados en las células del tracto urinario y son capaces de iniciar una fuerte respuesta inmunitaria proinflamatoria. Tras la infección se favorece la liberación de IL-8, un quimioatrayente que genera la migración de neutrófilos y macrófagos a la vejiga para el aclaramiento de la bacteria<sup>128</sup>.

La IL-8 y el resto de las quimiocinas CXC median su actividad biológica a través de dos receptores, el CXCR1 y el CXCR2. Se ha evidenciado que polimorfismos genéticos en los receptores de la IL-8, CXCR1 y CXCR2, están íntimamente asociados a la susceptibilidad en desarrollo de ITU's<sup>129</sup>.

### **2.13 Manifestaciones clínicas de las ITU's no complicadas.**

Como ya se había explicado antes, el presente trabajo abarcará solamente la clínica de las ITU's no complicadas, es decir aquella que aparece en individuos con un tracto urinario funcional y estructuralmente normal y con mecanismos de defensa intactos. A continuación, se mencionarán los síntomas de cistitis y pielonefritis no complicadas, incluyendo tanto a la población femenina, masculina y pediátrica.

### **2.13.1 Cistitis no complicadas**

La cistitis no complicada se define como la inflamación aguda, difusa y superficial de la mucosa vesical que, en la mayor parte de los casos, tiene un origen infeccioso. Esta puede ser aislada o recurrente; en el segundo caso, suele ser producida por un germen distinto, aunque es probable que la produzca el mismo germen. Se presenta sobre todo en mujeres jóvenes no gestantes, premenopáusicas, sin presentar anomalías anatómicas o funcionales subyacentes del tracto urinario ni a comorbilidades crónicas<sup>2,12-14, 88-89, 96, 101,130</sup>.

De igual manera, aunque son menos frecuentes en los hombres pueden presentar cistitis no complicadas, y esta generalmente se asocian a sexo anal y a parejas sexuales con colonización vaginal con uropatógenos, presentando los mismos síntomas de las cistitis que se describirán a continuación<sup>98-99, 131</sup>.

La clínica de la cistitis se caracteriza por aparición brusca de ardor o molestias al orinar (disuria), necesidad de orinar frecuentemente, pero eliminando poca cantidad de orina en cada micción (polaquiuria), urgencia miccional, deseo imperioso de orinar (tenesmo vesical), orina turbia y maloliente, presencia de sangre en orina (hematuria), dolor suprapúbico y con menor frecuencia puede existir incontinencia<sup>2,12-14, 88-89, 96, 130-131</sup>.

Existe una clara relación con las relaciones sexuales. Una de cada tres mujeres afirma haber sufrido cistitis después de mantener relaciones sexuales, sobre todo entre los 20 y 30 años, al ser más activas sexualmente, e incluso, las mujeres con relaciones sexuales diarias tienen un riesgo 9 veces superior<sup>132</sup>.

De hecho, el coito es el factor más influyente en las cistitis recurrentes; hay que tener presente que las características anatómicas de las mujeres van a favorecer la entrada de agentes uropatógenos a la vejiga durante la penetración en mayor medida, aunque también los hombres pueden sufrir este tipo de infecciones puesto que pueden entrar bacterias en su uretra. Este tipo de cistitis es llamado comúnmente, cistitis postcoital<sup>133</sup>.

### **2.13.2 Pielonefritis no complicada**

La pielonefritis no complicada es aquella que afecta la pelvis y al parénquima renal. En la pielonefritis no complicada, usualmente los síntomas aparecen dentro de las primeras 24 horas, y es mucho menos común que la cistitis. De igual manera afecta sobre todo a mujeres sexualmente activas, no embarazadas y premenopáusicas, sin anomalías urológicas relevantes o comorbilidades conocidas, pero también puede desarrollarse en hombres jóvenes y en población pediátrica<sup>12-14,20,39,134</sup>.

En la pielonefritis no complicada, usualmente los síntomas aparecen dentro de las primeras 24 horas, se manifiesta por dolor en la región lumbar de diversa intensidad, malestar, escalofríos y fiebre ( $>38^{\circ}$ ). Puede acompañarse con o sin los síntomas típicos de cistitis, y ocasionalmente náuseas y vómitos. Al aplicar el puño cerrado (puño percusión) sobre la fosa renal ocasiona dolor agudo, y este generalmente unilateral; a veces existe también sensibilidad en la parte inferior del abdomen, debido a una cistitis persistente que antecedió<sup>2,14,39,134-135</sup>.

### **2.13.3 ITU's no complicadas en pediatría.**

La edad es determinante, pues cuanto menor es la edad, más inespecíficos son los síntomas, tal es caso de neonatos y lactantes no continentales, en ausencia de fiebre y con sospechas de ITU, se relaciona con cistitis, por otro lado, en el caso de pielonefritis el signo guía es la fiebre sin foco, es decir cuando presentan una temperatura rectal superior a  $38^{\circ}$  de

menos de 72 horas de evolución para la que no se encuentra foco después de una historia y exploración física completas<sup>103,136</sup>.

En la práctica clínica diaria, es frecuente utilizar el término de infección del tracto urinario febril para hacer referencia a la pielonefritis aguda. Hay que tener un especial cuidado y atención en la afectación renal aguda en los neonatos y lactantes; ya que representa un 50- 80% de los casos, y son consideradas ITU's graves (especialmente en lactantes menores de 3 meses), debido a que se puede desarrollar cicatrización renal y en menor proporción según el grado de afectación, hipertensión arterial y nefropatía renal<sup>94-137</sup>.

De acuerdo con lo detallado anteriormente, las ITU en neonatos y lactantes es considerada mayormente como complicada; de hecho en niños y niñas menores a 2 años, suelen asociarse con frecuencia con anomalías anatómicas<sup>137-138</sup>. De acuerdo con Weiberg<sup>139</sup> es particularmente probable que estas anomalías causen infección recurrente si hay reflujo vesicoureteral; alrededor del 20 al 30% de los lactantes y los niños entre 12 y 36 meses con infección urinaria presentan reflujo vesicoureteral.

En niños y niñas a partir de los 2 años en adelante, los síntomas urinarios clásicos cobran mayor importancia. La presencia de disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional y/o dolor suprapúbico, en ausencia de fiebre, son sugestivos de cistitis; la asociación de fiebre, dolor en la fosa renal, malestar general y/o escalofríos son sugerentes de pielonefritis<sup>94,103,136</sup>.

Es importante mencionar, que síntomas como polaquiuria y urgencia miccional, no siempre están relacionados con ITU no complicada, sobre todo en niñas de 4 años en adelante. Estos síntomas se relacionan también con síndrome de disfunción vesical; pueden presentar además, escapes de orina (especialmente diurno), posturas anormales como entrecruzar las piernas y patrones de vaciamiento vesical anormal entre los que se incluye flujo urinario en "stacatto" (interrupciones con contracciones pélvicas) vejiga pequeña con volumen reducido y residuo posmiccional, así como vejiga perezosa con volumen aumentado<sup>94</sup>.

En tabla 4 que se presentará a continuación, se muestran los síntomas más frecuentes de ITU's de acuerdo con distintas edades pediátricas.

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la Intecciones de Tracto Urinario en niños.**

Grupos de edad	Más frecuente	Frecuente	Menos frecuente
Neonatos y lactantes	Fiebre Vómitos Letargia Irritabilidad Chorro miccional anormal Llanto durante la micción	Pérdida de apetito Retraso en el aumento de peso y crecimiento físico (retraso ponderal)	Dolor abdominal Ictericia Hematuria Orina maloliente y turbia
Niños y niñas $\geq 2$ años	Disuria, polaquiuria Tenesmo vesical dolor suprapúbico (cistitis)	Micción disfuncional Cambios en la continencia Dolor abdominal o en el flanco	Fiebre Malestar Vómitos Hematuria Orina maloliente y turbia

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias<sup>94,103,136-139</sup>.

## 2.14 Diagnóstico de las ITU's no complicadas.

En general para poder diagnosticar una ITU no complicada, aparte de la presencia de síntomas genitourinarios localizados, para obtener un diagnóstico definitivo de infección se requiere que esta sea demostrada por medio de muestras microbiológicas: examen general de orina (EGO) y urocultivo<sup>140</sup>.

### 2.14.1 Examen general de orina

El examen general de orina es una de las pruebas más solicitadas dentro del laboratorio de análisis clínicos e incluye el análisis físico, químico y análisis microscópico. En este último, se analiza el sedimento urinario en búsqueda de distintos elementos formes

diferente utilidad diagnóstica; informa la presencia de leucocitos polimorfonucleares que señalan daño tisular y de la presencia de microorganismos<sup>141</sup>.

#### **2.14.1.1 Obtención de muestras para diagnóstico microbiológico**

La orina de micción media o micción espontánea es la muestra más frecuentemente obtenida para diagnóstico microbiológico. Las técnicas de obtención de muestras de orina, a excepción de la punción suprapúbica, no permiten excluir totalmente la contaminación con bacterias de la uretra distal, lo que puede dar lugar a interpretaciones equívocas de los resultados. Es por ello, que para evitar contaminaciones y realizar una interpretación correcta del urocultivo, es fundamental, en la medida de lo posible, recoger adecuadamente la orina según las recomendaciones establecidas a continuación<sup>142</sup>.

Tradicionalmente se ha recomendado el lavado exhaustivo del área genital y perineal antes de la obtención de la muestra y la recolección de la orina en las primeras horas de la mañana, debido a que la concentración de bacterias es mayor, pero esto no siempre es posible, especialmente, en pacientes que son atendidos en servicios ambulatorios<sup>142</sup>.

La recomendación realmente importante, es la obtención de la muestra sin que la orina tenga contacto con los genitales externos. En este sentido, es fundamental instruir a las pacientes sobre la importancia de mantener separados los labios mayores durante la micción en el caso de las mujeres y la retracción del prepucio en hombres; orinando una cantidad pequeña en la taza del inodoro, para posteriormente orinar hasta la mitad en recipiente estéril, siempre manteniéndolo separado a unos centímetros de la uretra. El traslado de la muestra al laboratorio debe ser lo antes posible (inferior a 2 horas). Si el transporte o procesamiento no pueden realizarse inmediatamente es necesario refrigerar las muestras entre 2-8°C < 24 horas<sup>142-143</sup>.

Otro método de obtención, es la punción-aspiración suprapúbica. Este permite obtener orina directamente de la vejiga a través de la pared vesical por medio de una aguja

estéril. Estas muestras están exentas de contaminación y cualquier hallazgo microbiológico debe considerarse significativo. Es una técnica principalmente utilizada en pediatría incluyendo neonatos y lactantes, debido a su eficacia y sencillez, el inconveniente es que es dolorosa, traumática e invasiva<sup>144-145</sup>.

#### **2.14.1.2 Métodos de análisis de elementos formes de orina**

En la actualidad existen variedad de métodos con capacidad de detectar bacteriuria y/o piuria; destacando principalmente el uso de tiras reactivas, examen microscópico del sedimento y los sistemas automatizados<sup>146</sup>.

Las pruebas con tiras reactivas son métodos de diagnóstico comunes debido a su accesibilidad bajo costo y rapidez. Son utilizadas para reconocer inflamaciones y bacteriuria mediante la detección de enzima esterasa leucocitaria (producida por leucocitos) y nitrito (producido por bacterias de la familia Enterobacteriaceae como *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp* o *Serratia*.) en las muestras de orina. La sensibilidad y especificidad de los ensayos con tiras reactivas se reportan como 77% y 70%, respectivamente. Está claro que los resultados negativos de las pruebas de tira reactiva, deben procesarse para una evaluación adicional, incluida la observación microscópica, la tinción de Gram y el cultivo microbiológico<sup>147-148</sup>.

El examen microscópico del sedimento urinario, que generalmente se realiza junto con los procedimientos de tinción de Gram (para identificar bacterias Gram negativas o Gram positivas); en conjunto con el resto del análisis de orina, aporta valiosa información en el diagnóstico y evaluación de una ITU. La piuria definida como más de 10 leucocitos por microlitro de orina no centrifugada o más de 5 leucocitos en un campo microscópico de gran aumento (objetivo en 40 aumentos). El conteo leucocitario normal, en hombres, es de menos de 2 células por campo y en mujeres se acepta hasta 5 células por campo. Este método tiene una sensibilidad del 95% en pacientes con cistitis<sup>147-149</sup>.

Los diferentes sistemas automatizados disponibles para cribado de ITU detectan bacteriuria por diferentes métodos, y la mayoría de los laboratorios de microbiología utilizan alguno de estos sistemas para descartar orinas negativas. La sensibilidad y especificidad de cada sistema, aunque variables, resultan generalmente aceptables, pero su coste es elevado. De estos sistemas automatizados, destacan la citometría de flujo y la microscopía automática<sup>77,150</sup>.

La citometría de flujo es una técnica basada en la iluminación láser y el rastreo del haz disperso. Los resultados se obtienen midiendo haces de luz dispersados. En este método, la orina se analiza directamente en busca de microorganismos patógenos, glóbulos rojos y glóbulos blancos. La sensibilidad y especificidad de la citometría de flujo es de alrededor del 90% y 65%, respectivamente. Esta técnica se puede utilizar como una herramienta de detección única para el reconocimiento de ITU's, pero el límite de UFC/ml se determina individualmente para diferentes especies microbianas y categorías de pacientes<sup>151</sup>.

La microscopía automática, se trata de equipos altamente tecnológicos, como por ejemplo sistemas de capturas de imágenes microscópicas que son clasificadas por medio de un sistema informático. Este tipo de equipos, han logrado la eliminación de posibles variaciones o fuentes de error como son: el volumen de orina y de sedimento a analizar, el tiempo y velocidad de centrifugado, la superficie e instrumento de conteo, la interpretación de lo observado por parte del personal<sup>152-153</sup>.

## **2.14.2 Urocultivo, métodos de identificación y antibiograma.**

### **2.14.2.1 Urocultivo**

El cultivo microbiológico o urocultivo en la actualidad, sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de cualquier tipo de ITU. Es necesario para cuantificar el número de bacterias por ml, lo cual se expresa como se había mencionado anteriormente como unidades

formadoras de colonias/ml (UFC/ml), así como también permite la identificación de uropatógenos.

Los recuentos bacterianos significativos en un urocultivo en ITU'S no complicadas:

- $\geq 10^3$  UFC/mL de uropatógenos en muestra de orina de la mitad de la micción en cistitis aguda no complicada en mujeres y en hombres.
- $\geq 10^4$  UFC/mL de uropatógenos en muestra de orina de la mitad de la micción en pielonefritis aguda en mujeres o en muestra de orina de la mitad de la micción en hombres con síntomas.
- Cualquier recuento de uropatógenos en muestra obtenida por punción suprapúbica
- Recuento alto de  $\geq 3$  morfotipos bacterianos, se recomienda solicitar nuevo urocultivo con una muestra adecuada<sup>154</sup>.

La técnica de cultivo cuantitativo más utilizada es a partir de la orina sin centrifugar con una asa calibrada, que permite depositar un volumen determinado de orina sobre la superficie del medio de cultivo. En general, se suelen emplear asas de 0,001 o 0,01 ml, de forma que se puede cuantificar bacteriurias entre 100-1.000 UFC/ml y más de 100.000 UFC/ml<sup>155</sup>.

Existen numerosos medios de cultivo para sembrar una muestra de orina. La elección del medio de cultivo debe contemplar el criterio de cada laboratorio la relación costo-beneficio, de modo de elegir la opción que permita la recuperación de la mayoría de los patógenos con el menor costo posible. Así como también hay que tener en cuenta las limitaciones de cada uno<sup>156</sup>.

El medio de agar sangre permite la recuperación no solo de los patógenos habituales (*E. Coli*, *P. aeruginosa*, enterococos, estafilococos, *S. agalactiae* y levaduras), sino también los microorganismos más exigentes que no crecerían o crecerían con dificultad en los medios selectivos y diferenciales, tales como *C. urealyticum*, *A. schaalii*, *Aerococcus spp.*, algunos estreptococos, entre otros. Como desventaja de este medio, es no permite diferenciar bien entre distintos morfotipos de bacilos Gram-negativos<sup>157</sup>.

El agar MacConkey o eosina azul de metileno (EMB) es un medio con sales biliares y cristal violeta, que es selectivo y diferencial para enterobacterias y bacilos gran negativos no fermentadores. Su empleo en el urocultivo debe asociarse a otro medio no selectivo como el agar sangre para la detección de gran positivos o levaduras<sup>77, 155-157</sup>.

El medio CLED (Cistina lactosa electrolito deficiente), permite recuperar los microorganismos más frecuentes que causan infección urinaria. En este medio la capacidad invasora de la mayoría de las cepas de *P. mirabilis* se anula, lo que facilita la recuperación de microorganismos en los cultivos polimicrobianos. Se recuperan bien todas las Enterobacterias, los bacilos Gram-negativos no fermentadores, así como enterococos, estafilococos, así como la mayoría de las cepas de *S. agalactiae*, pero los microorganismos más exigentes no suelen crecer en este medio<sup>155,157</sup>.

Los medios cromogénicos específicos para infecciones urinarias, pueden ser utilizados como único medio de cultivo; son selectivos y diferenciales y gracias a algunas reacciones bioquímicas, permiten una mejor diferenciación e identificación directa de los microorganismos en el medio. En presencia de enzimas específicas, los sustratos se modifican y los cromógenos colorean específicamente las colonias. Aunque el coste de estos medios es elevado, permiten realizar la identificación directa de los uropatógenos más frecuentes sin necesidad de pruebas bioquímicas adicionales, facilitando además enormemente la detección de cultivos polimicrobianos<sup>77-157</sup>.

Una vez sembrados los cultivos, se deben incubar entre 35°C y 37°C en ambiente normal. Es conveniente incubar el agar sangre y los medios selectivos de cocos grampositivos en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% para estimular su crecimiento. Los medios se deben incubar mínimo por 18 horas antes de ser interpretados y descartados como negativos en caso tal o reincubar hasta por 48 horas en casos específicos, como por ejemplo, el resultado no concuerda con el resultado de la coloración de Gram o el estado clínico del paciente, si la técnica fue invasiva o si se observan colonias pequeñas y apenas discernibles<sup>155</sup>.

#### **2.14.2.2 Métodos de identificación**

Una vez se establezca que el microorganismo o los microorganismos cultivados ameritan, de acuerdo con los criterios expuestos, su identificación y estudio de sensibilidad a los antibióticos, se deberá proceder mediante las técnicas disponibles en el laboratorio para obtener los resultados respectivos. Las técnicas de identificación que se pueden dividir en dos grupos principales: métodos basados en las pruebas bioquímicas y basados en la proteómica.

La identificación bioquímica es un método que permite determinar la actividad metabólica y a través de ello clasificar a la cepa bacteriana. Incluyen básicamente los sistemas comerciales automatizados. Algunos, tienen paneles que combinan la parte de galería metabólica y la parte que contiene los antimicrobianos en distintas concentraciones permiten obtener tanto la identificación como la sensibilidad de los microorganismos. Otros, agregan automáticamente reactivos necesarios, incuban, leen e interpretan los resultados sin necesidad de intervención del operador<sup>157</sup>.

La espectrometría de masas es otra técnica para la identificación de patógenos a partir de cultivos. La espectrofotometría de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF), se puede utilizar para identificar bacterias

gramnegativas y grampositivas. Este método, genera una huella dactilar de masa peptídica que es exclusiva de un organismo específico y se puede comparar con una base de datos de espectros de referencia. Se trata de una técnica de rápido potencial, sensible y específico para la detección simultánea de patógenos <sup>151,158</sup>.

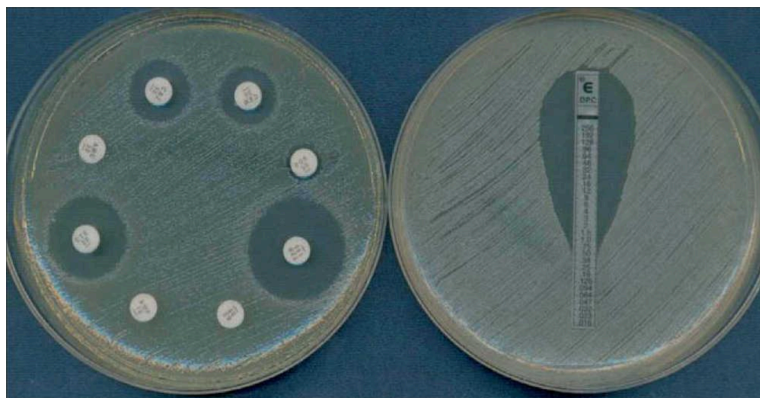
Otros métodos innovadores, incluyen la espectroscopia infrarroja, la microcalorimetría isotérmica, los biosensores, las técnicas basadas en ácidos nucleicos (incluida la PCR), los microarrays y las tecnologías de secuenciación<sup>151</sup>.

### **2.14.2.3 Antibiograma**

Si el urocultivo es positivo, es necesario realizar un estudio de susceptibilidad antibiótica de los microorganismos identificados, es decir el comportamiento de un microorganismo frente a determinados antibióticos, cuyos resultados se expresan en términos de "sensibilidad" y "resistencia". Este estudio mayormente conocido como antibiograma, es de vital importancia para establecer el tratamiento antibiótico correcto o para modificar una prescripción antibiótica previa no adecuada, así como para conocer patrones de resistencia de una localidad específica<sup>159</sup>.

Anteriormente era muy utilizado el método de difusión con disco de Kirby- Bauer, el cual consiste en dispensar discos antimicrobianos en una placa de agar, tras la aplicación del inóculo bacteriano, provocando la generación de halos, los cuales son zonas claras que se forman alrededor de los discos antimicrobianos fijados en la placa de Petri, llamada zona de inhibición del crecimiento, dicha medición se realiza con una regla, tal y como muestra la figura 3. Este método clásico es aún utilizado, debido a su sencillez, versatilidad en la elección de antibióticos, bajo coste y que no requiere de equipos especiales. Sin embargo, la principal desventaja, es que la lectura e interpretación de resultados lleva demasiado tiempo y está sujeta a errores humanos, es por ello que muy pocos laboratorios en la actualidad practican este método<sup>160-161</sup>.

**Figura 3. Método de difusión con disco de Kirby- Bauer.**



Fuente: Imagen tomada de interpretación del antibiograma: conceptos generales (I)<sup>161</sup>.

En la actualidad, debido a la aparición de múltiples resistencias bacterianas, hizo necesario la implementación de tecnología avanzada para obtener unos resultados de calidad y de forma ágil. Sistemas automáticos o semiautomáticos, como por ejemplo VITEK® 2 (bioMérieux) utilizado en muchos laboratorios; cuya principal ventaja es la de ofrecer valores de concentración mínima inhibitoria o CMI, la cual es la concentración más baja (en  $\mu\text{g/ml}$ ) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana. El principal inconveniente de estos sistemas es la obligatoriedad de adaptarse al estudio del panel de antibióticos que decide el laboratorio fabricante<sup>162</sup>.

La elección del método en cada laboratorio depende de criterios organizativos, económicos, de versatilidad y de necesidad de determinar valores de CMI. Con cualquiera de las técnicas que predicen la eficacia clínica de un antimicrobiano, siguiendo criterios establecidos por diferentes comités, la información que se genera se traduce en categorías clínicas: sensible (S) intermedio (I) o resistente (R)<sup>159</sup>.

- Sensible: significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido a la concentración sérica del fármaco que se alcanza utilizando la dosis habitual.
- Intermedia: significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido solamente a la dosis máxima recomendada
- Resistente: significa que el microorganismo es resistente a los niveles séricos del fármaco que se alcanzan normalmente<sup>162</sup>.

En la siguiente figura se ilustra un ejemplo de resultados de antibiograma para un urocultivo.

**Figura 4. Ejemplo de resultados de un antibiograma**

Antibiótico	Resultado CMI (µg/mL)	Interpretación
Ampicilina	≥ 32	Resistente
Amoxicilina/Ac.clavulánico	4	Sensible
Cefalexina	8	Sensible
Cefpodoxima	≤ 0.25	Sensible
Ceftiofur	≤ 1	Sensible
Cefovecina	≤ 0.5	Sensible
Ceftazidima	≤ 0.12	Sensible
Imipenem	≤ 0.25	Sensible
Enrofloxacina	≥ 4	Resistente
Marbofloxacina	≥ 4	Resistente
Ciprofloxacina	≥ 4	Resistente
Trimetoprim/Sulfametoxazol	≤ 20	Sensible
Gentamicina	≤ 1	Sensible
Amikacina	≤ 2	Sensible
Doxiciclina	1	Sensible
Nitrofurantoina	≤ 16	Sensible

Fuente: Imagen tomada de Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI)<sup>162</sup>.

Clásicamente, el número de antibióticos estudiados en las infecciones urinarias no complicadas era muy limitado. El aumento de tasas tanto de resistencia como en la diversidad de los mecanismos que las condicionan, hace aconsejable el estudio de un número suficiente de antimicrobianos, que incluya antibióticos de interés clínico para determinar el tratamiento adecuado para el caso particular y también otros antibióticos necesarios para una lectura interpretada del antibiograma, que permitan inferir los posibles mecanismos de resistencia<sup>163</sup>.

Con respecto a los antibióticos con utilidad clínica, como expondremos más adelante; en el antibiograma de patógenos urinarios se deben incluir antimicrobianos específicos para este tipo de infección y antibióticos de utilidad general en cualquier tipo de infección: betalactámicos, cotrimoxazol y fluoroquinolonas, seleccionados según el tipo de microorganismo.

## **2.15 Tratamiento de las ITU's no complicadas.**

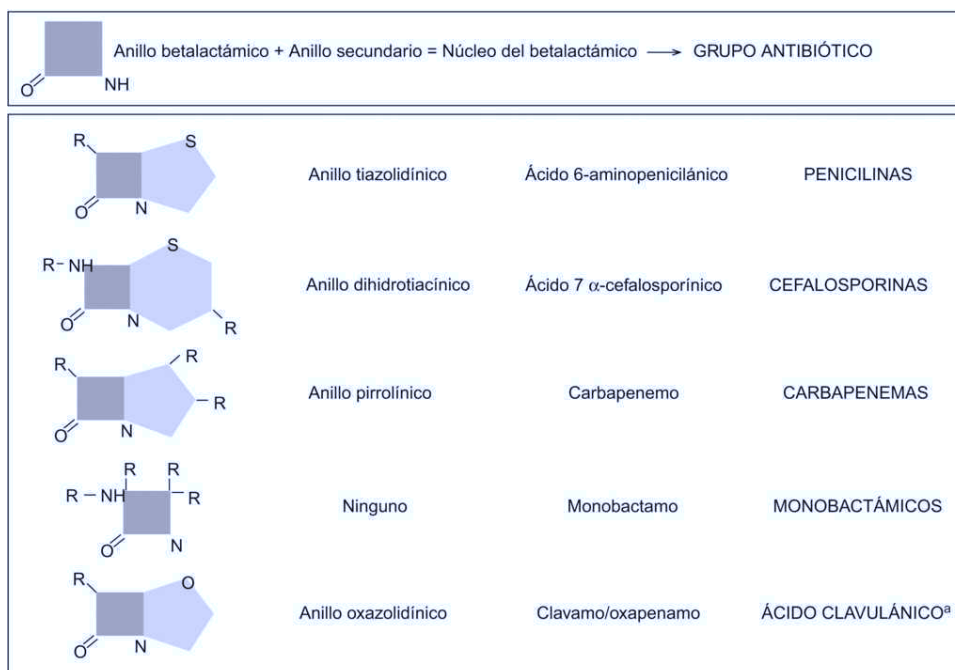
Existen diferentes variedades de antibióticos disponibles para el tratamiento de una ITU no complicada. La clasificación de dichos antibióticos se puede realizar desde varios puntos de vista; estructural (betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, entre otros), actividad (bacteriostáticos, bactericidas), espectro (amplio o bajo), según la vía de administración (orales, parenterales), o la diana molecular de acción (síntesis de la pared celular, enzimas bacterianas, síntesis de ADN o síntesis proteica). Desde el punto de vista clínico, lo más usual es agruparlos en función de su mecanismo de acción y clase estructural.

### **2.15.1. Betalactámicos**

Los betalactámicos corresponden a la familia de mayor tamaño de todos los grupos antibióticos, además de ser la más utilizada por los médicos. Su estructura química se caracteriza por la presencia de un anillo betalactámico, al cual se le atribuye el mecanismo de acción característico del grupo. Dentro de esta categoría encontramos las penicilinas,

cefalosporinas, carbapenemes y monobactámicos. Debido a los mecanismos de resistencia de las bacterias, sobre todo por la producción de betalactamasas, es muy común encontrar este grupo de antibióticos, en combinación con inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) los cuales carecen de actividad farmacológica<sup>164</sup>. A continuación, en la figura 5, se muestra las diferentes estructuras de cada grupo.

**Figura 5. Clasificación estructural de los Betalactámicos**

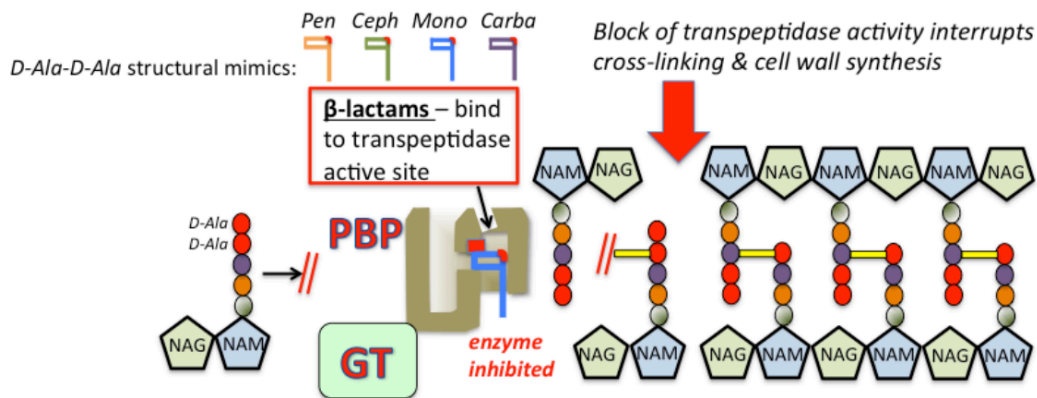


Fuente: Imagen modificada de Antibióticos betalactámicos<sup>164</sup>.

El mecanismo de acción de los antibióticos betalactámicos suele consistir en inhibiendo la enzima responsable de la síntesis de la pared celular bacteriana; tal y como se muestra en la figura 6. En la pared bacteriana, hay dos unidades que son el ácido N-acetilmurámico (NAM) y la N-acetilglucosamina (NAG), estas dos unidades están unidas por enzima transglucolasa. A cada unidad NAM se le une un pentapéptido que incluye D-alanina-D-alanina. Se produce un enlace cruzado entre los glicanos adyacentes provocando la rigidez de la pared celular las dos catalizada por la proteína fijadora de penicilinas (PBP, en sus siglas en inglés).

El anillo de los antibióticos betalactámicos es similar a estos péptidos (D-ala-D-ala) y debido a esta similitud, se unen por medio de un enlace covalente a la transglucosasa haciendo que la enzima PBP sea incapaz de catalizar más reacciones de transpeptidación. Cuando esta reacción se detiene, comienza la autólisis de los peptidoglicanos, lo que compromete la integridad de la pared celular y aumenta su permeabilidad., por lo que la actividad mediada por los betalactámicos provoca la lisis de la célula y la muerte de la bacteria<sup>165</sup>.

**Figura 6. Mecanismo de acción de los betalactámicos**



Fuente: Imagen tomada de referencia<sup>165</sup>.

Son por tanto antibióticos bactericidas, con actividad tiempo-dependiente. La eficacia clínica, se correlaciona con la obtención de un tiempo de persistencia de antibiótico (no unido a proteínas) por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) en torno al 50-60% del intervalo entre dosis consecutivas. El efecto postantibiótico es de 2 horas en cocos grampositivos y menor o inexistente frente a bacilos gramnegativos<sup>166</sup>.

Como previamente se mencionó, el mecanismo de resistencia adaptativo más importante frente a los betalactámicos es la producción de betalactamasas por parte de algunos microorganismos (*S. aureus*, enterobacterias como *Salmonella spp.*, *Escherichia*

*coli*, *Shigella spp.*). Otros microorganismos, como *Klebsiella pneumoniae*, producen betalactamasas de forma natural, por lo que son resistentes a las penicilinas naturales de forma intrínseca<sup>164</sup>.

Lo espectros de actividad antimicrobiana de los betaláctamicos son diversos que abarca a cocos grampositivos en el caso de las penicilinas, excepto a *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, en sus siglas en inglés), bacterias gramnegativas, y algunas bacterias anaerobias. En el caso de las penicilinas, las subclasificaciones aminopenicilinas y anti-pseudomonas extienden su espectro a gramnegativas. Los carbapenémicos y monobactámicos son de uso restringido, para el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes, en particular las productoras de betalactamasas de espectro amplio<sup>167</sup>.

Con respecto a sus características farmacocinéticas, después de su administración oral, la absorción de los diferentes betalactámicos, es variable y depende parcialmente de su estabilidad en medio ácido y de su unión a las proteínas. Se distribuyen ampliamente en los líquidos y tejidos corporales. Por otro lado, su eliminación es principalmente renal y pequeñas cantidades lo hacen por otras vías. Aproximadamente el 10 % de la excreción renal se hace por filtración glomerular y el 90% por secreción tubular<sup>168</sup>.

#### **2.15.1.1 Aminopenicilinas**

Se trata de un grupo muy pequeño, pero de antibióticos de fundamental importancia: ampicilina y amoxicilina. Si a la bencil-penicilina se le añade un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) se tiene ampicilina; y si a la ampicilina se le añade un hidroxilo (-OH), se tiene amoxicilina. La adición del grupo amino, que pareciera insignificante, cambia espectacularmente a la penicilina: permite su administración oral y amplía su espectro, de modo que ahora incluye a varios gérmenes gramnegativos de importancia.

Con su amplio espectro y administración oral, fueron rápidamente adoptadas como tratamiento de elección en las más diversas infecciones, y por supuesto incluidas, las ITU's. Cuando surgieron los inhibidores de beta-lactamasas, como el ácido clavulánico o el sulbactam, las aminopenicilinas fueron los fármacos ideales a los cuales asociarlos, con lo que surgieron la amoxicilina-clavulanato y ampicilina-sulbactam. La principal diferencia entre ellas, es la amoxicilina es que la segunda se absorbe oralmente mucho mejor, esto implica que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores y más uniformes<sup>169</sup>.

Refiriéndose a las ITU, la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico es activa frente a bacterias grampositivas aerobias y facultativas como *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos productores de betalactamasas, *S. agalactiae* y otros estreptococos betahemolíticos, *Enterococcus, spp*; *Corynebacterium, spp* y bacterias gramnegativas aerobias y facultativas como *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, y *Klebsiella, spp*<sup>106</sup>.

Sin embargo, una vez más las bacterias lograron desarrollar mecanismos de resistencia, aún con la presencia de los inhibidores de betalactamasas. La resistencia a los inhibidores de betalactamasas en patógenos productores de este tipo de enzimas se debe principalmente a dos mecanismos: betalactamasas variantes con sensibilidad disminuida o hiperproducción de enzimas como TEM-1, TEM-2, SHV mutaciones de estas enzimas conocidos como IRT, betalactamasas tipo OXA y cromosómica AmpC. Además, estos dos mecanismos pueden aparecer unidos a otros, como una disminución de la entrada del inhibidor, la presencia de bombas de flujo, y alteraciones de la permeabilidad bacteriana por pérdida de porinas<sup>170</sup>.

### **2.15.1.2 Cefalosporinas**

Las cefalosporinas son el grupo de betalactámicos más usado en todo el mundo debido a su amplio espectro de actividad, su buen perfil farmacocinético, su alta eficacia terapéutica su baja toxicidad y porque han mostrado tener una mejor resistencia contra las B-

lactamasas<sup>171</sup>. Estas características, las convierte en fármacos eficaces en ITU's no complicadas, especialmente cuando existen resistencias a otros antibióticos comunes utilizados para esta patología.

Se agrupan en generaciones, de acuerdo con su espectro de actividad. Las de primera generación administradas por vía oral incluyen a cefalexina y cefadroxilo, las cuales son activas contra cocos grampositivos, pero tienen una actividad limitada frente a bacilos gramnegativos. Las de segunda generación aumentan el espectro a ciertos bacilos gramnegativos, por ejemplo, cefuroxima con administración oral.

Por otro lado, las cefalosporinas de tercera generación suelen resultar más eficaces *in vitro* frente a los bacilos gramnegativos y frente a los cocos grampositivos (excepto *S. Aureus*) que los fármacos de primera y segunda generaciones. Las de cuarta generación, de administración parenteral tienen un extenso espectro de acción comparadas con las de tercera generación y tienen una gran estabilidad contra Beta-lactamasas mediadas cromosomalmente y por plásmidos. Por lo tanto, ambas generaciones son reservadas a infecciones más graves, con el fin de limitar el aumento de las tasas de resistencia<sup>171</sup>.

Aunque existen más grupos dentro de los betalactámicos, como los carbapenemes y monobactámicos, no son utilizados regularmente en ITU's no complicadas, salvo en ocasiones cuando no exista una alternativa eficaz.

### **2.15.2 Fluoroquinonas**

La aparición de las quinolonas inicia con el uso del ácido nalidíxico, este fue sintetizado a partir de la cloroquina, y se empleó en el tratamiento de las infecciones urinarias. Más tarde surgieron las quinolonas de primera generación, en la actualidad estas apenas se utilizan, presentan actividad frente a enterobacterias otros bacilos gramnegativos, y son prácticamente inactivas frente a grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios.

Posterior a la aparición de la primera generación se llegó a la conclusión de que al añadir un flúor en el anillo 6 de la estructura química de los compuestos, adquirirían un espectro más amplio, ganando así actividad contra mayor cantidad de agentes microbianos, a partir de este momento pasaron de llamarse quinolonas a ser llamados fluoroquinolonas<sup>172</sup>.

En la actualidad estos presentan una potente actividad antibacteriana, principalmente frente a bacterias gramnegativas aerobias y facultativas, presentan una buena absorción cuando se administran por vía oral, logrando concentraciones séricas adecuadas.

Gracias a la modificación química de la molécula se han ido obteniendo diferentes generaciones de quinolonas con mejor actividad, mayor espectro y con características farmacocinéticas mejoradas. Tal como, el ciprofloxacino, fluorquinolona de segunda generación, esta tiene mayor actividad sobre bacilos gramnegativos incluida la *Pseudomonas aeruginosa*, por otro lado, el levofloxacino, siendo fluorquinolona de tercera generación, tiene actividad sobre *S. pneumoniae*, y el moxifloxacino, fluorquinolona de cuarta generación, actúa mayormente sobre grampositivos y anaerobios. Esta familia cuenta con actividad bactericida potente<sup>172</sup>.

Las quinolonas actúan sobre el ADN cromosómico bacteriano, como mecanismo de acción, uniéndose a las topoisomerasas e inhibiendo su acción. Las topoisomerasas son enzimas que son protagonistas en el proceso de síntesis del ADN. En las bacterias gramnegativas, principalmente, la topoisomerasa II o ADN girasa, cuya función es mantener un nivel de enrollamiento del ADN que permita el movimiento hacia los complejos que se forman en la replicación y la transcripción. Al inhibir esta enzima no es posible el proceso de enrollamiento por lo que la bacteria muere<sup>172</sup>.

Los sistemas de resistencia a quinolonas pueden dividirse en dos grupos:

- a) Los que están codificados en genes cromosómicos, que incluyen las modificaciones en los sitios blanco del antibiótico y los sistemas de expulsión; como por ejemplo mutaciones en *gyr A*, el gen que codifica la subunidad A de

la ADN-girasa, y las mutaciones en *parC*, el gen que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV, el primero más común en los gramnegativos y el segundo en grampositivos<sup>173-174</sup>.

- b) Los codificados por genes presentes en plásmidos, que incluyen a las proteínas Qnr, la enzima aminoglucósido acetil transferasa modificada y los sistemas membranales de expulsión<sup>173</sup>.

Como aspecto negativo de este grupo, son las reacciones adversas que producen, entre las que se puede mencionar, náuseas, diarrea severa, alteración de la función hepática (elevación de transaminasas), prolongan el intervalo QT, neuropatías, dolor y debilidad muscular, tendinitis y artropatías. Por lo que, los riesgos del uso de fluoroquinolonas superan los beneficios para el tratamiento de infecciones no complicadas como la cistitis no complicada. Los antibióticos no están indicados para estas afecciones o, por lo general, se encuentran disponibles agentes alternativos con perfiles de toxicidad más bajos para su tratamiento<sup>175</sup>.

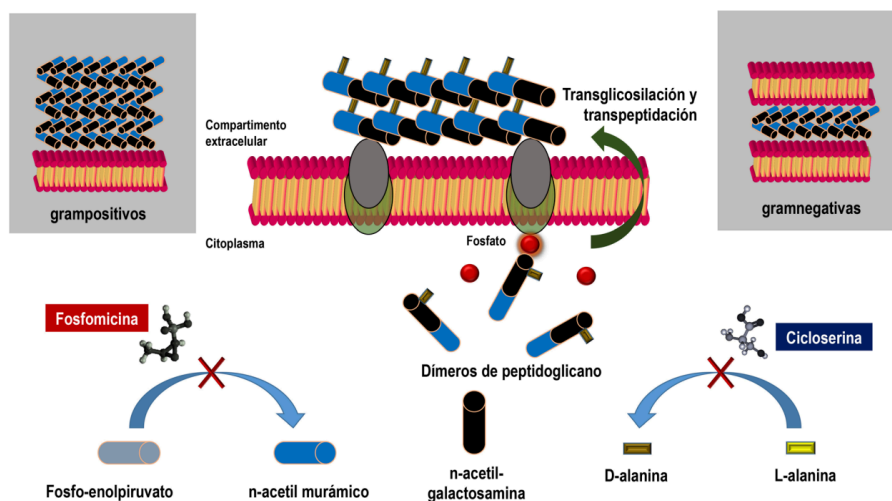
### **2.15.3 Fosfomicina**

El antibiótico fosfomicina es una molécula descubierta hace muchos años, desde 1969, es una molécula de bajo peso molecular, con una estructura epoxídica, con actividad bactericida, a partir de esta molécula original se pueden obtener distintos tipos de sales. Las formulaciones comercialmente disponibles para el tratamiento con fosfomicina oral son fosfomicina trometamol y fosfomicina cálcica. La fosfomicina trometamol, que es un derivado del ácido fosfónico de la fosfomicina, es soluble en agua y con una biodisponibilidad considerablemente mejor para su uso oral, al compararla con la molécula original, ya que en forma de sal se ve mejorada su humectabilidad y por ende su disolución<sup>176</sup>.

Fosfomicina es un agente antibiótico bactericida. Inhibe una reacción catalizada por enzimas en el primer paso de la síntesis de la pared celular bacteriana (figura 7). Específicamente, se une covalentemente al grupo tiol de una cisteína, en el sitio activo de la UDPN-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), enzima responsable de catalizar la

formación de N-acetilmurámico, precursor del peptidoglucano, a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato. Debido a la unión de la fosfomicina a MurA, se provoca la lisis bacteriana y consecuentemente, la muerte celular<sup>177</sup>.

**Figura 7. Mecanismo de acción de la fosfomicina**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>177</sup>.

La fosfomicina es considerablemente activa frente a patógenos gramnegativos y grampositivos. En concreto, la fosfomicina se considera activa frente a *Enterococcus* spp. (incluyendo *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* independientemente de la resistencia a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (independientemente de la resistencia a la meticilina). Sin embargo, estudios de susceptibilidad *in vitro*, indica resistencia en *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Mycobacterium tuberculosis*<sup>176-177</sup>.

El mecanismo de acción y la estructura de la fosfomicina son únicos, lo que hace que la resistencia cruzada sea poco frecuente. Sin embargo, se han identificado varios mecanismos que confieren resistencia a la fosfomicina. Mutaciones en MurA, y mutaciones en genes cromosómicos *glpT* y *uhpT*, que codifican los transportadores de fosfomicina, dan como resultado el bloqueo o disminución de la captación de fosfomicina.

En cuanto a sus características farmacocinéticas fosfomicina trometamol, tiene una buena biodisponibilidad, la evidencia sugiere que la coadministración de fosfomicina trometamol con alimentos puede reducir la absorción del fármaco. Se distribuye ampliamente en el organismo debido a su bajo peso molecular. Tras una dosis única de 3 g de fosfomicina trometamol, las concentraciones altas en orina y tejido vesical, se retienen durante 1 a 3 días, lo cual es suficiente para eliminar la mayoría de los uropatógenos comunes<sup>176</sup>.

De acuerdo con su espectro, baja resistencia y a sus características farmacológicas, hacen que la fosfomicina, sea uno de los antibióticos de elección en tratamiento de ITU's no complicadas.

#### **2.15.4 Nitrofurantoína**

El conocimiento sobre la nitración de compuestos heterocíclicos en la década de 1940 condujo a la creación de miles de nitrofuranos, entre los cuales el más conocido clínicamente es la nitrofurantoína. Esta fue aprobada por la FDA en 1953 para el tratamiento de la infección del tracto urinario inferior (ITU), este medicamento posee varios mecanismos de acción los cuales no se conocen por completo.

Se le conoce como nitrofurano a aquellos compuestos cuyo núcleo base es el furano, anillo heterocíclico de cuatro átomos de carbono y uno de oxígeno. Dentro de sus propiedades se puede encontrar que son compuestos poco solubles en agua y se dispone de ellos en forma microcristalina y macrocristalina<sup>178</sup>.

De los mecanismos de acción de la nitrofurantoína, conocidos se sabe que actúa bloqueando la síntesis proteica en el ribosoma, rompe las cadenas de ADN y bloquea la actividad de la acetil-coenzima A. Tiene actividad bactericida, con eficacia máxima a concentración varias veces el valor de la concentración inhibitoria mínima (CIM). La aparición de resistencias durante el tratamiento es muy rara probablemente debido a sus varios mecanismos de acción<sup>179</sup>. Se ha comprobado que la nitrofurantoína alcanza concentraciones terapéuticamente activas solo en el tracto urinario inferior y que su actividad

es mayor en medio ácido, por esto se ha designado como tratamiento base de las ITU's no complicadas<sup>178</sup>.

Con respecto a su espectro es activa con CIM <10 mg/l frente a microorganismos grampositivos, incluyendo *S. aureus*, *S. saprophyticus*, estreptococos y enterococos, y frente a muchas enterobacterias, como *E. coli* (incluyendo la mayoría de las cepas productoras de BLEE), *Salmonella*, *Shigella* y más del 50% de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*. Por otro lado, ha mostrado resistencias frente a *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia* y *P. aeruginosa*<sup>178-179</sup>.

Además de la resistencia intrínseca previamente mencionada, las tasas de resistencia a este antibiótico son bajas, pero cuando ocurre, se cree que se deben a la pérdida de la actividad de la nitrorreductasa intracelular a través de mutaciones secuenciales en las regiones del ADN que codifican estas enzimas<sup>178</sup>.

Cabe resaltar que la toxicidad de este antibiótico es reversible y, en general, menos frecuente que la de los fármacos utilizados en ITU's no complicadas. Sin embargo, usos prolongados (continuos o intermitentes), de este fármaco puede producir los efectos secundarios más temidos de la nitrofurantoína, la fibrosis pulmonar, la hepatotoxicidad y síntomas de hipersensibilidad que han resultado graves en algunos casos<sup>178-179</sup>.

### **2.15.5 Cotrimoxazol**

El cotrimoxazol (TMP-SMX), es producto de una asociación sinérgica de trimetoprima y sulfametoxazol, y pertenece a una clase de medicamentos llamados sulfonamidas. Su acción consiste en detener el crecimiento de las bacterias, es decir es un antibiótico bacteriostático. Los dos componentes interfieren con la síntesis bacteriana de ácido tetrahidrofólico, intermediario esencial para la producción de ácidos nucleicos. Las bacterias sensibles son las que requieren sintetizar el ácido p-aminobenzoico (PABA)<sup>180-181</sup>.

Cuando se administran por vía oral, se absorben en forma rápida y casi completa en la porción superior del tracto gastrointestinal, además las concentraciones plasmáticas de ambas están generalmente en una proporción 1:20, tras la administración oral. Se distribuye ampliamente en tejidos principalmente en pulmones y riñones donde las concentraciones de este fármaco llegan a ser altas. Las dos sustancias, así como sus respectivos metabolitos, se excreta en la orina en 24 horas, por medio de filtración glomerular y secreción tubular; ambas sustancias activas dan concentraciones en la orina considerablemente mayores que las concentraciones en la sangre<sup>181</sup>.

El cotrimoxazol actúa sobre un gran número de microorganismos, incluyendo la mayoría de bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas aerobias aisladas en ITU's no complicadas, y durante muchos años ha sido un fármaco de primera elección en el tratamiento empírico de la ITU no complicada; sin embargo, en la actualidad se recomienda evitar la utilización empírica de cotrimoxazol en la infección urinaria debido a las altas tasas de resistencia, si bien, puede ser alternativa, si se demuestra susceptibilidad en el antibiograma del cultivo<sup>10,48</sup>.

#### **2.15.6 Aminoglucósidos**

Los aminoglucósidos están producidos fundamentalmente por microorganismos pertenecientes a los géneros *Streptomyces* y *Micromonospora*. Tras su descubrimiento surgieron una serie de derivados semisintéticos, como la gentamicina y amikacina entre otros, pero los mencionados, en ocasiones son utilizados como opciones terapéuticas en ITU's no complicadas, pero generalmente están reservados a infecciones más graves<sup>10-182</sup>.

Presentan actividad bactericida dependiente de la concentración, es decir, se necesita una concentración elevada para producir la muerte de las bacterias, además de esto, la actividad bactericida depende de que el aminoglucósido pueda penetrar al interior de la célula bacteriana durante la síntesis de proteínas de esta. Dicho lo anterior, su mecanismo de acción ocurre con el paso de moléculas de aminoglucósidos a través de los poros de la pared en

crecimiento que, al alcanzar los ribosomas se une a la subunidad 30s produciendo errores en la lectura del código genético, y en consecuencia inhibe la síntesis proteica bacteriana<sup>182</sup>.

Son activos frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Las bacterias grampositivas varían en su sensibilidad a estos antibióticos: las cepas de *Staphylococcus spp.*, con sensibilidad a meticilina, son sensibles, mientras que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Enterococcus, spp.* suelen ser resistentes a uno o varios aminoglucósidos. No obstante, la actividad frente a los grampositivos reside fundamentalmente en la sinergia que se produce al asociarlos a betalactámicos y a glucopeptidos, debido a que estos últimos facilitan la incorporación de aminoglucósido al interior de la bacteria promoviendo una acción bactericida mayor<sup>183</sup>.

Debido a lo anterior mantienen un perfil de susceptibilidad adecuado en los cuadros de infecciones de las vías urinarias, incluso como monoterapia. Sin embargo, los aspectos negativos de estos antibióticos son los graves efectos adversos: ototoxicidad, nefrotoxicidad (ya que su excreción es fundamentalmente renal) y bloqueo neuromuscular; por lo tanto, se debe educar a los pacientes para que estén atentos a los signos de advertencia de estos efectos adversos antes de iniciar la terapia con aminoglucósidos, además que su uso debe ajustarse a la función renal y vigilancia de niveles plasmáticos para asegurar seguridad y efectividad<sup>182-183</sup>.

### **2.15.7 Tratamiento en la cistitis**

Hay muchas cosas a considerar cuando se trata la cistitis. La elección entre agentes debe ser individualizada y depende de la duración del tratamiento, así como del posible organismo involucrado. De acuerdo con las pautas, no existe un antibiótico único y mejor para tratar la cistitis aguda no complicada. En resumen, para una correcta elección del tratamiento se debe tomar en cuenta el tipo de paciente (mujer, hombre, niño), su eficacia, la complejidad de la pauta posológica (una única dosis diaria facilitará el cumplimiento), el

coste, la disponibilidad, el riesgo de efectos adversos, las tasas de resistencia y la propensión a causar daños colaterales<sup>10,12-14,38,48,96-99,101,184</sup>.

La mayoría de los autores, considera que no es necesario la realización de un urocultivo en los casos de cistitis no complicadas ya que la presentación clínica es suficiente, aunque puede ser corroborado por tira reactiva de orina para establecer un diagnóstico, además que, los organismos causantes así como sus patrones de sensibilidad antibiótica son predecibles. Por eso la mayoría de las veces se elige un tratamiento empírico<sup>38, 41, 48-96-97,140</sup>.

El urocultivo solo es necesario en casos dudosos con síntomas atípicos, si se sospecha pielonefritis, o en aquellos que presenten mala respuesta al tratamiento<sup>91</sup>. Además, hay circunstancias en las que los médicos pueden justificar o elegir obtener un cultivo de previo a la terapia, como cuando está indicado por la necesidad de una administración cuidadosa de antimicrobianos<sup>89</sup> Por lo anterior, se recomienda que la terapia empírica se base en los patrones locales de susceptibilidad de los principales uropatógenos involucrados<sup>86-87</sup>.

La principal meta del tratamiento en las cistitis es el alivio sintomático. Por lo general, los pacientes con ITU no complicada en pocos días de tratamiento resuelven con facilidad el cuadro infeccioso. Con el apropiado manejo de antibióticos, la respuesta clínica se da en las primeras 24-36 horas. Los pacientes deben recibir una terapia con agentes bajos en toxicidad y con bajo riesgo de alterar la flora intestinal<sup>13-101</sup>.

Si el paciente persiste de manera sintomática después de 48 a 72 horas de recibir tratamiento farmacológico, este debe someterse a evaluación médica, para detectar otras posibles afecciones que puedan estar causando esos síntomas y factores que puedan comprometer la respuesta clínica. Esto incluye cultivo de orina y tratamiento empírico con otro agente antimicrobiano. El tratamiento posterior debe adaptarse al perfil de susceptibilidad del organismo causal aislado y debe realizarse con rapidez para evitar complicaciones al paciente<sup>37,41,88,97-99</sup>.

### 2.15.7.1 Opciones terapéuticas en cistitis no complicadas en la mujer.

Como se ha mencionado el desarrollo de este trabajo, las mujeres son más propensas a adquirir ITU's no complicadas; y principalmente estas se manifiestan como cistitis. Los principales antibióticos utilizados son: nitrofurantoína, trimetoprima-sulfametoxazol, fosfomicina-trometamol; como primera línea, y como alternativas aminopenicilinas, cefalosporinas y fluorquinolonas.<sup>1-2,171</sup> Además, de los antibióticos, generalmente se recomienda el uso concomitante de acetaminofén o ibuprofeno y adecuado aporte líquido<sup>98</sup>.

La recomendación de TMP-SMX es 160 mg/800 mg vía oral (VO) cada 12 horas durante 3 días, sin embargo, como se mencionó en el apartado anterior, las tasas de resistencia a este antibiótico han aumentado en varios países y comunidades, en la práctica actual sólo se acepta como tratamiento empírico, siempre y cuando las tasas de resistencia locales no excedan el 20%<sup>13,48,101</sup>.

Por lo tanto, es preferible como primera línea la nitrofurantoina cuya pauta es 100 mg VO cada 12 horas por 5-7 días, este antibiótico es ideal considerando su bajo costo, las bajas tasas de resistencia asociadas y sus pocos efectos adversos en tratamientos cortos<sup>1,3,96-99, 178-179</sup>. Por otro lado, fosfomicina 3g administrado por VO como dosis única; de hecho, es su principal ventaja, al ser administrado como monodosis permite un mejor apego al tratamiento, y proporciona niveles antibióticos equivalentes a tres días<sup>12-14, 38, 48, 84, 176</sup>.

Las aminopenicilinas en combinación con inhibidores de betalactamasas como ampicilina/sulbactam o amoxicilina/ácido clavulánico y las cefalosporinas orales en general no son efectivos en tratamientos cortos y no son recomendados como terapia empírica por sus efectos colaterales adversos. En caso de que se requiera, utilizar estos antibióticos de manera alternativa, se recomienda amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg VO cada 8 horas, cefadroxilo y cefalexina (500 mg cada 12 horas) cada uno de ellos administrado durante 5 a 7 días, lo que puede dificultar el cumplimiento del tratamiento<sup>1-2, 13, 37-38, 41, 48,184</sup>.

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación (cefuroxima, cefixima) constituye una alternativa válida, aunque su precio es más elevado y sus tasas de recidiva pueden ser mayores. Además, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que muchos autores recomiendan preservar su uso para infecciones más graves <sup>1,12-14, 37-38,88,171</sup>.

Las fluoroquinolonas ofloxacino 200 mg, norfloxacino 400 mg, ciprofloxacino 250mg cada 12 horas y levofloxacino 250-500 mg cada 12-24 h, son altamente eficaces en los regímenes de 3 días, pero deben considerarse como antibióticos alternativos debido a su alta propensión de efectos adversos, presenta un amplio espectro, por lo que se restringe su uso solo cuando es necesario para evitar la formación de resistencias. <sup>1-2, 12-14, 96-99,184</sup>.

#### **2.15.7.2 Opciones terapéuticas en cistitis no complicadas en el hombre**

De acuerdo con lo investigado, este tipo de infección se ha considerado como complicada por ocurrir la mayoría de las veces en niños recién nacidos y en hombres con alguna anomalía urológica, obstrucción y el uso de instrumentación. Debido a esto, hay pocos estudios acerca del tratamiento en hombres con cistitis no complicada<sup>98-99,138-185</sup>.

Sin embargo, en la actualidad se ha llegado a considerar que al menos el 20% de los hombres menores de 50 años, pueden padecer de ITU'S no complicadas. Se recomiendan un tratamiento de 7-14 días, ya que la complicación es mayor en hombres que en mujeres, debido a la probabilidad de que exista algún factor oculto, por ello un tratamiento más prolongado, puede reducir la probabilidad de infección prostática persistente<sup>185</sup>.

En el caso de varones, el tratamiento se basa en algunos antibióticos y en las mismas dosis diarias que en la cistitis de la mujer, la diferencia radica como se mencionó, que la pauta de tratamiento se prolonga. Entre ellos se utilizan mayormente, fluoroquinolonas, TMP-SMX y nitrofurantoína, aunque está última al no alcanzar aptas concentraciones el tejido prostático, por lo que no se utiliza como primera opción<sup>101,185</sup>.

### **2.15.8 Tratamiento en pielonefritis no complicadas**

En cuanto al tratamiento de pielonefritis no complicadas, el objetivo del tratamiento es erradicar el microorganismo causal a corto tiempo y alcanzar concentraciones terapéuticas en la sangre y de esta manera evitar complicaciones, además generalmente se envía tratamiento analgésico y antipirético. Ante la sospecha de una pielonefritis es indispensable la solicitud de urocultivo y antibiograma<sup>91,135</sup>.

Las pautas para pacientes ambulatorios son las fluoroquinolonas: ciprofloxacino 500 mg VO cada 12 horas por 7 días o levofloxacino 500 a 750 mg VO al día por 5 a 7 días, respectivamente. Si la resistencia supera el 10%, lo que es probable en nuestro medio por la evidencia global (aunque faltan estudios respecto a la susceptibilidad de ITU a nivel ambulatorio), lo recomendable es iniciar el tratamiento con una dosis de ceftriaxona (1g IV por 1 vez) o un aminoglucósido amikacina 15mg por kg al día vía intravenosa (IV), gentamicina 5-7mg por kilogramo al día IV, para luego continuar con ciprofloxacino mientras se obtiene el resultado del urocultivo<sup>10,38-39, 48 89, 107,135</sup>.

Las cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico, TMP-SMX pueden ser alternativas o si se demuestra sensibilidad al antibiótico posterior a la realización del antibiograma como terapia definitiva. Las pautas son, cefuroxima 500mg vía oral cada 12 horas y cefixima 400 mg vía oral cada 24 horas, ambos durante 7-10 días o bien, amoxicilina/ácido clavulánico 500 mg vía oral 3 veces al día durante 10-14 días, TMP-SMX 160/800 mg VO cada 12 horas 10-14 días si las resistencias locales son menores al 20%<sup>10,12-14,48,91,107</sup>.

### **2.15.9 Tratamiento en ITU'S no complicadas en pediatría.**

De igual manera que la población adulta, elección del tratamiento dependerá de la resistencia antibiótica local. El tratamiento empírico se basa en las tasas de resistencia de *E. coli*; más del 90% de las cepas son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación, fosfomicina, aminoglucósidos y nitrofurantoína<sup>103, 186</sup>.

Cefuroxima y cefixima tienen un perfil discretamente superior a amoxicilina-clavulánico frente a *E. coli* y otras enterobacterias (*P. mirabilis* y *K. pneumoniae*), *E. faecali* presenta, en cambio, buena sensibilidad a amoxicilina-clavulánico pero es resistente a las cefalosporinas<sup>186</sup>.

Fosfomicina es activa frente al 95% de las cepas de *E. coli*, y la mayoría BLEE, que son resistentes a cefalosporinas, aminoglucósidos, cotrimoxazol, y quinolonas. La nitrofurantoína tiene buena actividad frente a un amplio número de uropatógenos (*excepto P. mirabilis*) pero debido a su incómoda posología y sus efectos adversos, en una opción alternativa en niños. De igual manera, la administración de cotrimoxazol está indicado sólo si las resistencias locales son inferiores al 20% o si su eficacia está confirmada por antibiograma<sup>103, 186</sup>.

En los niños con pielonefritis no complicadas, es decir que no están lo suficientemente enfermos para requerir hospitalización, puede administrarse una dosis intramuscular de ceftriaxona o gentamicina, seguidos de antibióticos orales<sup>186</sup>.

## **2.16 Uso inadecuado de medicamentos en ITU'S no complicadas y su relación con los PROA.**

Cualquier utilización de medicamentos antimicrobianos (adecuados o no) aplica una presión selectiva sobre las poblaciones de microorganismos trayendo consecuencias no solo sobre la morbimortalidad sino en aspectos económicos. La resistencia antimicrobiana varía según la localización geográfica y el tipo de establecimiento de salud en que se realiza el estudio de susceptibilidad<sup>23</sup>.

La Lista de Medicamentos Esenciales 2017 de la OMS<sup>187</sup> clasifica los antimicrobianos en tres categorías:

1. Acceso clave: Son antimicrobianos de primera línea que deben estar disponibles en todo momento para tratar una amplia gama de infecciones comunes, incluidas las ITU's no complicadas
2. De vigilancia: Son agentes antimicrobianos designados como primera o segunda línea de tratamiento para un pequeño número de infecciones menos comunes o cuando se necesitan alternativas en casos de alergia. Debido a su naturaleza, se debe prestar atención a su indicación y al impacto en la resistencia a los antimicrobianos.
3. Reservado: Son antimicrobianos de último recurso, utilizados sólo en las circunstancias más graves, cuando todas las demás alternativas enumeradas en las categorías de acceso y vigilancia clave han fracasado.

Es muy común que para las cistitis agudas se elijan antibióticos de manera empírica<sup>3,13, 38,47,77,143</sup>. Pero hay que tomar en cuenta que, para definir el uso de un antibiótico empírico inicial, la resistencia del agente etiológico estudiado no debe sobrepasar el 20% esto, con el objetivo de elegir en la mayoría de los casos un antibiótico que resulte efectivo. A pesar de ello, ha sido una constante el aumento progresivo de resistencia en el tiempo y esquemas de antibióticos previamente usados en forma empírica han perdido su utilidad clínica<sup>188-189</sup>.

Como se ha mencionado a lo largo de este trabajo, *E. coli*, es el principal uropatógeno, el aumento de resistencia de las cepas es una realidad presente en diversos países, así como también los otros patógenos frecuentes en ITU's no complicadas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Enterococcus faecium*. Si bien hay variabilidad regional, el aumento de resistencia ha afectado a varios de los antibióticos más frecuentemente empleados en ITU ambulatoria como ampicilina, cotrimoxazol, fluorquinolonas, y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación especialmente por la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro expandido (BLEE)<sup>189</sup>.

Una de las estrategias disponibles para disminuir el ascenso de este problema tiene que ver con el diseño e implementación de programas que restrinjan el uso masivo o no

adecuado de los antibióticos con el fin de disminuir la exposición y así evitar la presión selectiva sobre los microorganismos<sup>190</sup>.

A estos programas se les denomina Programas de Optimización de Antimicrobianos PROA, los cuales corresponden a un conjunto de acciones locales coordinadas, multidisciplinarias que, como su nombre lo indica, buscan optimizar los medicamentos antimicrobianos, tanto en la salud humana como la animal y vegetal, de acuerdo con las normas internacionales y evidencia científica. A nivel mundial, la mayoría de los PROA han sido implementados especialmente a nivel hospitalario y en atención primaria, siendo actualmente parte de la estrategia global de la contención de la resistencia a los antimicrobianos de la OMS<sup>22-28</sup>.

Costa Rica no es la excepción, en el 2018 se creó el Plan Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, Fortalecer y ampliar los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), el cual se sustenta en la Ley General de Salud y el Decreto N° 40556-S Reglamento del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, Ley General del Servicio Nacional de Salud Animal 8495, la Ley de Protección Fitosanitario 7664 y el Reglamento a la Ley 26921-MAG<sup>29</sup>.

El éxito de estos programas a nivel hospitalario, se fundamenta en la existencia de un equipo multidisciplinar, compuesta un líder responsable de los resultados del programa, además de internistas con dedicación a las enfermedades infecciosas, microbiólogos, farmacéuticos y preventistas. La actuación debe ser diaria y dinámica, con una puesta en común de la información clínica, microbiológica, analítica y farmacocinética-farmacodinámica por parte del equipo. Las conclusiones del equipo asesor deben ser expuestas como una recomendación razonada y no impositiva al médico responsable del paciente.

Los PROAS forman parte del Plan de Acción Mundial de la OMS<sup>23</sup> sobre la Resistencia a los Antimicrobianos; de hecho, el objetivo 4 del Plan de Acción Mundial de la OMS, incluye recomendaciones para optimizar el uso de los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal. El mismo objetivo aborda específicamente la necesidad de que

los Estados miembros establezcan programas de administración "que supervisen y promuevan la optimización del uso de antimicrobianos a nivel nacional y local de acuerdo con las normas internacionales, con el fin de garantizar la elección correcta de los antimicrobianos en la dosis adecuada, basada en la evidencia.

Cada vez más, las pruebas indican que las PROA mejoran la calidad de la atención y la seguridad de los pacientes, optimizan el tratamiento de las infecciones y reducen los acontecimientos adversos asociados al uso de antibióticos<sup>191-194</sup>.

## **CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se va a presentar el proceso de realización de este estudio, además de mencionar el conjunto de acciones para describir y analizar el problema planteado en esta investigación. El objetivo de esta sección, es presentar de manera concreta, ordenada y clara cómo se fundamentaron las bases de la investigación, a través del enfoque, tipo de investigación, fuentes de información utilizadas, así como sus respectivas clasificaciones basados en los niveles de evidencia, criterios de búsqueda, de inclusión y exclusión, selección de población, muestra e instrumentos y procedimientos necesarios para el desarrollo de la investigación.

### **3.1 Enfoque**

La investigación realizada cuyo título es: “Análisis de los criterios de abordaje farmacoterapéutico a pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas para la propuesta de un programa en optimización integral en el Hospital Metropolitano, durante el III cuatrimestre 2022”; tiene un enfoque mixto. De acuerdo con Hernández, Méndez y Mendoza<sup>195</sup>, implica un conjunto de procesos de recolección, análisis y vinculación de datos cuantitativos y cualitativos en una misma investigación, para responder a un planteamiento del problema.

Los enfoques mixtos representan el más alto grado de integración o combinación entre los enfoques cualitativo y cuantitativo. Ambos se entremezclan o combinan en todo el proceso de investigación, o al menos, en la mayoría de sus etapas. Este enfoque busca obtener un conocimiento más amplio y profundo acerca del objeto de estudio y comprenderlo integralmente. Siendo verdad que se agrega complejidad al diseño de estudio; pero se contemplan todas las ventajas de cada uno de los enfoques<sup>196</sup>.

Dado lo explicado anteriormente, se respalda la elección del enfoque mixto como el método de investigación, ya que se recolectan y analizan tanto datos cuantitativos como cualitativos, y la interpretación final, es producto de toda la información en su conjunto, aportando mayor riqueza a la presente investigación.

### 3.2 Tipo de estudio

Este trabajo de investigación es un secuencial exploratoria y transversal. Según Parreño<sup>197</sup>, el tipo de investigación bibliográfica es aquella que permite hacer una amplia investigación de fuentes bibliográficas confiables.

Para hacer una investigación profunda se debe investigar documentos publicados relacionados sobre el tema y el autor recomienda, revisarlos desde los más actualizados a los menos actualizados. En otras palabras, el trabajo de revisión bibliográfica constituye una etapa fundamental de todo proyecto de investigación y debe garantizar la obtención de la información más relevante en el campo de estudio.

Por otra parte, esta investigación será secuencial exploratoria, primeramente se hará una revisión de literatura relacionada con el tema y posteriormente la recolección de datos. De acuerdo con Hernández et al<sup>198</sup>, cuando se recolectan primero los datos cualitativos, la finalidad es explorar el planteamiento con un grupo de participantes en su contexto, para posteriormente expandir el entendimiento del problema en una muestra mayor y poder efectuar generalizaciones a la población.

El valor de una investigación exploratoria radica en que se investigan problemas poco estudiados, indagando desde una perspectiva innovadora, y de esta manera se ayuda a identificar conceptos promisorios para preparar el terreno para nuevos estudios<sup>195</sup>. Tomando en cuenta lo anterior, en el Hospital Metropolitano no existen trabajos actualizados y enfocados acerca de la valoración de la prescripción antibiótica en la ITU no complicadas.

Por último, esta investigación tiene también un diseño transversal. En este tipo de investigación, se recopilan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables; es como tomar un retrato de algo que sucede, pueden abarcar varios grupos o subgrupos de personas, objetos o indicadores; así como diferentes comunidades, situaciones o eventos, pero la recolección de datos siempre se realiza en un momento único<sup>61</sup>.

Los datos que fueron analizados comprenden el período de enero a junio del 2022, de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, contemplando las sedes de San José (Central, Lindora, Plaza Lincoln), así como las ubicadas en Quepos, Liberia y Huacas. Los resultados cualitativos se utilizarán para explicar resultados cuantitativos de pacientes con ITU's no complicadas, cuyo propósito es fungir como una herramienta para la optimización antibioticoterapéutica en la patología mencionada, en este hospital.

### **3.3 Fuentes de Información**

Las fuentes de información científica, son instrumentos que proporcionan conocimientos propios de un área. Estas se clasifican en fuentes primarias, secundarias y terciarias las cuales contienen datos verídicos y confiables sobre algún tema en específico. Por ello, es conveniente tener varias fuentes de información y métodos para recolectar los datos, ya que se posee una mayor riqueza, amplitud y profundidad de información si provienen de diferentes actores del proceso, de distintas fuentes y de una mayor variedad de formas de recolección<sup>195-199</sup>.

Las referencias o fuentes primarias proporcionan datos de primera mano, pues se trata de documentos que incluyen los resultados de los estudios correspondientes. En todas las áreas de conocimiento, las fuentes primarias más utilizadas son libros, artículos de revistas científicas y ponencias o trabajos presentados en congresos, simposios y eventos similares, entre otras razones porque son las que sistematizan en mayor medida la información, profundizan más en el tema que desarrollan, son examinadas y arbitradas por investigadores o profesionales experimentados (pares o colegas) y resultan altamente especializadas, además de que se puede tener acceso a ellas por internet recomiendan confiar en la medida de lo posible en artículos de revistas científicas, que son evaluados críticamente por editores y dictaminadores expertos antes de ser publicados<sup>198</sup>.

Por otro lado, las fuentes secundarias contienen información primaria, sintetizada y reorganizada. Están diseñadas para facilitar y maximizar el acceso a las fuentes primarias o a sus contenidos; tanto catálogos como bases de datos, son ejemplos de fuentes secundarias.

A su vez, las fuentes terciarias explican un tema o lo resumen sin citar fuentes de referencia. Estas fuentes se pueden encontrar en internet, alojadas en blogs, páginas electrónicas y otros. Sirven en algunos casos para orientarse sobre temas, pero tienen menos autoridad que las anteriores<sup>200</sup>.

Dado lo explicado anteriormente, en esta investigación se seleccionaron fuentes primarias y secundarias que aportaran información confiable y con sustento científico. Se tomaron en cuenta artículos científicos principalmente, para los cuales la herramienta fue el acceso digital a las bases de datos: Scielo, Latindex, Medlineplus, Dialnet, Pubmed, Redalyc, Google académico, entre otras, facilitadas por la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas y se analizaron los artículos de mayor relevancia. Además de otras fuentes primarias y secundarias, como libros, tesis, autores institucionales y sitios web reconocidos con valor científico. Se incluyó también la opinión de los profesionales de salud que laboran en el Hospital Metropolitano, como un aporte adicional, con respecto a la problemática establecida.

### **3.4 Población y muestra**

En una investigación la población se refiere al universo, al conjunto o totalidad de elementos sobre los que se investiga o hacen estudios. Por otro lado, la muestra es una parte o subconjunto de elementos que se seleccionan previamente de una población para realizar un estudio<sup>60</sup>.

Para la presente investigación la población total es obtenida de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano. Para la elección de la muestra, se seleccionó una muestra no probabilística, de acuerdo con Hernández et al<sup>198</sup>, en las muestras no probabilísticas, la elección de los elementos no depende de la probabilidad, sino de causas relacionadas con las características de la investigación o los propósitos del investigador.

En línea con lo anterior, se seleccionaron los datos de urocultivos positivos y con diagnóstico de ITU's no complicadas, es decir, individuos que tienen un tracto urinario

estructural y funcionalmente normal sin historia de patologías renales ni de reciente instrumentación, inmunocompetentes (sin compromiso del sistema inmunológico), individuos sin patología diabética de fondo, hombres y niños que cumplan con las características anteriores; y en el caso de pacientes femeninas no gestantes ni postmenopáusicas.

### **3.5. Criterios de búsqueda de la información**

En cuanto a los criterios de búsqueda, los mismos se fundamentaron en los objetivos de la presente investigación utilizando para ello descriptores en motores de búsqueda, en periodos de estudio determinados. Asimismo, se efectúa la búsqueda en idioma inglés debido a que gran cantidad de fuentes primarias que se encuentran en este idioma, así como también, en el idioma español esto se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5. Criterios de búsqueda utilizados según objetivo.**

Objetivo	Descriptores	Motores de Búsqueda	Período de estudio	Idioma
Identificar los microorganismos bacterianos más frecuentes que causan infecciones del tracto urinario no complicadas, en pacientes del Hospital Metropolitano.	Microorganismos bacterianos más frecuentes en ITU's no complicadas	Google Académico Scielo PubMed Redalyc Elselvier	2018-2022	Español Ingles
Determinar los porcentajes de resistencia bacteriana de las muestras de urocultivos procesados.	Urocultivos Antibiogramas Sensibilidad Resistencia bacteriana	Google Académico Scielo PubMed Redalyc Elselvier	2017-2022	Español Ingles
Señalar los principales tratamientos farmacoterapéuticos prescritos a pacientes con infecciones urinarias no complicadas en el Hospital Metropolitano.	Tratamientos farmacoterapéuticos en pacientes con ITU's no complicadas	Google Académico Scielo PubMed Redalyc Elselvier AccessMedicine	2017-2022	Español Ingles
Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.	Programa de optimización de antibióticos en ITU's no complicadas.	Google Académico Scielo PubMed Redalyc Elselvier	2017-2022	Español Ingles

Fuente: Elaboración propia, 2022.

### 3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de inclusión se refieren a las características de la población que la hacen elegible para participar en el estudio. Se incluyen trabajos de investigación, artículos en idioma español e inglés que no sobrepasen los 5 años de antigüedad. Sin embargo, aquellos que contenían información irremplazable e importante para el presente estudio se usaron a pesar de su antigüedad. Estas fuentes debían presentar bases científicas de confianza, además

de aportar información actualizada y reciente sobre etiología, resistencias bacterianas, tratamiento de las ITU'S no complicadas. Además de la base de datos se incluyeron urocultivos positivos del Hospital Metropolitano de pacientes entre 2-50 años de edad (infantes, mujeres y hombres) con diagnóstico de ITU's no complicadas.

Los criterios de exclusión por su parte se refieren al caso contrario. Es decir, las características específicas de la población que la hacen inelegible para su estudio<sup>201</sup>. En este trabajo se excluyeron artículos y pacientes con ITU's complicadas (mujeres embarazadas, postmenopáusicas, presencia de anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario, catéter urinario o cualquier tipo de instrumentación, diabetes mellitus, inmunosupresión, enfermedad renal poliquística y uso reciente de antimicrobianos), así como también se excluye bacteriuria asintomática (BA). A continuación, en la tabla 6, se muestran los criterios utilizados en esta investigación.

**Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de muestra y artículos científicos.**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
ITU's no complicadas en los que se incluyen infantes mayores a 2 años, mujeres y hombres hasta una edad máxima de 50 años.	Pacientes hospitalizados debido a ITU'S complicadas. / Neonatos y lactantes, mujeres y hombres mayores a 50 años. / Datos de pacientes con infecciones complicadas. / Pacientes con BA.
Urocultivos positivos de pacientes con Infecciones del tracto Urinario no complicadas en el Hospital Metropolitano.	Urocultivos negativos, o muestras contaminadas.
Artículos relacionados sobre ITU's no complicadas.	Artículos donde sólo se incluye información de ITU'S complicadas
Artículos acerca de etiología y tasas de resistencia en ITU's no complicadas.	Artículos acerca de uropatógenos no bacterianos del tracto urinario.
Artículos sobre antibioticoterapia empírica y con diagnósticos confirmados de ITU'S no complicadas.	Artículos sobre antibioticoterapia de ITU'S complicadas, u otras patologías.
Artículos que contengan PROAS que estén relacionados con ITU's no complicadas	Artículos que contengan PROAS que estén relacionados con otra patología.

Fuente: Elaboración propia, 2022.

### **3.7. Clasificación de la información según nivel de evidencia**

El nivel o grado de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia. No todos los artículos científicos publicados, tienen el mismo impacto o valor sobre la toma de decisiones en materia de salud; por ello, se hizo necesario evaluar la calidad de la evidencia. Esto es, en términos simples, el análisis de la validez de los hallazgos en virtud de la calidad metodológica de las investigaciones que los soportan, garantizando por una parte un acercamiento a la veracidad científica; y por otra, a que esta verdad pueda traducirse en recomendaciones que a partir del análisis y valoración crítica de los estudios estos puedan ser aplicados a una problemática clínica<sup>202</sup>.

Dado a las características y naturaleza de esta investigación, se seleccionó el sistema de clasificación de evidencia de acuerdo con Sackett. Debido a que según el sistema de este epidemiólogo, se consideran cuatro grandes grupos temáticos: terapia, prevención, etiología y daño; pronóstico e historia natural; diagnóstico; y estudios económicos. A su vez, esta sistematización propuesta por Sackett, se jerarquiza la evidencia en niveles que van del 1 a 5; en donde el nivel 1 representa la mejor evidencia o la más confiable, es decir la de mejor calidad investigativa y el nivel 5, simboliza evidencia de calidad inferior, o la más mala<sup>203</sup>.

En el Anexo 1 se detallan los artículos que fueron revisados para respaldar este estudio; y en la Tabla 7, se muestra un compendio de estos, de acuerdo con la cantidad de artículos que fueron utilizados según el tipo de estudio y nivel de evidencia.

**Tabla 7. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según nivel de evidencia</b>	<b>%</b>
1	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados	3	3	9
2	Estudio de cohorte prospectivo	1	2	6
	Ensayo aleatorizado doble ciego	1		
3	Revisión sistemática de estudios observacionales y estudios de caso	1	5	16
	Revisión sistemática de estudios cohortes	4		
4	Estudio transversal	7	10	31
	Mixto de enfoque cuantitativos y cualitativos.	2		
	Estudio de caso con aplicación de mala calidad	1		
5	Revisión Bibliográfica	11	12	38
	Opinión de expertos	1		
<b>Total.....</b>		<b>32</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>

Fuente: Elaboración propia, 2022

### 3.8. Variables de la Investigación

Para comprender la operacionalización de conceptos o variables, Nuñez<sup>204</sup> explica que una variable es todo aquello que se va a medir, controlar y estudiar en una investigación, es también un concepto clasificatorio. Pues asume valores diferentes, los cuales pueden ser cuantitativos o cualitativos. Y también pueden ser definidas conceptual y operacionalmente.

En otras palabras, la operacionalización de conceptos o variables es un proceso lógico de desagregación de los elementos más abstractos, como los conceptos teóricos, hasta llegar al nivel más concreto. Al operacionalizar, se previene tanto la inclusión de medidas que no aportan información substantiva al objeto de estudio, como el olvido de elementos importantes, contribuyendo así a la validez de la investigación<sup>195</sup>. Se muestra el proceso de operacionalización de variables de actual estudio, en la tabla 8.

**Tabla 8. Cuadro de operacionalización de variables.**

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento o técnica
Identificar los microorganismos bacterianos más frecuentes que causan infecciones del tracto urinario no complicadas, en pacientes del Hospital Metropolitano.	Microorganismos bacterianos	Las bacterias son organismos procariotas unicelulares. El cuerpo humano está lleno de bacterias. La mayoría de las bacterias que se encuentran en el organismo son beneficiosas, sin embargo, existen bacterias perjudiciales, llamadas patogénicas, las cuales causan enfermedades <sup>205</sup> .	Urocultivos Vinculados a ITU'S no complicadas	Base de datos del laboratorio Revisión bibliográfica
Determinar los porcentajes de resistencia bacteriana de las muestras de	Resistencia bacteriana	Mecanismo y/o capacidad que tiene un microorganismo para resistir y sobrevivir a los efectos de un antibiótico, o mediante el cual la bacteria	Urocultivos y pruebas de sensibilidad antibiótica	Base de datos del laboratorio Revisión bibliográfica

urocultivos procesados.		puede disminuir o inactivar la acción de los agentes antimicrobianos <sup>206</sup>		
Señalar los principales tratamientos farmacoterapéuticos prescritos a pacientes con infecciones urinarias no complicadas en el Hospital Metropolitano.	Tratamiento farmacoterapéutico	El tratamiento farmacológico implica la prevención, control o curación de una enfermedad <sup>207</sup> .	Tratamientos Prescritos en ITU's no complicadas	Expedientes Revisión bibliográfica
Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.	Programa de optimización	Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) son programas multidisciplinarios que surgen ante el aumento de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, minimizar efectos adversos y reducir el gasto derivado de su uso <sup>208</sup> .	Propuesta de un programa de optimización integral	Revisión bibliográfica

Fuente: elaboración propia, 2022.

### 3.9. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

De acuerdo con Hernández y colaboradores<sup>198</sup>, el procedimiento de recolectar la información implica elaborar un plan detallado de procedimientos, que incluyen transformación, limpieza y modelado de datos que nos conduzcan a reunir la información necesaria que sea de utilidad y de interés para un propósito específico.

El proceso cualitativo, no presenta una secuencia detallada y específica; a diferencia del proceso cuantitativo. Las fases se basan en tareas para cumplir los objetivos preestablecidos al inicio de la investigación, por lo que resulta complejo señalar el inicio y el fin de una etapa<sup>195</sup>. En esta investigación, como primera fase se realizó una revisión documental de carácter científico e información general con respecto a ITU's no complicadas.

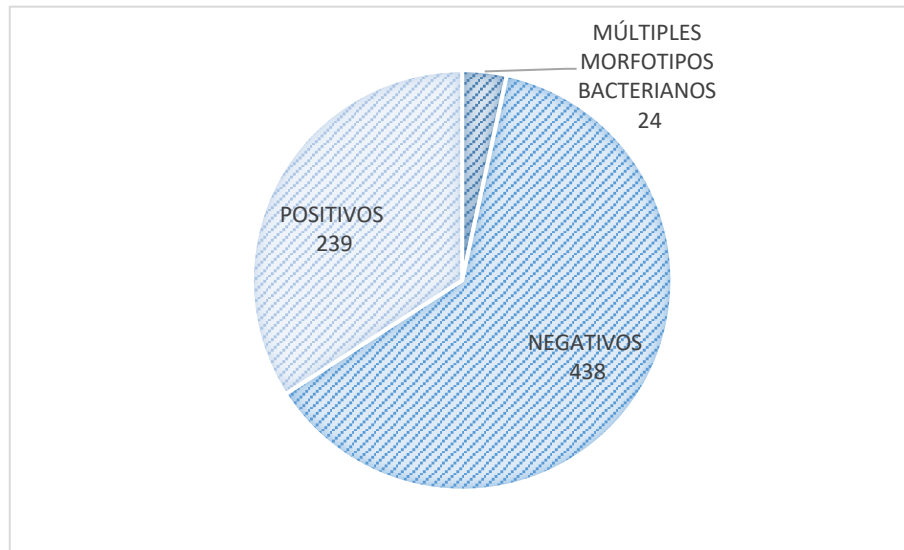
Posteriormente, se tuvo acceso a los reportes de todos los resultados de laboratorio del Hospital Metropolitano realizados en el primer semestre del año 2022; cuyo sistema informático para reportes, pertenece al software Laboratory Inventory System (LIS), llamado Iolab.

El dato total fue de 3394 pacientes, a continuación, se aplicó el primer filtro, en el cual sólo se incluyen las sedes del Hospital Metropolitano: Hospitales San José y Lindora, sedes en Moravia (Lincoln Plaza), Quepos (Marina Pez Vela), en Guanacaste en sus dos sedes, Huacas (Cabo Velas) y en Liberia (Plaza Millenium). Por lo tanto, se eliminaron 1484 pacientes con datos procedentes o referidos de laboratorios Páez. El nuevo conteo, después de la aplicación del filtro anterior, fue de 1910 pacientes.

Seguidamente se aplicó el filtro de tipo de muestra, eliminando cualquier muestra que no fuera orina, por ejemplo, abscesos cutáneos, esputos, hisopados (nasales, oculares, vaginales), muestras de tejidos, aspiraciones, líquidos pleurales, sinoviales entre otros; se obtuvieron 1336 pacientes con muestras de orina.

Posteriormente, se aplicó el filtro edad, eliminando pacientes neonatos y lactantes, así como hombres y mujeres mayores de 50 años para un total de 635 pacientes eliminados que no cumplían con el requisito edad. Se obtuvieron entonces, un total de 701 un paciente; estos se agruparon en 3 categorías: pediátricos (2-11 años), adolescentes (12-17 años) y adultos (18-50 años); de los cuales 239 tienen resultados de urocultivos positivos, 438 negativos y 24 pacientes con múltiples morfotipos bacterianos (muestras contaminadas), tal y como lo muestra el siguiente gráfico.

**Gráfico 1. Datos obtenidos de urocultivos luego de la aplicación de filtros.**



Fuente: Elaboración propia, 2022.

Para conocer el diagnóstico, se procedió a cruzar los 239 pacientes con urocultivos positivos, con la base de datos de servicios clínicos y urgencias del Hospital Metropolitano, y se eliminan pacientes con diagnósticos que no cumplen las características de ITU's no complicadas, con ello se obtuvo una muestra de 72 pacientes.

De estos pacientes se revisaron los datos del urocultivo y del antibiograma, el cual es realizado por medio de un equipo automático Vitek 2 Compact. Se extrajo tanto el uropatógeno causante de la infección, así como datos de susceptibilidad antibiótica: "S" sensible, "I" intermedio, "R" resistente), necesaria para dar respuesta a los objetivos específicos 1 y 2.

Para el objetivo específico 3, se accedió a los expedientes electrónicos del hospital: Huli Practice y BlueEHR, donde se extrajo información con respecto al tratamiento brindado por parte de los médicos a los pacientes con ITU's no complicadas.

Finalmente, por medio de revisión bibliográfica de artículos actualizados y confiables, se realizó una propuesta de una guía de optimización sobre el uso de antibióticos como insumo técnico para el Hospital Metropolitano (Anexo 2).

### **3.10. Descripción de instrumentos y técnicas**

De acuerdo con Hernández et al<sup>198</sup>, el instrumento es un recurso que utiliza el investigador para registrar información o datos. Lo autores indican que para recolectar datos se dispone de una gran variedad de instrumentos o técnicas, tanto cuantitativas como cualitativas; Para la presente investigación con enfoque mixto se utilizará como instrumento la observación, la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano y el análisis de contenido cuali-cuantitativo para el registro de la información.

Continuando con Hernández y colaboradores, se indica que la observación es formativa y constituye el único medio que se utiliza siempre en todo estudio cualitativo. Con respecto, al instrumento cualitativo, fue la recolección de artículos científicos. En toda investigación cuantitativa se aplica un instrumento para medir las variables contenidas en las hipótesis y es eficaz cuando el instrumento de recolección de datos en realidad representa las variables de la investigación.

Una vez que se van recolectando los datos mediante el instrumento de observación y los pacientes de interés, se tabulan con el fin de ir agrupando los diferentes uropatógenos, susceptibilidad antibiótica y antibióticos que fueron prescritos en el primer semestre del 2022. En esta investigación, se utilizaron hojas de cálculo de Excel, manipulando la base de datos por medio de tablas dinámicas. El análisis de la información recopilada se ejecutó mediante tablas, gráficos, figuras; según fue necesario para cada objetivo específico.

## **CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS**

En este apartado se presenta el análisis de los resultados de cada uno de los objetivos específicos planteados, con el propósito de brindar respuesta a cada uno de ellos. Para desarrollar este capítulo se depuraron y organizaron los datos a utilizar para poder analizarlos de manera conjunta y sistemática y conseguir que toda la información obtenida en este estudio, sea útil y que lleve a conclusiones avaladas por los resultados obtenidos y a la orientación en la toma de decisiones.

#### **4.1 Primer objetivo específico: Identificar los microorganismos bacterianos más frecuentes que causan infecciones del tracto urinario no complicadas, en pacientes del Hospital Metropolitano.**

Para lograr dar respuesta a este primer objetivo, fue necesario el acceso a la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano. En esta base de datos, por medio de tablas dinámicas se obtuvieron los urocultivos positivos, seguidamente se cruzó esta información con los censos de los servicios clínicos y urgencias de dicho Hospital. Posteriormente, se analizó la información obtenida con artículos científicos relacionados con el presente objetivo.

De los 239 pacientes con urocultivos positivos, se excluyeron los pacientes que no cumplían con criterios diagnósticos, ya que estaban relacionados con ITU's complicadas u otros diagnósticos no relacionados con infecciones urinarias, por lo tanto, tomando en cuenta los que cumplían con el criterio diagnóstico de estudio, se obtuvo un total de 72 pacientes con infecciones del tracto urinario no complicadas en el primer semestre del 2022 (de enero a junio) como se muestra en la tabla 9.

**Tabla 9. Lista de pacientes ambulatorios del Hospital Metropolitano, de enero a junio de 2022, con resultado positivo por Infecciones del Tracto Urinario no complicadas.**

N° REFERENCIA	DIAGNÓSTICO	FECHA ATENCIÓN	EDAD	GÉNERO	DESCRIPCION	RESULTADO
02-220601033	ITU	20/06/2022	18a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301903	ITU	21/03/2022	19a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220601873	ITU	19/06/2022	20a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220104546	ITU	31/01/2022	22a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220202521	ITU	21/02/2022	22a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220500078	ITU	01/05/2022	22a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220100711	ITU	04/01/2022	22a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220200646	ITU	03/02/2022	22a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301931	PIELONEFRITIS	21/03/2022	23a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220601412	ITU	28/06/2022	23a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
25-220105753	ITU	17/01/2022	23a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
25-220501048	ITU	05/05/2022	23a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220402583	ITU	27/04/2022	24a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
03-220401892	ITU	28/04/2022	24a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220302619	ITU	17/03/2022	24a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220101645	ITU	12/01/2022	25a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220201589	ITU	13/02/2022	25a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301047	ITU	11/03/2022	25a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301480	ITU	16/03/2022	25a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220500671	ITU	08/05/2022	25a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220501973	PIELONEFRITIS	22/05/2022	25a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220104147	PIELONEFRITIS	28/01/2022	26a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220400430	ITU	05/04/2022	26a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220600015	ITU	01/06/2022	26a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220500761	ITU	17/05/2022	26a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220200290	ITU	03/02/2022	27a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301863	ITU	21/03/2022	27a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220100005	ITU	03/01/2022	27a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220107033	ITU	25/01/2022	27a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220400169	ITU	02/04/2022	28a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220302530	ITU	17/03/2022	28a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220403118	ITU	22/04/2022	28a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
25-220307017	ITU	21/03/2022	28a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220201471	ITU	12/02/2022	30a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220304460	ITU	29/03/2022	31a	F	UROCULTIVO	POSITIVO

05-220602525	ITU	17/06/2022	31a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220200993	ITU	09/02/2022	32a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220602821	ITU	29/06/2022	32a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220301015	ITU	21/03/2022	32a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220401366	ITU	10/04/2022	32a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220104179	ITU	29/01/2022	33a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220100313	ITU	02/01/2022	33a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220300691	ITU	05/03/2022	33a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
24-220405608	ITU	29/04/2022	33a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220501270	ITU	14/05/2022	34a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220603022	ITU	30/06/2022	34a	M	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220102319	ITU	29/01/2022	34a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220200817	ITU	12/02/2022	34a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220503937	ITU	25/05/2022	34a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220101324	ITU	10/01/2022	35a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220103809	ITU	26/01/2022	35a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220201579	ITU	26/02/2022	35a	M	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220600870	ITU	16/06/2022	35a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301437	PIELONEFRITIS	16/03/2022	36a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
25-220400033	ITU	01/04/2022	36a	M	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220601812	ITU	18/06/2022	37a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220402961	ITU	21/04/2022	37a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220603020	ITU	21/06/2022	39a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220503979	ITU	26/05/2022	3a	M	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220203107	ITU	27/02/2022	40a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220103692	ITU	26/01/2022	42a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220104855	ITU	17/01/2022	43a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
05-220603522	ITU	25/06/2022	43a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
25-220603697	ITU	25/06/2022	44a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220102260	ITU	16/01/2022	46a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220400260	ITU	03/04/2022	49a	M	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220301310	ITU	14/03/2022	18a	M	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220500308	ITU	04/05/2022	17a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220502022	ITU	22/05/2022	8a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
02-220500526	ITU	12/05/2022	16a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
01-220302534	ITU	28/03/2022	17a	F	UROCULTIVO	POSITIVO
25-220103027	ITU	08/01/2022	9a	F	UROCULTIVO	POSITIVO

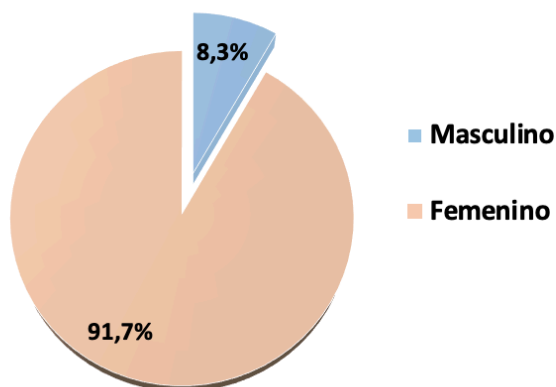
Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital

Metropolitano, 2022.

En la tabla anterior, en la columna de diagnóstico, se puede observar que sólo 4 médicos clasificaron la ITU como pielonefritis, los demás diagnósticos indican ITU, la cual según la revisión de los datos de los censos de emergencias y urgencias del Hospital Metropolitano, se identificaron los pacientes con ITU's no complicadas, sin embargo, no se puede distinguir si la infección fue en las vías urinarias bajas o en las altas, lo cual es importante para la elección del tratamiento más adecuado como se menciona en apartados siguientes.

Analizando las condiciones sociodemográficas de los datos utilizados, de los 72 pacientes con ITU no complicada, el género predominante fue el femenino, con un total de 66 mujeres representando así un 91,7% y el 8,3% restante corresponde a 6 pacientes masculinos como se muestra en el grafico 2.

**Gráfico 2. Pacientes con Infecciones del Tracto Urinario no complicadas, según género (n=72).**



Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos de laboratorio y de los censos de los servicios clínicos y urgencias, del Hospital Metropolitano, 2022.

Estos resultados, confirman el hecho que el género femenino tiene un mayor riesgo y prevalencia en la adquisición de una ITU no complicada. Gyftopulus et al<sup>209</sup>, indica que la principal vía de infección es la ascendente fecal-perineal-uretral, lo que se ve influenciada por las características anatómicas de las vías urinarias en la mujer, como son la uretra más

corta en comparación con el hombre, una menor distancia entre el meato uretral y el ano, como causas principales de la prevalencia de ITU no complicada en este género.

Continuando con los mismos autores, además las características anatómicas, otro factor que puede predisponer al género femenino, es durante las relaciones sexuales, ya que la fricción del pene en el introito vaginal, facilita la inoculación y el avance de bacterias uropatógenas. Retomando los datos de la tabla 9, se puede observar que la mayoría de las mujeres con ITU's no complicadas se encuentran entre los 20-35 años, relacionado una actividad sexual activa, además de posible uso de diafragmas, espermaticidas u otros métodos anticonceptivos<sup>209</sup>.

Las ITU's en el género masculino se han considerado tradicionalmente como complicadas, asociadas a anomalías funcionales y/o estructurales, así como la utilización de instrumentación previa. Sin embargo, en la actualidad se ha llegado a considerar que al menos el 20% de los hombres menores de 50 años, pueden padecer de ITU'S no complicadas; en este estudio se obtiene un 8,3%, de prevalencia en infecciones del género masculino<sup>185</sup>.

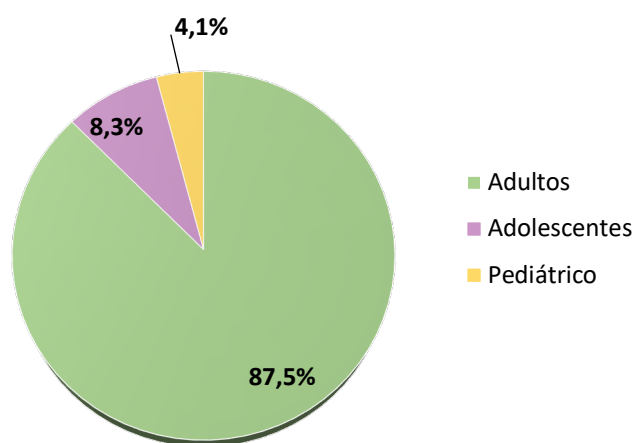
Por otro lado, los datos muestran que las ITU se presentaron en 63 pacientes adultos (87,5%), 6 pacientes adolescentes (8,3%) y 3 pacientes pediátricos (4,1%) como se indica en el gráfico 3. De acuerdo con estos datos se observa como la frecuencia de ITU no complicada aumenta con la edad.

Iniciando con el análisis del gráfico 3, Pinzón et al<sup>210</sup>, comentan en su artículo que entre el año y los 7 años de vida, tanto niños como niñas tendrán una ITU sintomática, siendo más común en las niñas, representando un 8-10%, y un 2-3% en niños. La prevalencia es mayor en niñas, lo cual coincide con los datos obtenidos, con una relación de 2:1 (2 eran niñas y el otro caso fue un niño).

En el caso de los adolescentes se incrementa al doble la incidencia en comparación con los niños. Medina y Castillo<sup>7</sup>, mencionan que las mujeres jóvenes representan una alta proporción de incidencias para ITU's no complicada representando el 8 % para mujeres

menores de 20 años, y que este porcentaje aumenta con la edad, especialmente un pico entre mujeres de 14-29 años; estos autores coinciden en que este pico, surge debido a la actividad sexual comparativamente más alta en este subgrupo específico, debido a la frecuencia de las relaciones sexuales y aumento en el número de las parejas sexuales. Además incluyen como factores adicionales, la aparición temprana de episodios de ITU y tener una madre con antecedentes de esta patología.

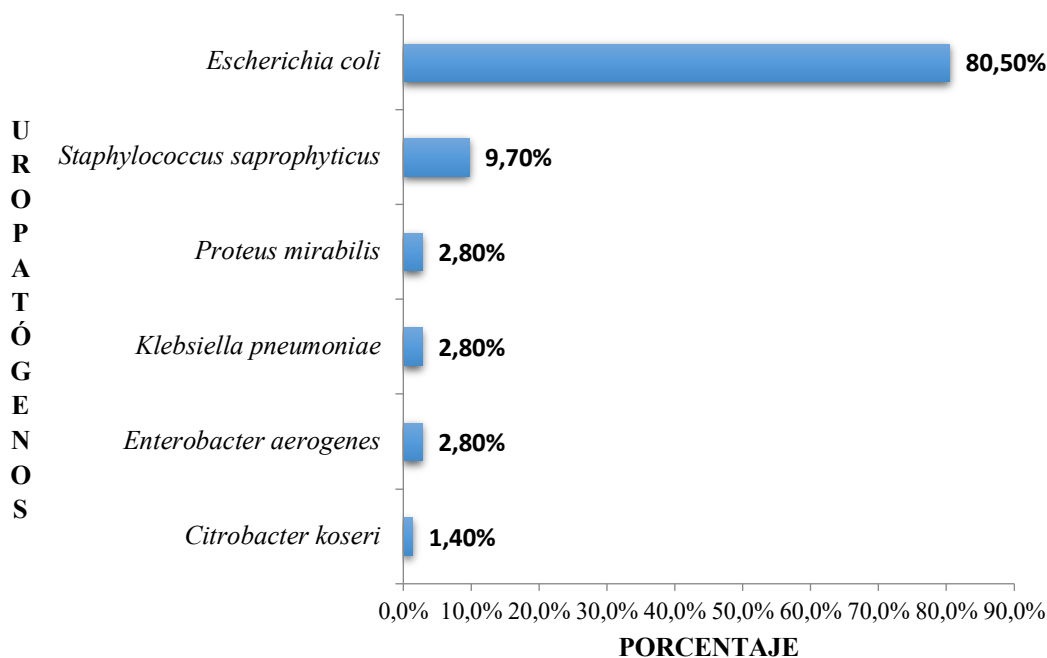
**Gráfico 3. Pacientes con ITU no complicada según rango de edad (n=72).**



Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos de laboratorio y de los censos de los servicios clínicos y urgencias, del Hospital Metropolitano, 2022.

Con respecto a los uropatógenos, en el 100% de los pacientes, la infección fue monobacteriana, es decir solo se aisló un microorganismo. De los 72 urocultivos positivos de ITU no complicada, se aislaron en total 6 gérmes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Citrobacter koseri*. El de mayor frecuencia fue *E. Coli*, representando un 80,5% de los casos (58 pacientes), seguido de *Staphylococcus saprophyticus* con 9,7% de los casos (7 pacientes). Los otros microorganismos identificados fueron *Enterobacter aerogenes* 2,8%, *Klebsiella pneumoniae* 2,8%, *Proteus mirabilis* 2,8% (2 pacientes) y hubo un único caso reportado con *Citrobacter koseri* (1,4%), como se muestra en el gráfico 4.

**Gráfico 4. Distribución de microorganismos aislados, en urocultivos positivos de pacientes con ITU's no complicadas (n=72).**



Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, 2022.

En el Hospital Metropolitano, *E. coli* es el agente etiológico aislado que se encuentra con mayor frecuencia, este hallazgo coincide con la mayoría de las investigaciones consultadas, tanto a nivel nacional como internacional. En Costa Rica, existen pocos estudios retrospectivos observacionales de perfiles etiológicos, la mayoría de ellos son revisiones bibliográficas<sup>12-14</sup>; sin embargo, cabe desatacar una investigación realizada en nuestro medio, por Calderón y Vargas<sup>211</sup> en las áreas de salud de Santo Domingo de Heredia (ASSD) y Buenos Aires de Puntarenas(ASBA).

En este estudio mencionado anteriormente, *E.coli* es la bacteria con mayor cantidad de aislamientos, a partir de muestras de orina en los laboratorios clínicos de ambas áreas de salud (ASSD) y (ASBA), con un 71% y un 62% del total de muestras positivas respectivamente.

En otros hallazgos internacionales de referencia, se toma un estudio realizado en España, en el Sector Sanitario de Huesca durante dos años (2016-2018), *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente aislada durante estos años, representando un 50,3 % del total de urocultivos positivos enviados desde Atención Primaria. El segundo microorganismo fue *Enterococcus faecalis*, y este no alcanzó el 12 % del total de los aislamientos urinarios<sup>212</sup>

En otro estudio realizado por Zúñiga y colaboradores<sup>213</sup>, encontraron nuevamente en primer lugar a *E. coli* en un 70,4%, seguido de *Enterobacter spp.* en el 7,8%, *Klebsiella spp.* en el 6,3%, *Citrobacter spp.* en el 6,1%, *Proteus spp.* en el 2,8%, *Staphylococcus spp.* en el 2,7%. En esta investigación, llama la atención que concuerdan los patógenos más frecuentes en ITU's no complicadas, tanto en este estudio como los uropatógenos aislados en el Hospital Metropolitano, mas no en el orden de prevalencia, ya que estos datos varían según la zona geográfica donde se realice el estudio<sup>189, 213</sup>.

En una investigación realizada en Perú, los hallazgos fueron *E. coli* (85,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (4,2%) y *Klebsiella pneumoniae* (3,1%). Los autores explican que las altas prevalencias a *E. coli*, se deben a que este patógeno, tiene varios factores de virulencia (fimbrias, pilis, flagelos, toxinas) que permiten adhesión, invasión celular, diseminación y tienen la capacidad de subvertir a la respuesta inmune del huésped<sup>214</sup>.

Continuando con la investigación anterior, dentro del estudio se menciona que *S.saprophyticus*, es un coco no hemolítico grampositivo, coagulasa negativa, que es una causa común de infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas, particularmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, no obstante, se ha estudiado que es poco común en mujeres posmenopáusicas, hombres y niños; siendo el mecanismo de virulencia de este patógeno la producción de ureasa, factor causante de infección en las vías urinarias<sup>214</sup>. Este dato es de gran importancia y llama la atención la congruencia con el análisis de resultados del Hospital Metropolitano, donde se refuerza que *Staphylococcus saprophyticus* es el segundo uropatógeno más frecuente en ITU's no complicadas, evidenciados en el gráfico 4 de la presente investigación.

Los otros patógenos aislados *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, con el mismo porcentaje, aislados en 2 pacientes cada uno, suelen causar infecciones urinarias no complicadas. Así lo indican Zare y colaboradores<sup>215</sup>, estos uropatógenos forman parte del reservorio fecal fisiológico, y es común que puedan ascender y colonizar las vías urinarias. Esto, está respaldado por un estudio que analiza muestras fecales y vaginales de pacientes con infecciones urinarias en comparación con controles sanos. Los datos mostraron que el 87 % de los pacientes portaban el patógeno causante de la ITU dentro de su microbiota fecal, lo que sugiere el papel influyente del reservorio fecal en la patogenia de la ITU no complicada.

Por último, el patógeno menos frecuente fue *Citrobacter koseri*. En un estudio realizado en Cuba por Collado et al<sup>216</sup>, se ha estimado que los aislamientos de *Citrobacter spp*, en pacientes adultos con infecciones urinarias, representan porcentajes que oscilan desde un 5 % hasta un 12 %. En este estudio representó un porcentaje menor, sin embargo, los autores anteriores, indican que es probable que este porcentaje aumente, debido a la elevada resistencia a los antimicrobianos, le convierte en un género cuya frecuencia de presentación en los ambientes hospitalarios va en ascenso.

#### **4.2. Segundo objetivo específico: Determinar los porcentajes de resistencia bacteriana de las muestras de urocultivos procesados.**

Para poder determinar los perfiles de resistencia en cada aislamiento bacteriano, se revisó las pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas a cada uno de los pacientes incluidos en la presente investigación, las cuales fueron obtenidas de la base de datos del laboratorio, reportadas por el sistema Iolab. Posteriormente, se revisó la literatura actualizada para el análisis del presente objetivo.

Los antibiogramas en la base de datos se observan como se muestra en la figura 8 a continuación.

**Figura 8. Urocultivo positivo con Antibiograma realizado**

MUESTRA:	ORINA	
RESULTADO DEL CULTIVO:	POSITIVO	
MICROORGANISMO:	[IT] Escherichia coli	
OBSERVACIONES:		
AMOXICILINA/K. CLAVULANATE		CMI (ug/mL)
AMIKACIN	<=1 Sensible	CMI (ug/mL)
AMP/SULBACTAM	<=2 Sensible	CMI (ug/mL)
AMPICILINA		CMI (ug/mL)
BETALACTAMASA		
PENICILINA		CMI (ug/mL)
BETALACTAMASA		
AZTREONAM		CMI (ug/mL)
CEFEPIME		CMI (ug/mL)
CEFALOTINA		CMI (ug/mL)
CEFAZOLIN	<=4 Sensible	CMI (ug/mL)
CEFOTAXIME		CMI (ug/mL)
CEFOTAXIME/K. CLAVULANATE		CMI (ug/mL)
CEFOTETAN		CMI (ug/mL)
CEFTAZIDIME		CMI (ug/mL)
CEFTAZIDIME/K. CLAVULANATE		CMI (ug/mL)
CEFTRIAXONE	<=0.25 Sensible	CMI (ug/mL)
CEFUROXIME		CMI (ug/mL)
CIPROFLOXACINA	<=0.06 Sensible	CMI (ug/mL)
COLISTINA		CMI (ug/mL)
GENTAMICINA	<=1 Sensible	CMI (ug/mL)
ERTAPENEM		CMI (ug/mL)
IMIPENEM		CMI (ug/mL)
MEROPENEM		CMI (ug/mL)
LEVOFLOXACINA		CMI (ug/mL)
MOXIFLOXACINA		CMI (ug/mL)
CLINDAMICINA		CMI (ug/mL)
TOBRAMICINA		CMI (ug/mL)
NITROFURANTOINA	<= 16 Sensible	CMI (ug/mL)
PIPERACILINA		CMI (ug/mL)
PIPERACILINA / TAZOBACTAM		CMI (ug/mL)
TETRACICLINA		CMI (ug/mL)
TRIMETROPIM / SULFA	>= 320 Resiste	CMI (ug/mL)

Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, 2022.

Como se puede observar, en la figura 8, dentro del panel de antibióticos utilizados por el equipo Vitek 2 Compact, se encontraron resultados con pruebas de sensibilidad (PSA) para los siguientes antibióticos: amikacina, ampicilina/sulbactam, ceftazidima, cefalotina, ciprofloxacino, cefotaxima, cefepima, nitrofurantoina, gentamicina, ertapenem, meropenem y trimetoprima/sulfametoxazol (TMP-SMX).

Es importante mencionar que, dentro de este panel mencionado anteriormente, no se contempla al Fosfomicina-trometamol, un importante antibiótico utilizado como primera línea en ITU's no complicadas, así como levofloxacino utilizado alternativamente en cistitis y como primera línea en pielonefritis, por lo que no fue posible determinar el perfil de resistencia a estos antibióticos.

A su vez, para los 7 pacientes con resultados positivos por *Staphylococcus saprophyticus*, como nota en el laboratorio indican que no se realiza antibiograma, debido a que este microorganismo es inhibido por todos los antibióticos comúnmente utilizados en ITU's no complicadas (Nitrofurantoína, TMP-SMX y ciprofloxacina). Además, se ha visto que el resultado de la PSA *in vitro* no correlaciona con lo que ocurre *in vivo*; y por último que *S. saprophyticus*, posee resistencia intrínseca a fosfomicina.

La práctica del laboratorio del Hospital Metropolitano para no realizar antibiograma para *S. saprophyticus*, es acorde con la revisión realizada por Benini et al<sup>217</sup>, mencionan que el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI en sus siglas en inglés), no recomienda las pruebas de susceptibilidad de rutina de los aislamientos urinarios de *S. saprophyticus*. No obstante, de acuerdo con este estudio, la resistencia parece haber surgido también entre las cepas de *S. saprophyticus* exhibiendo un 17,7% de aislamientos resistentes a TMP-SMX. Los autores explican que el principal mecanismo de virulencia de este uropatógeno, se debe principalmente por la formación de biopelículas. Por lo tanto, para poder verificar si hay o no resistencia a esta cepa en el Hospital Metropolitano, se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

De las PSA realizadas a los 72 pacientes con ITU no complicada, 26 pacientes mostraron resistencia a uno o varios medicamentos. De estos 26 pacientes, en 22 pacientes donde la bacteria aislada del urocultivo era *Escherichia coli*, el total de pacientes mostraron resistencia a TMP-SMX, y 9 pacientes sensibilidad intermedia a este antibiótico y a ciprofloxacino. La mitad de los pacientes fueron resistentes a ampicilina/Sulbactam y 7 mostraron sensibilidad intermedia a esta combinación antibiótica. Continuando con *E. coli*, dos pacientes fueron resistentes a gentamicina y uno mostró resistencia a cefazolina.

De los 2 pacientes de *Proteus mirabilis* ambos mostraron resistencia a nitrofurantoína y uno sensibilidad intermedia por ertapenem. De los 2 pacientes positivos por *Enterobacter aerogenes*, 2 mostraron resistencia a cefazolina y uno sensibilidad intermedia a nitrofurantoína, como se muestra en la tabla 10.

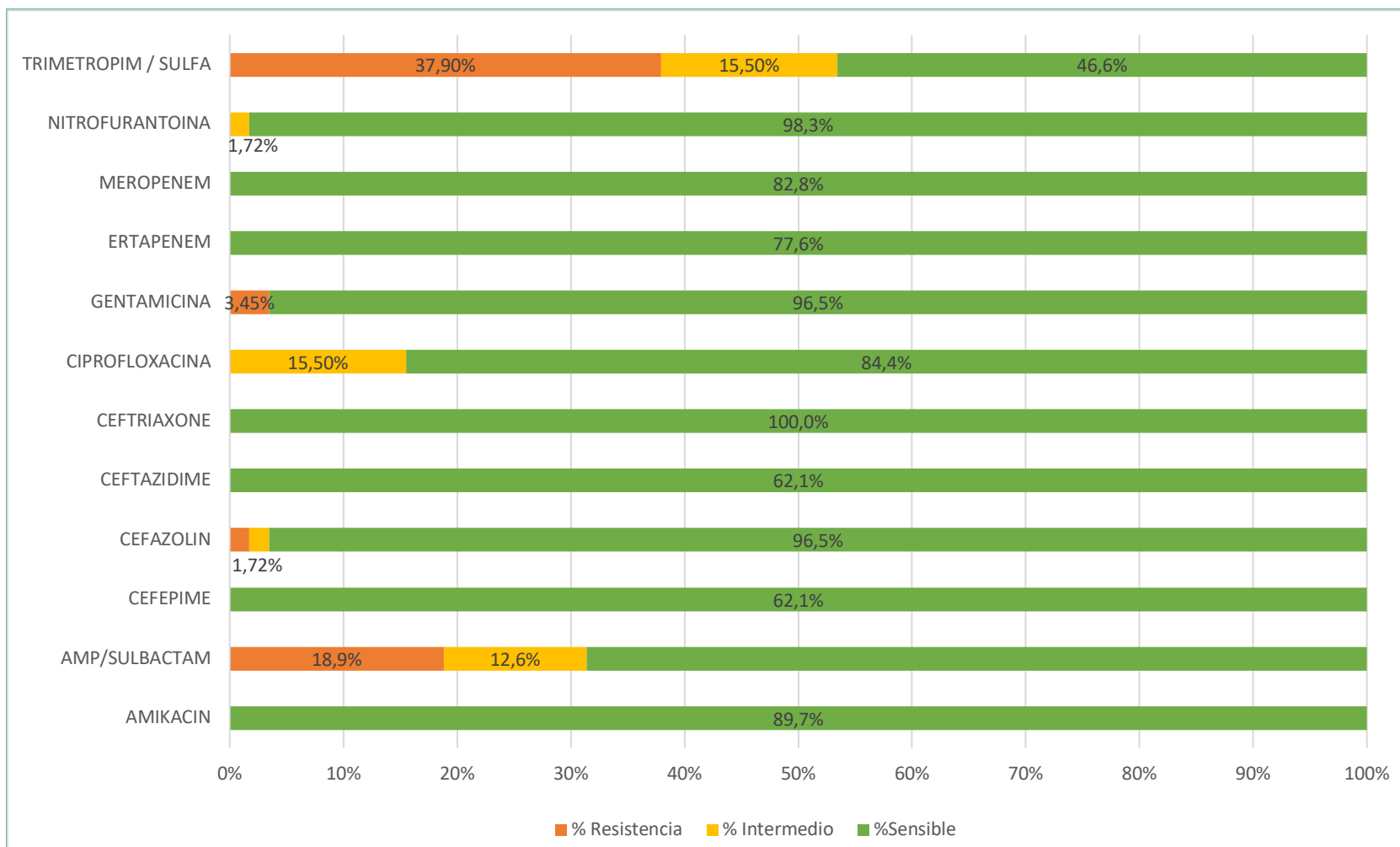
**Tabla 10. Resistencia bacteriana a los principales antibióticos utilizados para el tratamiento de Infecciones del Tracto Urinario no complicadas.**

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i> (N=22)		<i>Proteus mirabilis</i> (N=2)		<i>Enterobacter aerogenes</i> (N=2)	
	Resistente	Intermedio	Resistente	Intermedio	Resistente	Intermedio
Trimetoprim / Sulfametoxazol	22	9	-	-	-	-
Ampicilina/ Sulbactam	11	7	-	-	-	-
Gentamicina	2	0	-	-	-	-
Cefazolina	1	1	-	-	2	0
Nitrofurantoína	0	1	2	0	0	1
Ciprofloxacina	0	9	-	-	-	-
Ertapenem	-	-	0	1	-	-

Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, 2022.

Para poder visualizar los porcentajes de resistencia, tomando en cuenta que *E. coli* representa el uropatógeno con mayor incidencia, se muestran los resultados de susceptibilidad antibiótica para este uropatógeno en gráfico 5.

**Gráfico 5. Porcentaje de susceptibilidades antibióticas de *Escherichia Coli*.**



Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, 2022

En las últimas décadas, se ha presentado un incremento en las tasas de resistencia de las bacterias causales de ITU no complicada frente a los antibióticos considerados de primera elección, jugando un papel importante la presión selectiva producida por el uso indiscriminado de estos fármacos.

En primera instancia, analizando la tabla 10, en general se puede observar que dentro de los antibióticos de primera línea con los que se cuenta en el tratamiento de ITU no complicada, la nitrofurantoína no mostró tasas de resistencia, mientras que el TMP-SMX exhibe resistencias muy altas al igual que la ampicilina con Sulbactam. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacina), muestra igualmente una sensibilidad intermedia elevada.

De acuerdo con el gráfico 5, el antibiótico que mostró una elevada resistencia fue trimetoprima-sulfametoxazol, de los 58 pacientes cuya cepa aislada fue *E. Coli*, el 37,9% presentó resistencia, y la resistencia general, tomando en cuenta los 72 pacientes que presentaron ITU no complicada, fue de un 30,5%. El uso extendido de este antibiótico como primera línea, ha ocasionado que sea ineficaz como tratamiento empírico para ITU's no complicadas; de hecho, muchos autores indican que este no debe ser utilizado de manera empírica cuando las tasas de resistencia locales superen el 20%; y sólo debe utilizarse a menos que la PSA demuestre sensibilidad<sup>10, 12-14, 48, 218</sup>.

En el estudio realizado por Calderón y Vargas<sup>211</sup> en Costa Rica, en comparación con los resultados de resistencia de esta investigación, se obtuvieron tasas de resistencia para superiores para TMP-SMX, un 48% en el ASSD y un 60% en ASSBA. De acuerdo con lo anterior, trimetoprima-sulfametoxazol no debe utilizarse de manera empírica en ITU's no complicadas.

De los betalactámicos combinados con inhibidores analizados en este estudio, los porcentajes de resistencia de la combinación ampicilina-sulbactam fue de 18,9%, casi alcanza el 20% de resistencia, por cual, es preferible evitar su uso en terapia de primera línea de las infecciones urinarias asociadas a enterobacterias. Diversos autores<sup>219</sup>, han referido que *Escherichia coli* puede desarrollar resistencia por varios mecanismos, como la formación de

biopelículas, sobreproducción de beta-lactamasas tipo TEM-1 o AmpC, alteraciones en los canales de porinas y en menor escala, beta-lactamasas tipo TEM-1 mutantes.

Continuando con los betalactámicos, de las cefalosporinas con pruebas de sensibilidad se obtuvieron los siguientes resultados: cefazolina mostró 1,72% de resistencia, ceftazidima, ceftriaxona y cefepima 0%, y los carbapemenes (ertapenem y meropenem) 0% (ver gráfico 5).

Con respecto a estos resultados, Corvalán et al<sup>220</sup> mencionan que cefazolina es utilizada para la determinación en el laboratorio de susceptibilidad a cefalosporinas orales de primera generación, según los criterios establecidos por CLSI 2016; por lo tanto se evidencia que este método es utilizado por el laboratorio del Hospital Metropolitano, para corroborar que las cefalosporinas de administración oral, presenten susceptibilidad antibiótica. Nemirovsky et al<sup>221</sup>, indican que las cefalosporinas de primera generación son medicamentos alternativos para el tratamiento de ITU baja no complicada en varios consensos internacionales, las cuales han demostrado un adecuado perfil de efectividad con tasas de cura clínica favorables en este escenario.

Ceftazidima, ceftriaxona (cefalosporinas de tercera generación) y cefepima (cuarta generación), su espectro es más amplio, además ceftriaxona y cefepima son de administración parenteral. Conforme lo indica Collado et al<sup>222</sup> estas cefalosporinas, no se deben utilizar como antibióticos de primera línea en la prescripción ambulatoria empírica de ITU no complicadas, en primer lugar porque su espectro tan amplio se debe preservar para infecciones más graves, ya que su uso previo predispone a la aparición de *E.coli* productor de BLEE. En segundo lugar, debido a su actividad anaerobicida, pueden presentar mayor tasa de recurrencias, así como también, es preciso un tratamiento más prolongado que otras opciones antibióticas para lograr la misma eficacia erradicadora<sup>212</sup>.

Al igual que las cefalosporinas, los carbapenemes mostraron baja resistencia. De acuerdo con Jiménez et al<sup>48</sup>, en casos de pielonefritis no complicada y cuando las resistencias a las cefalosporinas y fluorquinolonas sean mayor al 10% se podrían utilizar estos

antibióticos por vía parenteral, mas no ocurrió esto en el presente estudio; por lo tanto, son de uso restringido, y no se deberían utilizar en ITU no complicadas, a menos que la PSA, muestre múltiples resistencias a las otras opciones antibióticas.

En el caso de los aminoglucósidos, gentamicina tuvo un 3,45% y amikacina 0% de resistencia (ver gráfico 5), ambos evidenciaron buen perfil de sensibilidad, tal como se ha reportado por parte de otros autores<sup>211</sup>; pese a esto, ese antibiótico tampoco debe usarse como terapia empírica para ITU no complicadas, sino para el manejo de ITU donde hay una multirresistencia hacia los demás antibióticos que pudiesen provocar menos eventos adversos<sup>213</sup>.

Ciprofloxacino no presentó resistencia (ver gráfico 5), pero si reflejo sensibilidad intermedia en un 15.5%. En el estudio realizado por Calderón y Vargas<sup>211</sup> en las áreas de Salud de Santo Domingo de Heredia y Buenos Aires, Puntarenas; se obtuvieron porcentajes de resistencia de 34% y 17% respectivamente. En la investigación de Zúñiga y colaboradores<sup>213</sup> se indica que las quinolonas tuvieron porcentajes altos, lo que concuerda con muchos estudios de América Latina, que reportan una alta resistencia a la quinolonas mientras otros, una buena sensibilidad, lo cual conduce a pensar que al momento de una posible terapia empírica, se deberían tomar en cuenta los perfiles endémicos de cada país.

A pesar de que no existen resistencias asociadas al uso de ciprofloxacino en el Hospital Metropolitano, muchos expertos recomiendan restringir el empleo de dichos fármacos, debido a su papel como factor predisponente de infecciones por enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y por *Clostridium difficile*, se hace necesario restringir su uso para las pacientes sin factores de riesgo de resistencia y en aquellas situaciones en las que no dispongamos de otras alternativas para tratar la ITU baja<sup>91</sup>. En pielonefritis no complicadas, en cambio, se recomienda el uso de una fluoroquinolona (Ciprofloxacino o Levofloxacino) por 7 a 10 días, representando la primera línea de terapia<sup>113</sup>.

Por otra parte, al contrario de trimetoprima-sulfametoxazol y ampicilina-sulbactam, nitrofurantoína mostró una muy baja resistencia (1,72%), lo que significa un buen perfil de sensibilidad, lo cual sugiere que son una buena opción para el tratamiento empírico de las ITU bajas no complicadas en el Hospital Metropolitano. Long y Koyfman<sup>12</sup>, mencionan que acorde con las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, la nitrofurantoína se recomienda para casi todos los casos de ITU no complicada, a menos que el que el paciente sea alérgico (poco frecuente) o tenga una función renal baja.

Aunque el presente estudio, no fue posible determinar los patrones de sensibilidad a Fosfomicina-trometamol, muchos autores<sup>212</sup>, confirman la elevada actividad observada *in vitro* de fosfomicina (sensibilidad 96 %) a nivel global la convierte en una alternativa de primera línea en el tratamiento empírico de las ITU's no complicadas. En concreto, la fosfomicina se considera activa frente a *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo productoras de BLEE) *Proteus spp*, *Enterococcus spp*. (incluyendo *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* independientemente de la resistencia a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (independientemente de la resistencia a la meticilina); sin embargo, presenta menor actividad en *Pseudomonas spp* y es intrínsecamente resistente para *Staphylococcus saprophyticus*.<sup>177</sup>

#### **4.3. Tercer objetivo específico: Señalar los principales tratamientos farmacoterapéuticos prescritos a pacientes con infecciones urinarias no complicadas en el Hospital Metropolitano.**

Para dar respuesta a este objetivo se accedió a los registros médicos electrónicos del Hospital Metropolitano, Huli Practice y BlueERH. En estos, se revisaron los tratamientos prescritos para ITU's no complicadas de los pacientes seleccionados, de acuerdo con la fecha de los urucultivos realizados, en el período que comprende de enero a junio del 2022. Se señala el tratamiento antibióticos dosis, frecuencia y duración del tratamiento; así como también tratamientos complementarios elegidos por el facultativo. Se revisó si el paciente presentaba alguna alergia a algún tipo de antibiótico ya que esto podría influir en el momento que el médico realizó la elección del tratamiento. Posteriormente, se analizó la información obtenida con artículos científicos que incluyen recomendaciones de las guías internacionales

para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas.

De los 72 pacientes, se encontraron 25 registros de tratamientos antibióticos. El principal antibiótico prescrito fue nitrofurantoína con un total de 13 pacientes, de cual uno de estos fue en combinación con camilofina, en segundo lugar fue trimetoprima/sulfametoxazol fue indicado para 5 pacientes, el tercer lugar lo ocupó ciprofloxacino prescrito a 4 pacientes y una prescripción en el caso de fosfomicina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefixima. Los resultados señalados anteriormente se muestran en la tabla 11.

En los otros 47 pacientes restantes, no se encontraron registros. Esto se debe a que mucho de los pacientes que se realizaron urocultivos no regresan a consulta o se atienden en otros centros de salud, están afiliados a MediSmart, siendo un plan de beneficios para afiliados al Hospital Metropolitano con su modalidad de consulta vía telefónica y el plan de atención de medicina de empresa, donde se tienen lugares destinados para esta atención y no es posible el acceso a estos resultados.

**Tabla 11. Antibióticos prescritos para Infecciones del Tracto Urinario no complicadas en el Hospital Metropolitano**

<b>Tratamiento antibiótico</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Prescripción %</b>
<b>Nitrofurantoína</b>	<b>12</b>	<b>52</b>
<b>TMP-SMX</b>	<b>5</b>	<b>20</b>
<b>Ciprofloxacino</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
<b>Fosfomicina</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Amoxicilina/ ácido clavulánico</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Cefixima</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

Fuente: Elaboración propia, tomada de los registros electrónicos Huli Practice y BlueERH del Hospital Metropolitano, 2022

Las recomendaciones sobre el tratamiento antibiótico están descritas en la literatura internacional a partir de la cual se elaboran las guías de tratamiento empírico para ayudar al

facultativo a la toma de decisiones. La adherencia a estas guías está asociadas con efectos positivos en la evolución del paciente. Estas se desarrollan de acuerdo con criterios internacionales de calidad establecidos a partir de revisiones sistemáticas, objetivas y científicas, evaluadas por un panel multidisciplinario de expertos<sup>223</sup>.

Dicho lo anterior, en lo que respecta a la elección de nitrofurantoína como principal antibiótico prescrito en el Hospital Metropolitano, representando un 52% de los 25 registros; se considera que los médicos están tomando en cuenta las recomendaciones de expertos para el tratamiento empírico de cistitis no complicadas, ya que la nitrofurantoína constituye uno de los antibióticos utilizados como primera línea para ITU baja no complicadas acorde con varios autores<sup>101, 178</sup>.

Otro de los antibióticos, con una fuerte recomendación y sustento científico como primera línea, es fosfomicina trometamol<sup>177,223</sup>. En el Hospital Metropolitano tan solo representa 4% de las prescripciones, sólo se administró a un paciente.

Por otro lado, trimetoprima/sulfametoxazol representó el 20% de las prescripciones. Anteriormente, este fármaco se consideraba como primera línea, pero su uso extendido, ha favorecido la aparición de resistencias. Acorde con los resultados discutidos en el objetivo anterior, este antibiótico representa altas resistencias, por lo que no debería emplearse como tratamiento empírico a menos que se demuestre sensibilidad por medio de un antibiograma<sup>218</sup>.

Ciprofloxacino fue prescrito en un 16%, es este aspecto, hay que tomar en cuenta los criterios del médico para dicha prescripción, si fue que la administraron tomando en cuenta características del paciente de manera alternativa, o sí el diagnóstico fue infección localizada en las vías superiores. Melgarejo et al<sup>184</sup>, indican que este antibiótico y las otras fluorquinolonas (levofloxacino, Ofloxacino moxifloxacino) deben ser la última opción de prescripción en cistitis no complicadas, respaldando esta afirmación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU, (FDA); la cual no recomienda el uso de fluoroquinolona en ITU's bajas no complicadas, ya que se disponen de otras opciones de

tratamiento, los efectos secundarios superan los beneficios y contribuye con la aparición de bacterias multirresistentes.

En el grupo de los betalactámicos, se encontró una prescripción para amoxicilina/ácido clavulánico y cefixima, representando un 4% de los registros localizados. Lo anterior, indica una buena actuación por parte del médico del Hospital Metropolitano, ya que, de acuerdo con la literatura, estos antibióticos deben ser utilizados de manera alternativa, y en casos especiales, por ejemplo, en niños menores de 6 años, se utilizan como primera línea, en casos de alergias o que el antibiograma demuestre sensibilidad con respecto al grupo de antibióticos anteriormente mencionado.<sup>178</sup>.

Por otra parte, de los 25 registros, se revisó el género, la edad, la dosis, frecuencia y duración del tratamiento, y si había anotaciones de alergias. Todos los registros encontrados, corresponden al género femenino, con un solo registro de un infante femenino de 8 años, el diagnóstico fue diferenciado (pielonefritis) y en ningún registro se reportó alergia a medicamentos; estos resultados se resumen en la tabla 12.

**Tabla 12. Antibioticoterapia utilizada en Infecciones del Tracto Urinario no complicadas en el Hospital Metropolitano de enero a junio 2022.**

DIAGNÓSTICO	EDAD	GÉNERO	ANTIBIOTICO/DOSIS/FRECUENCIA	CAMBIOS ANOTACIONES	ALERGIAS
ITU	18a	F	Fosfomicina 3g (monodosis)	No indica	Niega
ITU	22a	F	Amoxicilina/ácido clavulánico 825/125mg c/12 h/ 7 d	Sensible	Niega
ITU	22a	F	Nitrofurantoína/Camilofina 75/50mg c/8h/5d	No indica	Niega
ITU	23a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	Ciprofloxacina 250mg c/12 h/ 5 d	Niega
ITU	24a	F	TMP-SMX 160/800 mg c/12h/7d	Nitrofurantoína 100mg c/8h/5d	Niega
PIELONEFRITIS	26a	F	Ciprofloxacino 500mg c/12 /7d	Se prescribe otros fármacos adicionales	Niega
ITU	25a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	26a	F	TMP-SMX 160/800 mg c/12h/7d	Se prescribe otros fármacos adicionales	Niega

ITU	31a	F	Ciprofloxacino 500mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	32a	F	TMP-SMX 160/800 mg c/12h/7d	Patógeno aislado <i>Proteus mirabilis</i> Sensible	Niega
ITU	27a	F	Ciprofloxacino 500mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	25a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	Se prescribe otros fármacos adicionales -	Niega
ITU	29a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	Se prescribe otros fármacos adicionales	Niega
ITU	31a	F	Ciprofloxacino 500mg c/12h/5d	Se prescribe otros fármacos adicionales -	Niega
ITU	32a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	33a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	Se prescribe otros fármacos adicionales	Niega
ITU	34a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	36a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	43a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/7d	Se prescribe otros fármacos adicionales	Niega
ITU	44a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/5d	No indica	Niega
ITU	31a	F	TMP-SMX 160/800 mg c/12h/7d	No indica	Niega
ITU	27a	F	TMP-SMX 160/800 mg c/12h/7d	No indica	Niega
ITU	33a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/10d	No indica	Niega
ITU	36a	F	Nitrofurantoína 100mg c/12h/7d	Se prescribe otros fármacos adicionales	Niega
ITU	8a	F	Cefixima 136 mg c/24 h/10	No indica	Niega

Fuente: Elaboración propia, tomada de los registros electrónicos Huli

Practice y BlueERH del Hospital Metropolitano, 2022

Lee et al<sup>224</sup> indican que, toda infección urinaria bacteriana que presente síntomas requiere tratamiento con antibióticos. La elección del antibiótico debe basarse en dosis correctas, la duración más corta clínicamente efectiva cuando sea posible, en los antecedentes médicos, la tolerancia del paciente, los patrones de resistencia locales, la disponibilidad de los antibióticos y su costo.

La posología de nitrofurantoína, en la mayoría de los casos fue la adecuada, sólo un caso fue indicado con una duración de 10 días (ver tabla 12). En una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados, realizada por Huttner et al<sup>178</sup>, se indica que hace poco los estudios de equivalencia de nitrofurantoína eran en pautas de 7 días y con una posología

de cuatro veces al día, por lo que se consideraba como una opción muy secundaria. Sin embargo, los autores, mencionan que en un estudio reciente una pauta de 100 mg/12 horas durante 5 días fue equivalente a cotrimoxazol 3 días, con tasas de erradicación superiores al 90%,

Asimismo, la nitrofurantoína, tiene escasos efectos negativos sobre la microbiota intestinal, bajas resistencias, y sus efectos adversos son limitados (a excepción de terapias prolongadas); por lo que las diferentes guías la recomiendan como fármaco ahorrador de quinolonas y cefalosporinas, y lo sitúan entre las líneas iniciales de tratamiento de la cistitis no complicadas, más no, se recomienda para pielonefritis ni para hombres adultos, ya que es bien conocido que este antibiótico alcanza concentraciones terapéuticamente activas solo en el tracto urinario inferior y por la posibilidad de prostatitis concomitante<sup>178</sup>.

Llama la atención, la poca prescripción de fosfomicina-trometamol. De acuerdo con Candel et al<sup>177</sup>, la fosfomicina presenta ventajas como su cómoda posología, 3g dosis única; su mecanismo de acción, bactericida; sus características farmacocinéticas, se excreta sin modificar por la orina durante más de 7 días y mantiene concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria durante 3 días. Betrán et al<sup>212</sup>, adicionan también el hecho de que no se utilice en alimentación animal ni veterinaria, demostrando su bajo impacto ecológico. Por ello, puede considerarse como antibiótico de primera línea, para el manejo de la ITU no complicada en pacientes que acuden por atención para esta patología en el Hospital Metropolitano.

Como se ha mencionado, TMP-SMX tiene una alta prevalencia de resistencia, y debería evitarse la prescripción a este antibiótico a menos que se demuestre sensibilidad, como fue el caso de un paciente cuya bacteria aislada fue *Proteus mirabilis*; no obstante, la duración del tratamiento debe ser estandarizada ya que el hospital en todos los casos, prescribe este antibiótico durante 7 días; de acuerdo con varios autores<sup>223</sup> la prescripción adecuada para cistitis no complicadas de TMP-SMX es de 160/800 mg cada 12 durante 3 días para cistitis no complicadas y se amplía a 10 días para pielonefritis no complicadas<sup>218</sup>

Kranz et al<sup>223</sup>, mencionan que el ciprofloxacino debe usarse con una dosis de 250 mg cada 12 horas por no más de 3 días en ITU baja sólo como alternativa y no de manera empírica; esto es importante, ya que una duración superior a la necesaria comporta un aumento de los costes, efectos secundarios y mayor impacto ecológico. En el caso de ITU alta leve a moderada, los autores recomiendan 500mg cada 12 horas durante 7-10 días como primeras opciones, esto porque las fluoroquinolonas alcanzan rápidamente concentraciones muy superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) y el objetivo es erradicar de manera rápida y efectiva el uropatógeno con el fin de evitar complicaciones. Se observa que en el Hospital no se cumple con una prescripción correcta en el tratamiento de cistitis; ya que lo envían durante 5 días con una potencia de 500mg y con una frecuencia de 2 veces al día, por otro lado, el paciente donde se especificó pielonefritis como diagnóstico, la prescripción fue acorde a lo recomendado.

Cabe resaltar, que en uno de los casos donde se prescribió nitrofurantoína, este mostró resistencia por lo que se realizó un cambio a ciprofloxacino con sensibilidad demostrada por el PSA, por lo que se justifica la elección de este último antibiótico, pero de igual manera fue prescrito con una dosis, frecuencia y duración del tratamiento errónea.

Por otro lado, de los betalactámicos prescritos, se evidenció que amoxicilina/ácido clavulánico se utilizó como alternativa de acuerdo con sensibilidad demostrada, con una posología de 875/125mg cada 12 horas durante 7 días. De acuerdo con varios autores<sup>46,101</sup> la dosis recomendada es de 500/125mg, sin embargo, otro de los factores a tomar en cuenta es la disponibilidad de presentación y en Costa Rica se cuenta con presentaciones orales de 875/125mg de amoxicilina/ácido clavulánico respectivamente.

Continuando con el grupo de los betalactámicos, sólo hubo una indicación de cefalosporinas, concretamente cefixima 136 mg cada 24 horas durante 10 días a un infante femenino; según Piñeiro et al.<sup>225</sup>, la dosis recomendada es 8mg/kg cada día, la indicación de este antibiótico fue adecuada, acorde con las recomendaciones de la Asociación Pediátrica Española.

Con respecto a los tratamientos complementarios, los hallazgos fueron antiinflamatorios, dexketoprofeno y diclofenaco; analgésicos y antipiréticos sistémicos como acetaminofén; analgésicos locales como fenazopiridina; antiespasmódicos, flavoxato y vitamina C. El objetivo de estos tratamientos, es contribuir a la mejora clínica del paciente.

De acuerdo con varios autores<sup>226</sup>, los síntomas de la ITU pueden surgir de aumentos locales en los factores proinflamatorios como las prostaglandinas, y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) pueden ser útiles para aliviar los síntomas, por lo tanto, estos autores recomiendan que además de los antibióticos, el uso concomitante de acetaminofén o antiinflamatorios con un adecuado aporte líquido.

Asimismo, en un estudio realizado por Marín et al<sup>227</sup>, la fenazopiridina fue prescrita al 55% de los pacientes ante un diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU); entre estos, un 89% eran pacientes femeninas. También se prescribió para disuria un 7,58%, permite confirmar que el medicamento es en efecto usado como parte del manejo de las infecciones urinarias, lo cual se atribuye a sus propiedades analgésicas tan conocidas. Este perfil de utilización del medicamento concuerda con las recomendaciones internacionales de uso clínico del fármaco, en cuanto a favorecer su prescripción en los pacientes con diagnóstico de infección urinaria y de forma concomitante con un antibiótico para resolver el cuadro clínico, por lo que se considera positiva esta acción por parte de los médicos del Hospital Metropolitano.

Con respecto al uso extendido de flavoxato en el Hospital Metropolitano, de igual manera, contribuye a la mejoría clínica, de acuerdo con un estudio realizado por Kazin et al<sup>228</sup>, de igual manera que en el Hospital, el objetivo de adicionar este antiespasmódico es para aliviar la disuria, la urgencia urinaria, la frecuencia y la incontinencia que pueden producirse en ITU no complicada, debido a su mecanismo de acción, que tiene efectos directamente sobre los músculos del tracto urinario y actúa sobre el espasmo del músculo liso.

Por último, en un caso se encontró una prescripción elevada de vitamina C (500mg

cada 6h por 5 días), en una investigación reciente<sup>227</sup>, se comenta que el ácido ascórbico (vitamina C) a menudo se recomienda para prevenir la ITU recurrentes a través de la acidificación de la orina. Sin embargo, los autores mencionan que otros estudios en que se ha utilizado altas dosis de ácido ascórbico no han demostrado una disminución significativa del pH urinario, además que la administración de dosis elevadas de 500-2000 mg/día, puede provocar urolitiasis; por lo tanto, no hay pruebas concluyentes de la eficacia de la vitamina C y no se recomienda la misma, en dosis altas para el tratamiento o la prevención de ITU's no complicadas.

#### **4.4 Cuarto objetivo específico: Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.**

Para desarrollar este objetivo, fue necesario el desarrollo de los objetivos anteriores: conocer datos de la etiología y tasas de resistencia locales, así como las principales prescripciones antibióticas ante una ITU no complicada en el Hospital Metropolitano. Además de la revisión exhaustiva de artículos relacionados con PROAS, y artículos con evidencia científica con las principales recomendaciones de tratamiento, que se adecuaran a la presente investigación. Se desarrolló una propuesta de una guía de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas en ITU's no complicadas (ver anexo 2).

Los programas de optimización de antibióticos consisten en intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de los agentes antibióticos, promoviendo la selección de un régimen farmacológico óptimo, incluyendo la dosis, la duración, la vía de administración, con pocos efectos adversos y de costo accesible para toda la población con el objetivo de evitar las apariciones las resistencias a los antibióticos<sup>192-194</sup>.

Heppner y colaboradores<sup>218</sup>, demostraron en su estudio que un programa de optimización es imperativo, debido a que los médicos pueden percibir que están prescribiendo el tratamiento adecuado pero la realidad es distinta, tal como se confirmó con el presente estudio. A su vez los autores anteriores, indican que la educación de los proveedores y el uso de algoritmos de tratamiento basados en la evidencia son eficaces para mejorar la concordancia de la prescripción en ITU's no complicadas de acuerdo con las directrices clínicas; posterior a la aplicación de un programa evidenciaron aumentos positivos en la prescripción correcta, incluyendo el antibiótico adecuado (de acuerdo con la etiología y tasas de resistencia locales), la frecuencia y la duración correcta, garantizando la reducción de resistencias y efectos adversos.

Por lo anterior, de acuerdo con el objetivo planteado el propósito consistía en el desarrollo de una propuesta de un Programa de Optimización Integral, sin embargo no se consideró la existencia de un programa de este tipo en el Hospital Metropolitano, a pesar que se indagó con el personal de la jefatura del Hospital, los cuales expresaron la inexistencia de dicho programa. Por lo tanto se adecuó a una guía que incluye un índice de contenido (ver figura 9), justificación, objetivos, metodología, etiología y resistencias locales obtenidas de los objetivos 1 y 2. Además definiciones importantes relacionados a ITU's no complicadas y otros conceptos importantes a considerar (ver figura 10), también un árbol de decisión, con la intención de fungir como herramienta para un manejo estandarizado de infecciones no complicadas en el Hospital Metropolitano ( ver figura 11).

**Figura 9. Índice de contenido de la propuesta**



## Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
1.1 Justificación.....	3
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>4</b>
2.1 Objetivo general.....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
<b>3. Metodología.....</b>	<b>4</b>
3.1 Criterios de inclusión.....	5
3.2 Criterios de exclusión.....	5
3.3 Profesionales diana.....	5
<b>4. Infecciones del tracto urinario no complicadas.....</b>	<b>6</b>
4.1 Definiciones.....	6
4.2 Etiología local.....	7
4.3 Resistencia local.....	8
<b>5. Criterios diagnósticos.....</b>	<b>9</b>
5.1 Árbol de decisión.....	9
<b>6. Tratamiento.....</b>	<b>10</b>
6.1 Consideraciones sobre los distintos antibióticos.....	10
6.2 Tratamiento de las ITU's no complicadas.....	12
<b>7. Educación sanitaria.....</b>	<b>15</b>
7.1 Recomendaciones preventivas.....	15
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>15</b>

Fuente: Elaboración propia, 2022

**Figura 10. Definiciones y conceptos importantes incluidas en la propuesta.**

**Tabla 1. Conceptos y definiciones**

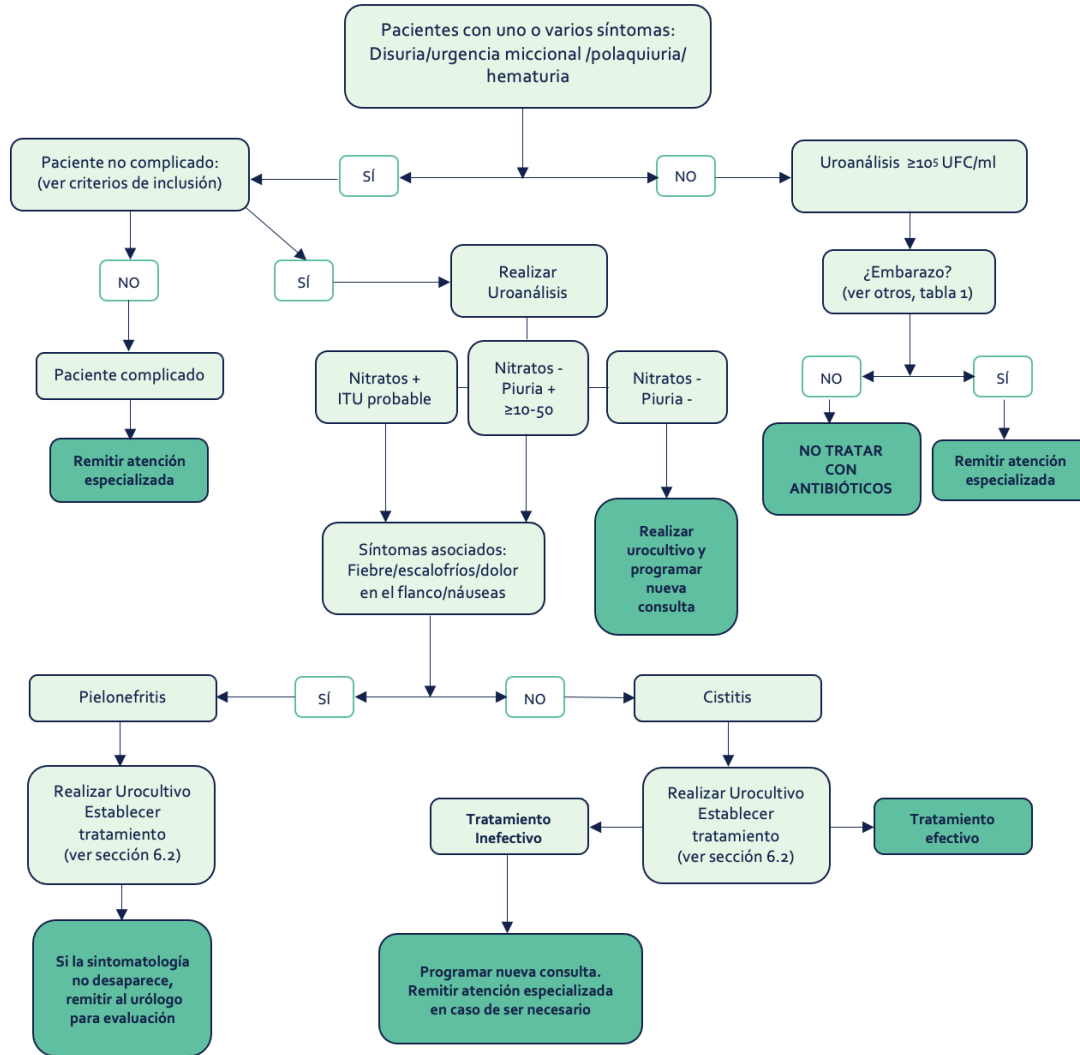
ITU no complicadas		Sintomatología asociada
<b>Cistitis</b>	<p>La cistitis no complicada se define como la inflamación aguda, difusa y superficial de la mucosa vesical, que en la mayor parte de los casos, tiene un origen infeccioso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aislamiento de <math>\geq 10^3</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio).</li> <li>■ Aislamiento de <math>\geq 10^2</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido por punción suprapúbica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Disuria</li> <li>■ Urgencia miccional</li> <li>■ Polaquiuria</li> <li>■ Dolor suprapúbico</li> <li>■ Tenesmo</li> <li>■ Hematuria</li> </ul>
<b>Pielonefritis</b>	<p>La pielonefritis no complicada, es aquella que afecta la pelvis y al parénquima renal; usualmente los síntomas aparecen dentro de las primeras 24 horas, y es mucho menos común que la cistitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aislamiento de <math>\geq 10^4</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio).</li> </ul>	<p>Además de los anteriores, se presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fiebre</li> <li>■ Escalofríos</li> <li>■ Dolor lumbar o en el flanco</li> <li>■ Puño percusión renal positiva</li> <li>■ Náuseas (menos frecuente)</li> <li>■ Vómitos (menos frecuente)</li> </ul>
Otros conceptos importantes		
<b>Infecciones recurrentes</b>	<p>Las ITU's recurrentes se definen por una frecuencia de 3 ITU's al año o 2 ITU's en menos de 6 meses. Dentro de esta categoría se encuentran las recidivas las cuales son infecciones por la misma cepa de la misma bacteria antes de 2 semanas tras acabar el tratamiento antibiótico. Sugiere fallo del tratamiento o alteración urológica subyacente. Se recomienda valoración Urológica.</p>	
<b>Bacteriuria Asintomática</b>	<p>Bacteriuria asintomática (BA) es aislamiento de <math>\geq 10^5</math> UFC/ml de la misma cepa bacteriana en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción (chorro medio) en ausencia de síntomas. Se recomienda que esta <b>no debe ser tratada</b>, porque se favorece el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos.</p> <p>En casos específico debe ser tratada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mujeres embarazadas</li> <li>■ Pacientes sometidos a procedimientos urológicos en los que se espera hemorragia de la mucosa</li> <li>■ Pacientes que se encuentran en los tres primeros meses tras un trasplante renal.</li> </ul>	

UFC/ml: Unidades formadoras de colonias por mililitro.

Fuente: Elaboración propia, 2022

**Figura 11. Árbol de decisión incluido en la propuesta**

**5.1 Árbol de decisión**



Fuente: Elaboración propia, 2022

Para la selección del esquema de tratamiento empírico de ITU's no complicadas, se tomó en cuenta las recomendaciones basadas en evidencia de los artículos científicos, adaptas a la etiología y el perfil epidemiológico de resistencia que presenta el Hospital Metropolitano, de acuerdo con los resultados de antibiogramas y sus pruebas de sensibilidad antibacterianas

realizadas. En la figura 11, se muestra un ejemplo de las recomendaciones de tratamiento, se dividieron en tres tablas, la primera dirigida a cistitis no complicadas, la segunda a pielonefritis no complicadas y la tercera población pediátrica.

**Figura 11. Tratamiento de ITU's no complicadas incluida en la propuesta**

**Tabla 3 . Tratamiento antibiótico de las cistitis no complicadas**

Antibiótico	Dosis diaria (VO)	Duración
<b>Empírico</b>		
Fosfomicina-trometamol	3g monodosis	1 día
Nitrofurantoína	100mg c/12h	5-7 días
<b>Alternativo ( sólo si se demuestra sensibilidad u alergias a las opciones anteriores)</b>		
Amoxicilina/ácido clavulánico	825/125 mg c/12h	5-7 días
TMP-SMX	160 mg/800 mg c/12h	3 días
Cefadroxilo <sup>1era</sup> generación	500 mg c/12h	5-7 días
Cefalexina <sup>1era</sup> generación	500 mg c/12h	5-7 días
Cefuroxima <sup>2da</sup> generación	500 mg c/12h	5-7 días
Cefixima <sup>3ra</sup> generación	400 mg c/24h	3 días
Ofloxacino	200 mg c/12h	3 días
Norfloxacino	400 mg c/12h	3 días
Ciprofloxacino	250 mg c/12 o 500 mg c/24 h	3 días
Levofloxacino	500 mg c/12 o 750 mg c/24 h	3 días

## **CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En esta sección se recopilan las conclusiones obtenidas con base en la información obtenida y analizada en el desarrollo de la investigación, con el objetivo principal de brindar una respuesta a los objetivos específicos planteados, así mismo a la pregunta planteada en el problema. Por otra parte, se detallarán las recomendaciones derivadas de los resultados y las conclusiones expuestas.

## 5.1 Conclusiones

Primer objetivo específico: Identificar los microorganismos bacterianos más frecuentes que causan infecciones del tracto urinario no complicadas, en pacientes del Hospital Metropolitano.

- De los urocultivos procesados se obtuvo un total de 72 pacientes con infecciones del tracto urinario no complicadas en el primer semestre del 2022. El género predominante en infecciones no complicadas fue el femenino, con un total de 66 mujeres representando un 91,7% y el 8,3% restante corresponde a 6 pacientes masculinos, con una mayor prevalencia en 63 pacientes adultos (87,5%), seguido de 6 pacientes adolescentes (8,3%) y finalmente, 3 pacientes pediátricos (4,1%).
- Con respecto a los uropatógenos, en el 100% de los pacientes, la infección fue monobacteriana. *Escherichia Coli* fue el uropatógeno más frecuente aislado en los urocultivos realizados en el laboratorio representando un 80,5%, seguido en orden descendiente de *Staphylococcus saprophyticus* 9,7%, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* en igual porcentaje (2,8%) y hubo un único caso reportado con *Citrobacter koseri* (1,4%).

Segundo objetivo específico: Determinar los porcentajes de resistencia bacteriana de las muestras de urocultivos procesados.

- El antibiótico con mayor porcentaje de resistencia fue trimetoprima-sulfametoxazol representando un 30,5%.

- Del grupo de los betalactámicos ampicilina-sulbactam representó un 18,9% de resistencia, por el contrario, las cefalosporinas y carbapenemes mostraron bajos porcentaje de resistencia.
- Ciprofloxacino no presentó resistencia, pero si reflejo sensibilidad intermedia en un 15.5%, sin embargo, se debe restringir el empleo de fluorquinolonas debido a su papel como factor predisponente de infecciones por enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Clostridium difficile*. Nitrofurantoína mostró una muy baja resistencia de 1,72%.

Tercer objetivo específico: Señalar los principales tratamientos farmacoterapéuticos prescritos a pacientes con infecciones urinarias no complicadas en el Hospital Metropolitano.

- Se encontró 25 registros de tratamientos antibióticos, siendo nitrofurantoína el antibiótico con mayor prescripción 52% (13 pacientes), seguido de trimetoprima-sulfametoxazol 20% (5 pacientes), ciprofloxacino 16% (4 pacientes) y un 4% (1 paciente) para los siguientes antibióticos: fosfomicina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefixima.
- Los médicos prescribieron de forma concomitante con un antibiótico los siguientes fármacos: dexketoprofeno, diclofenaco, acetaminofén, fenazopiridina, flavoxato, y altas dosis de vitamina C, lo anterior es una acción acorde con las recomendaciones internacionales para resolver el cuadro clínico.

Cuarto objetivo específico: Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.

De acuerdo a lo detallado en el anexo 3, no se realizó un programa de optimización integral, en su lugar se desarrolló una guía de tratamiento relacionadas con infecciones del tracto urinario no complicadas, los datos obtenidos de etiología y resistencias locales, criterios diagnósticos, y

tratamientos y educación sanitaria.

- Para la selección del esquema de tratamiento de ITU's no complicadas, se tomó en cuenta las recomendaciones basadas en evidencia de los artículos científicos, adaptas a la etiología y el perfil epidemiológico de resistencia que presenta el Hospital Metropolitano.

Respondiendo a la pregunta de investigación, no se logra concluir cuales son los criterios de abordaje farmacoterapéutico del Hospital Metropolitano que se implementan en pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU's) no complicadas. De esto radica la importancia de la optimización integral de tratamientos para los pacientes del Hospital Metropolitano, por lo que propone, que una guía puede unificar criterios de abordaje, aumentar efectividad de tratamientos y la reducción de resistencias.

## **5.2 Recomendaciones**

Al Colegio de Farmacéuticos

- Seguir formando farmacéuticos de calidad brindando más oportunidades para la actualización, en temas de interés a nivel mundial, como la resistencia antibiótica.
- Desarrollar y fomentar capacitaciones de programas de optimización integral de antibióticos.
- Mejorar los sistemas de vigilancia de la venta de antibióticos en todas las cadenas de farmacias.

A los médicos del Hospital Metropolitano:

- Subclasificar a las ITU's no complicadas en ITU baja o alta, ya que es de vital importancia, para la toma de decisiones del tratamiento, para una correcta trazabilidad en caso de realizar investigaciones internas o externas en el Hospital Metropolitano.
- Solicitar urocultivos y antibiogramas en la medida de lo posible, y una vez que se obtengan los resultados microbiológicos, el tratamiento antibiótico debe

racionalizarse en consecuencia, eligiendo el o los fármacos más activos, con la menor toxicidad, el espectro más estrecho y el menor coste y así evitar o disminuir las resistencias y el fallo terapéutico.

- En el caso de pautar tratamientos empíricos, que estos no sobrepasen el 20% de resistencia y reevaluar la mejoría clínica de los pacientes después de 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento.
- Incluir en los expedientes electrónicos clínicos: nombre del fármaco, dosis, vía, intervalo de administración y duración prevista; para confirmar los diagnósticos y adaptar el tratamiento a los resultados microbiológicos, priorizando la administración oral.
- A los miembros del PROA y del Comité de Infecciones Intrahospitalarias realizar estudios estadísticos de susceptibilidad antibiótica, de infecciones urinarias y otras patologías infecciosas cada cierto tiempo, con el fin de adecuar el tratamiento a datos epidemiológicos locales, y contribuir con el uso racional de antibióticos.

A la Universidad Internacional de las Américas:

- Promover el desarrollo de investigaciones u otras actividades que permitan concientizar sobre la problemática a nivel mundial de resistencias bacterias, y a fomentar el uso racional de los antibióticos en los estudiantes, para que como futuros profesionales puedan educar y contribuir con la disminución de resistencias.

A los farmacéuticos y a los profesionales en salud

- Continuar informándose y actualizándose en temas relacionados con el uso racional y adecuado de los antibióticos, respaldados con pruebas de eficacia, seguridad y que aporten beneficios a los pacientes al menor coste posible.

## **CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ara J, del Pozo J, Carmona, F. Protocolo de tratamiento empírico de las infecciones urinarias. *Medicine* [Internet]. 2018 [consultado el 26 de mayo de 2022]; 12(51): 3041-3047. Disponible en: [10.1016/j.med.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.007).
2. González E. Nefrología al día. [Internet] España: Sociedad Española Nefrología; 2018 [citado el 26 de mayo de 2022]; Infecciones del tracto urinario; 22. Disponible en:  
<https://revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdfsimple&pii=XX342164212000532>.
3. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* [Internet]. 2010 [citado el 26 de mayo de 2022]; 74(3):417-433. Diponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
4. Perozo Mena A. Resistencia a los Antibióticos ¿Amenaza Global, estamos llegando a la era Post-antibiótico?. *Kasmera* [Internet]. 2014 Jun [citado el 26 de mayo de 2022]; 42( 1 ): 5-7. Disponible en: <https://n9.cl/lihr8>.
5. De Angelis G, Restuccia G, Cauda R, Tacconelli E. How could we reduce antibiotic use in critically ill patients? *Infect Disord Drug Targets* [Internet]. 2011 [citado el 26 de mayo de 2022]; 11:376–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679144/>
6. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould I, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado el 26 de mayo de 2022];(4):CD003543 Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub3>
7. Medina M, Castillo E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2019 [citado el 26 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
8. The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. Atlanta, GA: US; Department of Health and Human Services, CDC; 2019 [citado el 26 de mayo de 2022]. The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs; 40. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>.

9. Tandogdu Z, Wagenlehner F. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet] 2016 [citado el 26 de mayo de 2022]; 29(1), 73-79. Disponible en <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>.
10. Durán L. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev. Méd. Clín. Condes*. [Internet]. 2018 [citado el 28 de mayo de 2022]; 29(2):213-221. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.01.002>
11. Storme O, García A, Dehesa M, Naber K. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol*. [Internet] 2019 [citado el 28 de mayo de 2022]; ecollection. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756287218814382>
12. Long B, Koyfman A. Urine Culture and Uncomplicated Cystitis: The Minuses Outweigh the Pluses. *Ann Emerg Med*. [Internet] 2019 [citado el 28 de mayo de 2022]; 73(3):309-311. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.06.008>.
13. Solano A, Solano A, Ramírez X. Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas. *Rev.méd.sinerg*. [Internet]. 2020 [citado 03 de junio de 2022];5(2):e356. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.356>
14. Malpartida Ampudia M. Infección del tracto urinario no complicada. *Rev.méd.sinerg*. [Internet] 2020 [citado 03 de junio de 2022]; 5(3):e382. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/382/763>.
15. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2020 [citado 03 de junio de 2022]; 20(4):51-60. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30003-7).
16. Fernández D, Quirós M, Cuevas O. Los antibióticos y su impacto en la sociedad. *MediSur* [Internet]. 2021[citado el 03 de junio de 2022]; 19(3): 477-49. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1800/180068641015/html/>
17. Munita J, Arias C. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. [Internet]. 2016 [citado 04 de junio de 2022]; 4(2):1-240. Disponible en: [10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015).
18. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance [Internet]. London, UK: Review on Antimicrobial Resistance; 2016 [consultado el 04 de junio de 2022]; Tackling Drug-

Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations; 1-84. Disponible en: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)

19. Morales R, Contreras I, Duran A, Olivares L, Valencia C, García de la Cruz Y et al . Patrones de susceptibilidad antimicrobiana “in vitro” de bacterias Gram negativas aisladas de infección de vías urinarias en pacientes ambulatorios de una clínica del sur de la Ciudad de México. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2020 [citado 04 de junio de 2022]; 13( 2 ): 131-138. Disponible en: <https://n9.cl/iah6l>
20. Hawser S. Surveillance programmes and Antibiotic Resistance: Worldwide and Regional monitoring of antibiotic resistance trends. Handb Exp Pharmacol. [Internet]. 2012; [citado 04 de junio de 2022]; 211: 31-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23090594/>
21. Guzmán N, García H. Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la infección de tracto urinario en adultos. Rev Mex Urol. [Internet] 2019 [citado 04 de junio de 2022]; 79(6):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v80i1.546>
22. Rodríguez J, Paño J, Alvarez L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet]. 2012 [Citado el 04 de junio de 2022 ]; 30(1):22.e1-22.e23. Disponible en: [10.1016/j.eimc.2011.09.018](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.018).
23. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2020 [citado 04 de junio de 2022]. Resistencia a los antibióticos; [7 pantallas]. Disponible en: <https://acortar.link/JoFbpJ>.
24. United Nations. [Internet]. New York: United Nations; 2016 [citado 04 de junio de 2022]. Resolution A/RES/71/3: Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance; [4 pantallas]. Disponible en: [https://www.un.org/en/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/71/3](https://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/71/3).
25. European Commission. [Internet]. European Commission; 2017 [citado 04 de junio de 2022]. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance

- (AMR); 24. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr\\_2017\\_action-plan\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf).
26. Shlaes D, Gerding D, John J, Craig W, Bornstein D, Duncan R, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 1997 [citado 04 de junio de 2022]; 25(3):584-599. Disponible en: [10.1086/513766](https://doi.org/10.1086/513766).
27. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. Madrid, España: AEMPS, 2017. [citado 04 de junio de 2022]. Plan Nacional Resistencia Antibiótica. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las resistencias a los antibióticos. Programa de Optimización de uso de antibióticos (PROA); 28. Disponible en: <https://acortar.link/amX1fb>.
28. Pan American Health Organization and Florida International University. Pan American Health Organization (PAHO) [Internet]. Washington, D.C: PAHO, FIU; 2018. [citado 04 de junio de 2022]. Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers; 144 pages. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49645>
29. Arce M, González M, Alpízar B, Reyes E, Vargas E, Acedo I, et al. Ministerio de Salud de Costa Rica [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud, 2019 [citado el 04 de junio de 2022]. Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2018-2025; 36. Disponible en: <https://acortar.link/0DXAyp>.
30. Schuts E, Hulscher M, Mouton J, Verduin C, Stuart J, Overdiek H et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2020 [citado 04 de junio de 2022]; 16(7), 847-856. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
31. Vargas C, Higuera L, Jiménez J. Costos médicos directos de las infecciones del tracto urinario por bacilos Gram negativos resistentes a betalactámicos en un hospital de

- alta complejidad de Medellín, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2019 [citado 05 de junio de 2022];390:35-9. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3981>.
32. Stamm WE, McKeivitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. *Ann Intern Med* [Internet]. 1987 [citado 24 de junio de 2022]; 106: 341-5. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-3-341>.
33. Fihn S, Johnson C, Roberts P, Running K, Stamm W. Trimethoprim-sulfamethoxazole for acute dysuria in women: a single-dose or 10-day course. A double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 1988 [citado 24 de junio de 2022];108(3):350-357. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-3-350>.
34. Bacheller C, Bernstein J. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* [Internet]. 1997 [citado el 24 de junio de 2022]; 81(3):719-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70542-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70542-3)
35. Hooton T, Stamm W. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* .1997 [Internet]. 1987 [citado el 24 de junio de 2022 ]; 11: 551-81. Disponible en: [10.1016/s0891-5520\(05\)70373-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70373-1)
36. Pappas P. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991 [Internet]. 1987 [citado el 25 de junio de 2022 ]; ; 75:313-325 Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30456-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30456-4)
37. Warren J, Abrutyn E, Hebel J, Johnson J, Schaeffer A, Stamm W. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1999 [citado el 25 de junio de 2022]; 29(4):745-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/520427>.
38. Cortés J, Perdomo D, Morales R, Álvarez C, Cuervo S, Leal A et al. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad. *Rev. Fac. Med.* [Internet]. 2015 [citado el 25 de junio de 2022]; 63 (4): 565-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.44185>

39. Jeon J, Kim K, Han W, Song S, Park K, Rhee J et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. *Antimicrob Agents Chemother*. [Internet]. 2012 [citado el 1 de julio de 2022]; 56(6):3043-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.06212-11>.
40. Knottnerus B, Grigoryan L, Geerlings S, Moll van Charante E, Verheij T, Kesselse et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: Network meta-analysis of randomized trials. *Fam. Pract*. [Internet]. 2012 [citado el 01 de julio de 2022]; (29):659-670. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cms029>.
41. Hooton T, Roberts P, Cox M, Stapleton A. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 [citado el 01 de junio de 2022] 2013 Nov 14. 369 (20):1883-1891. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1302186>.
42. Aguinaga A, Gil A, Mazón A, Álvaro A, García J, Navascués A, et al. Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2018 [citado el 01 de julio de 2022] ;41( 1 ): 17-26. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.23938/assn.0125>
43. González J, Gundacker N, Vega S. Intervenciones en infecciones del tracto urinario, neumonías, COVID-19 y bacteriemias por programas de uso optimizado de antimicrobianos (PROA): enfoque síndrome específico. *RMDP* [Internet]. 2021 [citado el 01 de julio de 2022]; 41(2):30-37. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.37980/im.journal.rmdp.20211756>
44. Ranji S, Steinman M, Shojania K, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care*. [Internet]. 2008 [citado el 01 de julio de 2022]; 46(8): 847-862. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e318178eabd>
45. Bell B, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 [citado el 01 de julio de 2022]; 14(13): 1-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>

46. McCormick J, Cardwell SM, Wheelock C, Wong C, Weide L. Impact of ambulatory antimicrobial stewardship on prescribing patterns for urinary tract infections. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 [citado el 01 de julio de 2022]; 45(6):1312-1319. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706148/>
47. Lawrence Villalobos A. Manejo y tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas (Revisión Bibliográfica). *Rev. méd. Costa Rica Centroam* [Internet]. 2008 [citado el 01 de julio de 2022]; LXV (585): 291-295. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/585/art11.pdf>
48. Jiménez J, Carballo K, Chacón N. Manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev. costarric. salud pública* [Internet]. 2017 [citado el 02 de julio de 2022]; 26(1): 1-10. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292017000100001&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292017000100001&lng=en).
49. Paganini, J. Calidad y eficiencia en hospitales. *Bol Of Sanit Param* [Internet]. 1993 [citado el 09 de julio de 2022];115(6):35-49 Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16283/v115n6p482.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
50. Risse, G. *Mending bodies, saving souls: a history of hospitals*. New York: Oxford University Press, Inc; 1999.
51. Villaverde C. Razón y significado del hospital como escenario bioético [Tesis de Doctorado en Ciencias Sociales, mención Salud y Sociedad]. Valencia: Universidad de Carabobo, 2018.
52. López J. *Breve Historia de la medicina*. 4a ed, Madrid: Alianza Editorial; 2017.
53. Hospital Metropolitano [Internet]. San José, Costa Rica: Hospital Metropolitano, 2021 [citado el 09 de julio de 2022]. Disponible en: <https://metropolitanocr.com>.
54. Ruiz F. *La Nación* [Internet]. San José, Costa Rica: Grupo Nación GN S.A; 2022 [citado el 09 de julio de 2022]. Hospital Metropolitano abrirá sede en San Carlos en noviembre del 2022; [2 pantallas]. Disponible en: <https://n9.cl/w9poz>.
55. Greca A, Gallo R, Parodi R, Carlson D. *Medicina ambulatoria*. [Internet]. 2a ed. España: Corpus; 2016 [citado el 09 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/micrositio-libro-ambulatoria/>

56. Borrás R, Bel E. Servicios de farmacia hospitalaria. *Offarm* [Internet]. 2008 [citado el 09 de julio de 2022]; 27(2):59-54. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-servicios-farmacia-hospitalaria-13116053>.
57. Sistema Costarricense de información jurídica. SCIJ [Internet]. San José: SCIJ; [citado el 10 de julio 2022]. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados [12 pantallas ]. Disponible en: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa-/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=59397](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa-/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=59397)
58. Tobón F, Gómez M, Salamanca R. Responsabilidades en los actos farmacéuticos: “Perspectiva del Sistema de Garantía de Calidad-Atención Farmacéutica”. *Vitae* [Internet]. 2011[citado el 10 de julio 2022]; 8(2): 37-46. Disponible en: <https://n9.cl/sz5cc>.
59. Hidalgo Martín R, Tamen Sánchez L. Asociación de farmacéuticos Municipales de la ciudad de Buenos Aires [Internet]. Buenos Aires Argentina: 2014 [citado el 10 de julio 2022]. Atención farmacéutica: descripción del concepto y la aplicación de sus actividades por parte de los farmacéuticos a nivel institucional y privado de los cantones centrales de San José y Cartago durante el periodo de octubre a noviembre, 2014; [8 pantallas ]. Disponible en: [http://www.afam.org.ar/textos/articulo\\_atencion\\_farmaceutica.pdf](http://www.afam.org.ar/textos/articulo_atencion_farmaceutica.pdf)
60. Amariles P. Primer congreso colombiano de atención farmacéutica: tecnología en salud, clave para el uso adecuado de los medicamentos. *Vitae* [Internet]. 2011 [citado el 10 de julio 2022]; 18(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1698/169823058001.pdf>
61. Herrero Jaén S. La Farmacología del Cuidado: Una imación deductiva cuidadológica desde el paradigma de la salud y el modelo de Avedis Donabedian. *Ene* [Internet]. 2019 [citado el 10 de julio 2022]; 13( 4 ): 1348. Disponible en: <https://n9.cl/jshvi>
62. Lopez Munoz, F. The literary works of Miguel de Cervantes from the perspective of psychopharmacology: the four aspects of phármakon. *Taiwan J Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 10 de julio 2022] 35(3): 103-116. Disponible en: 10.4103/TPSY.TPSY\_23\_21.

63. Gavernet L. Introducción a la Química Medicinal. 1ra ed. Argentina: Editorial de la Universidad de La Plata, EDULP; 2021.
64. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics [Internet]. 13a ed. United States of America McGraw Hill; 2018 [citado el 10 de julio 2022]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189&sectionid=165936845>.
65. Claramunt R, Cabildo M, Escolástico C, Jiménez J, Santa María D. Fármacos y medicamentos [Internet]. Edición digital. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2015 [citado el 10 de julio 2022]. Disponible en: <https://www.passeidireto.com/arquivo/111273468/farmacos-y-medicamentos-pdf-drive-tobias-manriquez>
66. Hernández G, Moreno A, Zaragoza F, Porras A. Tratado de Medicina Farmacéutica [Internet]. Madrid: Médica Panamericana; 2010 [citado el 10 de julio 2022]. Disponible en: <https://books.google.co.cr/books?id=pmjl6putQMYC&printsec=frontcover&dq=medicamentos+estudios+de+bioequivalencia&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwj4senuz770AhWem2oFHbIUAKkQ6AF6BAgLEAI#v=onepage&q=medicamentos%20estudios%20de%20bioequivalencia&f=false>
67. Arias, T. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 1999 [citado el 10 de julio 2022]. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso; 333. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/751>.
68. Lorenzo A. El sistema urinario. En: Janson L, Tischler M. El panorama general: bioquímica médica [Internet]. 1a ed. Estados Unidos: McGrawHill; 2018 [citado el 15 de julio 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/a1kbp>.
69. Martini F, Timmons M, Tallitsch R. Anatomía Humana [Internet]. 6a ed. Madrid: Pearson Education, S.A; 2009 [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/anatomia-humana-6a-ediccion-martini-timmons-tallitsch/>.
70. Fox S. Fisiología Humana. 10ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2008.
71. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 13a ed. España: Elsevier; 2016.

72. Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology [Internet]. 2a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012 [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323391610?role=student>
73. Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Ganong's Review of Medical Physiology [Internet]. 26a ed. United States: McGraw Hill; 2019. 2022 [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2525&sectionid=204298344>.
74. Winslow T. National Cancer Institute. [Internet]. Estados Unidos: NHI; 2014 [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9781>.
75. Flores A, Walker J, Caparon M, Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2015 [citado el 15 de julio de 2022] 13(5):269-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
76. Tundidor Bermúdez Á. Bacteriuria significativa. Rev. cuba. urol. [Internet]. 2019 [citado el 15 de julio de 2022]; 8 (3): [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/546>.
77. De Cueto M. La microbiología en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. En: Prigau C. Infección del tracto urinario [Internet]. 1a ed. España: Salvat; 2013 [citado el 15 de julio de 2022] 11-22. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-de2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
78. Lindsay N, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaefer A, Hooton T. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin. Infect. Dis. [Internet]. 2005 [citado el 16 de julio de 2022]; 40 (5): 643 – 654. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/427507>.
79. Givler D, Givler A. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LCC; 2022 [citado el 16 de julio de 2022]. Asymptomatic Bacteriuria; [5 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441848/>.

80. Víquez M, Chacón C, Rivera S. Infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas. *Rev Méd Sinerg* [Internet]. 2019 [citado el 16 de julio de 2022]; 5(5):e482. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i5.482>
81. Nicolle L, Gupta K, Bradley S, Colgan R, DeMuri G, Drekonja D et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado el 02 de julio de 2022]; 68 (10): 83-110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895288/>
82. Cameron G, Dorfman D. Urología: Absceso renal .*Rev. méd. Costa Rica Centroam* [Internet]. 2015 [citado el 16 de julio de 2022]; LXXII (615) 391 – 394. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc152zd.pdf>
83. Valdevenito J, Álvarez D. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev. méd. Clín. Las Condes* [Internet]. 2018 [citado el 16 de julio de 2022]; 29(2):222-231. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.02.010>
84. Schaeffer A, Matulewicz R, Klumpp D. Infections of the Urinary Tract. In Wein et al, editors, *Campbell-Walsh Urology* [Internet]. 12a ed Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2020 [citado el 17 de julio de 2022]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/tag/campbell-walsh-wein-urology-12th-edition-pdf-free-download/>.
85. Pigrau C, Vergé L. Infecciones urinarias recurrentes: desde la patogenia a las estrategias de prevención. *Dialnet* [Internet]. 2020 [citado el 17 de julio de 2022]; 155 (4):171-175. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7527097>.
86. Bermúdez J, Solís K, Jiménez N. Manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev Costarric. Salud Pública*. [Internet] 2017 [citado el 02 de julio de 2022]; 26 (1): 1-10. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292017000100001#B4](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292017000100001#B4)
87. Wagenlehner F, Bjerklund T, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, Tandogdu Z. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat*

- Rev Urol [Internet]. 2020 [citado el 17 de julio de 2022]; 17, 586–600 Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0362-4>.
88. Hooton, T. M. Uncomplicated urinary tract infection. *New Engl. J. Med.* [Internet]. 2012 [citado el 17 de julio de 2022]; 366(11):1028-1037. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417256/>.
89. Stapleton A. Urine Culture in Uncomplicated UTI: Interpretation and Significance. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2016 [citado el 17 de julio de 2022]; 18(5):1-15 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0522-0>.
90. Peláez O. Más. Brotes, epidemias, eventos y otros términos epidemiológicos de uso cotidiano. *Rev Cub Salud Publica* [Internet]. 2020 [citado el 30 de julio de 2022]; 46(2): 28. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n2/e2358/es/>.
91. Delgado P, Ortega Y. Nefrología al día [Internet]. España: Sociedad Española de Nefrología; 2022 [citado el 30 de julio de 2022]. Infecciones de las vías urinarias y de transmisión Sexual; [55 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-infecciones-vias-urinarias-trasmision-sexual-462>
92. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther* [Internet]. 2012 [citado el 30 de julio de 2022]; 10(10): 1153–1164. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/eri.12.99>.
93. Eisenberg M, Galusha D, Kennedy W, Cullen M. The Relationship between Neonatal Circumcision, Urinary Tract Infection, and Health. *World J Mens Health* [Internet]. 2018 [citado el 30 de julio de 2022]; 36(3):176-182. Disponible en: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180006>.
94. González J, Rodríguez L. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [Internet]. 2014 [citado el 30 de julio de 2022];1:103-129. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07\\_infeccion.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion.pdf).
95. Cruz R, Zeballos M, Guarachi M. Infección de tracto urinario en pediatría. *Rev. Méd. La Paz* [Internet]. 2007 [citado el 30 de julio de 2022]; 5(2): 46-55. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582007000200008&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582007000200008&lng=es).

96. Sheerin N, Glover E. Urinary tract infection. *Medicine* [Internet]. 2019. [citado el 30 de julio de 2022]; 47(9): 546-550. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.06.008>.
97. Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance—Epidemiological and Mechanistic Aspects. *Antibiotics* [Internet]. 2014 [citado el 30 de julio de 2022]; 3(3):341–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics303034>.
98. Zarnowski D, Salazar A, Zarnowski A. Infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Rev Méd Sinerg* [Internet]. 2021 [citado el 30 de julio de 2022]; 6(9): e710. Disponible en <https://doi.org/10.31434/rms.v6i9.710>.
99. Grigoryan L, Trautner B, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *Jama* [Internet]. 2014 [citado el 30 de julio 2022]; 312(16):1677-1684. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12842>.
100. Capozzi E, Rocaro D, Kornett A, Perdomo M. Agentes etiológicos de infecciones urinarias en adultos mayores de un centro de salud del estado Carabobo, Venezuela. *Kasmera* [Internet]. 2016 Jun [citado el 05 de agosto de 2022]; 44(1): 35-43. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0075-52222016000100006](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222016000100006).
101. Lala V, Minter D. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LCC; 2022 [citado el 05 de agosto de 2022]. Acute Cystitis; [16 pantallas aprox] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459322/>.
102. Orrego P, Henao P, Cardona J. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Act Med Colomb* 2014 [citado el 05 de agosto de 2022]; 39(4):352-358. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n4/v39n4a08.pdf>.
103. Hernández R, Daza A, Marín J. Infección urinaria en el niño (1 mes-14 años). En: *Protocolos de Nefrología. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría* [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [citado el 05 de agosto de 2022]. 53-73. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/5.pdf>.

104. Orden B, Martínez R, Millán R. ¿Qué estamos aprendiendo de *Staphylococcus saprophyticus*? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 2008 [citado el 05 de agosto de 2022];26(08):495-9. Disponible en: <https://medes.com/publication/44188>
105. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 8a ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015 [citado el 05 de agosto 2022]. 886-913. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00074-6>.
106. Alós J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clín Ed Impr* [Internet]. 2015 [citado el 05 de agosto 2022]; 3-8. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-174586?lang=es>.
107. Doublet J. Pielonefritis no complicadas y complicadas del adulto: diagnóstico y tratamiento. *EMC - Urol* [Internet]. 2017 [citado el 05 de agosto 2022]; 49(1):1-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761331016819933>.
108. Lewis D, Brown R, Williams J, White P, Jacobson K, Marchesi J, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Cell. Infect. Microbiol.* [Internet] 2013 [citado el 05 de agosto 2022]; 3(41): 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00041>
109. Dielubanza J, Schaeffer J. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* [Internet] 2011[citado el 06 de agosto de 2022]; ;95(1):27-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.08.023>
110. Broseta E, Budía A, Burgués J, Luján S. *Urología Práctica* [Internet]. 5a ed. España: Elsevier; 2020 [citado el 06 de agosto 2022]; Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/urologia-practica/broseta-rico/978-84-9113-529-6>.
111. Da Silva L, De Mello A, Silva R. Uropathogenic *Escherichia coli* pathogenicity islands and other ExPEC virulence genes may contribute to the genome variability of enteroinvasive *E. coli*. *BMC Microbiology* [Internet]. 2017

- [citado el 06 de agosto 2022]; 17(1):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-017-0979-5>
112. Barber A, Norton J, Wiles T, Mulvey M. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2016 [citado el 06 de agosto 2022]; 80(2):351-367. Disponible en <https://doi.org/doi:10.1128/MMBR.00067-15>.
113. Terlizzi M, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado el 06 de agosto 2022]; 8:1566. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
114. Nesta B, Spraggon G, Alteri C, Moriel D, Rosini R, Veggi D et al. FdeC, a novel broadly conserved Escherichia coli adhesin eliciting protection against urinary tract infections. *mBio* [Internet] 2012 [citado el 06 de agosto 2022]; 3(2), e00010-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.00010-12>.
115. Spaulding CN, Hultgren SJ. Adhesive Pili in UTI Pathogenesis and Drug Development. *Pathogens* [Internet] 2016 [citado el 06 de agosto 2022]; 5(1):30. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.3390/pathogens5010030>
116. Busch A, Phan G, Waksman G. Molecular mechanism of bacterial type 1 and P pili assembly. *Phil. Trans. R. Soc. A* [Internet]. 2015 [citado el 07 de agosto 2022]; 373(2036): 13. Disponible en <http://doi.org/10.1098/rsta.2013.0153>
117. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016 [citado el 07 de agosto 2022]; 22(11):946-957. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>
118. Lüthje P, Brauner A. Virulence factors of uropathogenic E. coli and their interaction with the host. *Adv Microb Physiol* [Internet]. 2014 [citado el 07 de agosto 2022]; 65:337-372. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2014.08.006>.
119. Bakás L, Maté S, Vazquez R, Herlax V. Mecanismo de acción de la toxina alfa hemolisina de Escherichia coli. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. 2013 [citado el 07 de agosto 2022]; 47(2): 353-361. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572013000200012&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000200012&lng=es).

120. Miraglia A, Travaglione S, Meschini S, et al. Cytotoxic necrotizing factor 1 prevents apoptosis via the Akt/IkappaB kinase pathway: role of nuclear factor-kappaB and Bcl-2. *Mol Biol Cell* [Internet]. 2007 [citado el 07 de agosto 2022]; 18(7):2735-2744. Disponible en: <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-10-0910>.
121. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. [Internet]. 2015 [citado el 07 de agosto 2022]; 3(4): 1-20. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012>.
122. Stapleton A, Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin North Am*. [Internet] 2014 [citado el 07 de agosto 2022]; 28(1): 149-59 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.006>.
123. Wurgaft A, Infecciones del tracto urinario. *Rev. méd. Clín. Las Condes* [Internet] 2010 [citado el 07 de agosto 2022] 21 (4): 629-633. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70579-4](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70579-4)
124. Smithson Amat, A. Factores dependientes del microorganismo y del huésped en la patogenia de las infecciones urinarias [Internet]. España: Universitat de Barcelona; 2009 [citado el 12 de agosto 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/42270>
125. Micanovic R, LaFavers K, Garimella P, Wu X, El-Achkar T. Uromodulin (Tamm–Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis, *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2020 [citado el 12 de agosto 2022]; 35 (1)33–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy394>.
126. Curran R. Immunology [Internet]. London: British Society for immunology, 2022 [citado el 12 de agosto 2022]. Immunoglobulin A (IgA); [2 pantallas aprox.] Disponible en: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/receptors-and-molecules/immunoglobulin-iga>.
127. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez E. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2008 [citado el 12 de agosto 2022]; 26(3):160-167. Disponible en: <https://doi.org/10.1157/13116753>

128. Luna V, Ochoa S, Cruz A, Cázares V, Vélez F, Hernández R et al. Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [Internet]. 2018 [citado el 12 de agosto 2022]; 75( 2 ): 67-78. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000011>.
129. Han S, Lu Y, Chen M, Xu Y, Wang Y. Association between interleukin 8-receptor gene (CXCR1 and CXCR2) polymorphisms and urinary tract infection: Evidence from 4097 subjects. Nephrology [Internet]. 2019 [ citado el 20 de Agosto de 2022];24(4):464-471. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nep.13260>.
130. McKertich K, Hanegbi U. Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women. Aust. J. Gen. Pract.. [Internet]. 2021 [ citado el 20 de Agosto de 2022]; 50(4): 199–205. Disponible en: <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.760728335719322>.
131. Gargollo P. Mayo Clinic [Internet]. Estados Unidos: Mayo Clinic; 2022 [ citado el 20 de Agosto de 2022]; [Bladder infection in men](#) [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cystitis/expert-answers/bladder-infection/faq-20058552>
132. Fernández M. Cistitis de Repetición[Internet]. España: Centro de Información de la Cistitis [Internet]. 2014 [ citado el 20 de Agosto de 2022]. La cistitis postcoital, más común en mujeres jóvenes; [5 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://cistitiderepeticion.com/cistitis-postcoital/>.
133. Pavone M, Aguilera A. Estudio y tratamiento de la pareja en ITU poscoital de la mujer. Nefro [Internet]. 2017 [ citado el 20 de Agosto de 2022]; 37(6): 563-670. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-estudio-tratamiento-pareja-itu-poscoital-articulo-S0211699517300632>.
134. Johnson J, Russo T. Acute pyelonephritis in adults. N Engl J Med [Internet]. 2018 [citado el 20 de Agosto de 2022]; 378(1), 48-59. Disponible en <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702758>
135. Belyayeva M, Jeong JM. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LCC; 2022. [citado el 20 de Agosto de 2022]. Acute Pyelonephritis [ 9 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/>.

136. Ruiz J, Albañil R. Aepap [Internet]. Madrid: Lúa Ediciones 2015 [citado el 21 de agosto de 2022]. Curso de Actualización Pediatría: Abordaje del niño con fiebre sin foco; 31-38. Disponible en <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p31-38.pdf>.
137. Shaik N, Hoberman A. Up to date [Internet]. Waltham, Mass: Edwards M, Mattoo T, Torchia M, UpToDate; 2021 [citado el 21 de agosto de 2022]. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis; [20 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-and-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis>.
138. De la Torre M, de Lucas N, Velasco R, Gómez B, Mintegi S. Etiología y evolución de las infecciones potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses febriles. An Pediatr (Barc).[Internet] 2017 [citado el 21 de agosto de 2022]; 87(1): 42-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.07.005>.
139. Weinberg G. MSD Manuals [Internet]. New Jersey: Merck & Co; 2021 [citado el 21 de agosto de 2022]; Infección urinaria en niños; [16 pantallas aprox]. Disponible en: <https://n9.cl/tunjb>.
140. Calderón E, Casanova G, Galindo A, Gutiérrez P, Landa S, Moreno S et al . Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [Internet]. 2013 [citado el 03 de septiembre 2022]; 70(1): 03-10. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462013000100003&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000100003&lng=es).
141. Baños M, Nuñez C, Cabiedes J. Análisis de sedimento urinario. Reumatol Clin [Internet]. 2010 [citado el 03 de septiembre 2022]; 6(5): 268-272 . Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.03.002>
142. Fontana L, Pintos M. Análisis de orina: examen microscópico del sedimento urinario. En: Sáinz de Baranda C, Bartolomé J, Blas J, Carranza R, Escribano E, Lozano J et al. [Internet]. 5a ed. Albacete: Servicio de microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; 2020 [citado el 03 de septiembre 2022]. Disponible en:

[https://www.chospab.es/area\\_medica/microbiologia/docTomaMuestras/1\\_Manual\\_r\\_ecogida\\_transporte\\_conservacion\\_muestras\\_microbiologia.pdf](https://www.chospab.es/area_medica/microbiologia/docTomaMuestras/1_Manual_r_ecogida_transporte_conservacion_muestras_microbiologia.pdf).

143. Redorta J, Milán F, Brenes F, Costa, Pigrau C, Triquell L et al. Guías salud [Internet] España: Asociación Española de Urología, 2008 [citado el 03 de septiembre 2022]. Cistitis no complicada en la mujer. Guía multidisciplinar; 28. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_398\\_Cistitis\\_Extensa.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_398_Cistitis_Extensa.pdf).
144. Božičnik S, Díez A, Moreno M, Pavlovič S, García, La punción suprapúbica guiada por ecografía aumenta el rendimiento de la técnica en menores de 4 meses. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2012 [citado el 03 de septiembre 2022]; 78(5): 321-325. Disponible en: <https://analesdepediatria.org/es-la-puncion-suprapubica-guiada-por-articulo-S1695403312003839>.
145. May O. Urine Collection Methods in Children: Which is the Best?. Nurs Clin North Am [Internet]. 2018 [citado el 03 de septiembre 2022];53(2):137-143. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.001>
146. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2011 [citado el 03 de septiembre 2022]; 29(1):52-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.06.008>.
147. Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R, Frans J, Laffut W, Vandecandelaere P et al. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Towards a BILULU consensus guideline. J Microbiol Methods [Internet]. 2018 [citado el 03 de septiembre 2022];146:92-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2018.02.006>.
148. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Wagenlehner F. Modern diagnostic methods for urinary tract infections. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2016 [citado el 03 de septiembre 2022]; 14(11):1047–1063. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1236685>.
149. Padilla Cuadra J. ¿Cómo interpretar un examen general de orina? Rev Fac Med UNIBE [Internet].2018 [citado el 03 de septiembre 2022]; 1(1):1-3. Disponible

en: <https://unibe.ac.cr/revistamedicina/articulos/volumen-I-numI-2018/interpretacion-del-examen-de-orina/interpretacion-del-examen-de-orina.pdf>

150. Herráez O, Huertas M, Asencio M, Gaitán J, Carranza R. Evaluación económica de la implantación del autoanalizador Alfred 60/AST de detección de crecimiento bacteriano con sembrador automático . Rev Esp Quimioter [Internet]. 2019 [citado el 03 de septiembre 2022] 32(1):73-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372960/>
151. Behzadi P, Behzadi E, Pawlak-Adamska E. Urinary tract infections (UTIs) or genital tract infections (GTIs)? It's the diagnostics that count. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 2019 [citado el 03 de septiembre 2022]; 14: Doc14. Disponible en: <https://doi.org/10.3205/dgkh000320>
152. Guillermo H, De Elías F, Cocsia A, de Elías R, Kiener O. Colegio de Bíoquímicos de Córdoba [Internet]. Argentina: COBICO; 2013 [citado el 03 de septiembre 2022]; Automatización del estudio de orina completa: comparación con método manual; 11. Disponible en: <https://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/2016/05/AUTOMATIZACI%C3%83%E2%80%99CN-DEL-ESTUDIO-DE-ORINA-COMPLETA.pdf>.
153. Oyaert M, Delanghe J. Progress in Automated Urinalysis. *Ann Lab Med* [Internet]. 2019 [citado el 03 de septiembre 2022]; 39:15-22. Disponible en: <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.15>.
154. Villarraga J, Parra J, Diaz D, Cárdenas A, Chavarriaga J, Godoy M. Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto. *Urol Colomb* [Internet]. 2018 [citado el 04 de septiembre 2022]; 27(02):126-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660528>.
155. López J, Campuzano G. El urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de la infección del tracto urinario y el uso racional de los antibióticos *Med & Lab* [Internet]. 2013 [citado el 04 de septiembre 2022]; 19 (5-6): 211-242. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl1135-6b.pdf>
156. Meneses M, Nieves V. Urocultivo. En: Sáinz de Baranda C, Bartolomé J, Blas J, Carranza R, Escribano E, Lozano J et al. [Internet]. 5a ed. Albacete: Servicio de microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; 2020 [citado el 04

- de septiembre 2022]. Disponible en: [https://www.chospab.es/area\\_medica/microbiologia/docTomaMuestras/1\\_Manual\\_r ecogida\\_transporte\\_conservacion\\_muestras\\_microbiologia.pdf](https://www.chospab.es/area_medica/microbiologia/docTomaMuestras/1_Manual_r ecogida_transporte_conservacion_muestras_microbiologia.pdf).
157. Zboromyrska Y, de Cueto M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. Madrid: SEIMC; 2019 [citado el 04 de septiembre 2022]. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario; 78. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento14a.pdf>.
158. Davenport M, Mach KE, Shortliffe LMD, Banaei N, Wang TH, Liao JC. New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2017 [citado el 04 de septiembre 2022]; 14(5):296-310. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.20>.
159. Hernández R. Lectura interpretada del antibiograma. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2013 [citado el 09 de septiembre 2022]; 42(4): 502-506. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572013000400012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000400012&lng=es).
160. Ferreira Santos W. Detecção e medição automática de halos pelo método disco-difusão (kirby-bauer) utilizando aprendizado profundo e visão computacional. [Licenciatura en Ingeniería informática]. Goiás: Brasil: Pontificia Universidad Católica de Goiás; 2022.
161. Cercenado E, Saavedra J. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I): *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2009 [citado el 09 de septiembre 2022]; 7(4): 214-217. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-el-antibiograma-interpretacion-del-antibiograma-S1696281809719274>.
162. IDEXX. [Internet]. Estados Unidos: IDEXX. Laboratories, Inc; 2022 [citado el 09 de septiembre 2022]. Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI); 3. Disponible en: <https://www.idexx.es/files/mic-gui%CC%81a-microbiolo%CC%81gica-es.pdf>.

163. Rodríguez C, Recalde D, Padilla L. Análisis del uso de antibióticos en antibiogramas de urocultivos realizados por un laboratorio clínico de la región centro-occidental de Colombia. Univ. Salud [Internet]. 2017 [citado el 09 de septiembre 2022]; 19(3): 378-387. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.171903.100>.
164. Suárez C, Gudíol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* [Internet]. 2009 [citado el 16 de septiembre 2022]; 27(2):116-119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>
165. Zango U, Ibrahim M, Shawai S, Shamsuddin I. A review on  $\beta$ -lactam antibiotic drug resistance. *MOJ Drug Des Develop Ther* [Internet]. 2019 [citado el 16 de septiembre 2022]; 3(2):52–58. Disponible en: <https://medcraveonline.com/MOJDDT/MOJDDT-03-00080.pdf>.
166. Gómez J, Vázquez E, Hernández A. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2015 [citado el 16 de septiembre 2022]; 28(1): 1-9. Disponible en: [https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq\\_0214-3429\\_28\\_1\\_gomez.pdf](https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_1_gomez.pdf).
167. Hamon A, Bastides F, Lefort A. Betalactámicos. *J.Med* [Internet]. 2021 [citado el 16 de septiembre 2022]; 25(2):1-7. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(21\)45119-6](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(21)45119-6).
168. Beauduy C, Winston L. Antibióticos betalactámicos y otros agentes activos en la pared celular y la membrana. En: Katzung B. *Farmacología básica y clínica* [Internet], 14a ed. McGraw Hill; 2019 [citado el 16 de septiembre 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2734&sectionid=28197995>.
169. Amabile C. *Salud diario* [Internet]. México: Grupo de comunicación KatedraS.A de CV; 2020 [citado el 16 de septiembre 2022]. Qué, cómo, cuándo: aminopenicilinas; [5 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.saludiarario.com/que-como-cuando-aminopenicilinas/>
170. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin* [Internet]. 2011 [citado el 16 de septiembre 2022]; 29(7): 524-534. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>.

171. Rivas K, Rivas M, Dávila E, Rodríguez M. Cefalosporinas: De la Primera a la Cuarta Generación. RFM [Internet]. 2002 [citado el 17 de septiembre 2022]; 25( 2 ): 142-153. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04692002000200003&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692002000200003&lng=es)
172. Arés F, Martínez de la Ossa R, Alfayate S. Quinolonas en Pediatría. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2017 [citado el 17 de septiembre 2022] 19(74): e83-e92. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322017000200018&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000200018&lng=es).
173. Martínez P, Máttar S. Mutación en el gen gyrA de aislamientos hospitalarios de *Acinetobacter baumannii* en Montería, Colombia. Infect. [Internet]. 2010 [citado el 17 de septiembre 2022]; 14(2): 97-104. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922010000200003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922010000200003&lng=en)
174. Chávez V Ramírez Martha, Silva Jesús, Cervantes C. Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. Rev. educ. bioquím [Internet]. 2015 [citado el 17 de septiembre 2022]; 34(1): 4-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-19952015000100004&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952015000100004&lng=es).
175. Hopper D. Up to date [Internet] Waltham, Massachusetts: Up to date, Inc, 2019 [citado el 17 de septiembre 2022]. Fluoroquinolonas [15 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones>
176. Falagas M, Vouloumanou E, Samonis G, Vardakas K. Fosfomicin. Clin Microbiol Rev. [Internet]. 2016 [citado el 17 de septiembre 2022]; 29(2):321-347. doi:10.1128/CMR.00068-15.
177. Candel F, Matesanz M, Barberán J. Aspectos actuales en fosfomicina. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2019 [citado el 16 de septiembre 2022]; 32 (1):1-66. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/05/full-ESP.pdf>
178. Huttner A Verhaegh E, Harbarth S, Muller A, Theuretzbacher U, Mouton J, Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials,

- Antimicrob. Chemother [Internet]. 2015 [citado el 17 de septiembre 2022]; 70 (9): 2456–2464. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv147>
179. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Asociación Española de Pediatría [Internet]. España: AEPED; 2020 [citado el 17 de septiembre 2022] Pediamécum, Nitrofurantoína; 4. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/nitrofurantoina>.
180. Pintos I, Calderón J, Moreno-Torres V. Tratamiento antibiótico. FMC Form. Medica Contin. [Internet]. 2022 [citado el 18 de septiembre 2022]; 13(49): 2853-2863. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.02.011>.
181. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022 [citado el 18 de septiembre 2022].SEPTRIN Ficha técnica; 18. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48671/48671\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48671/48671_ft.pdf)
182. Krause K, Serio A, Kane T, Connolly L. Aminoglycosides: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. [Internet]. 2016 [citado el 18 de septiembre 2022]; 6(6):a027029. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>.
183. Drew R. Up to date [Internet]. Waltham, Mass: Hooper D, Bloom A, UpToDate; 2020 [citado el 18 de septiembre de 2022]. Aminoglycosides; [17r pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/aminoglycosides#H21514871>
184. Melgarejo L, Avalos H, Ovando F, Velázquez G, Walder A, Vicente F. Empleo de los antibióticos de segunda línea para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer: enfoque actual. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int [Internet]. 2018, [citado el 18 de septiembre 2022]. 5(2): 62-72. Disponible en: [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05\(02\)62-072](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05(02)62-072)
185. Farrell K, Tandan M, Hernandez V, Gagyor I, Braend A, Skow M. Treatment of uncomplicated UTI in males: a systematic review of the literature. BJGP Open [Internet]. 2021 [citado el 18 de septiembre 2022]; 5(2):1-9 Disponible en: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101140>.
186. Vilanova Juanola J. Guía práctica de utilización de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones bacterianas más prevalentes Pediatr Integral [Internet].

- 2014 [citado el 19 de septiembre 2022]; XVIII (2): 115-123. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2014-03/guia-practica-de-utilizacion-de-antimicrobianos-para-el-tratamiento-de-las-infecciones-bacterianas-mas-prevalentes/>
187. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2020 [citado el 19 de septiembre de 2022]. La OMS actualiza la Lista de Medicamentos Esenciales con nuevas recomendaciones sobre el uso de antibióticos; [5 pantallas aprox]. Disponible en: <https://n9.cl/q9f67>
188. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 [citado el 19 de septiembre de 2022]; 28(1):49-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.002>
189. Durán Graeff L. Enfrentamiento ambulatorio de las infecciones del tracto urinario en adultos, una mirada infectológica. *Rev. Méd. Clín. Condes.* [Internet] 2021[citado el 19 de septiembre de 2022]; 32(4): 442-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.06.003>.
190. López J, Garay A. Estudio de utilización de antibióticos en el servicio de consulta externa de un hospital público en Bogotá, D.C. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm* [Internet]. 2016 [citado el 19 de septiembre de 2022]; 45( 1 ): 35-47. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n1.58014>.
191. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 [citado el 19 de septiembre de 2022]; 69(7): 1748-1754. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633207/>
192. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based ASPs. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 [citado el 19 de septiembre de 2022]; 60(8): 4840-4852. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246783/>

193. Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P. Design of a 'day 3 bundle' to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 [citado el 19 de septiembre de 2022]; 61(6):1384-1388. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367462/>
194. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance working groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016 [citado el 19 de septiembre de 2022]; 48(3):239-246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502752/>
195. Hernández R, Méndez S, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. [Internet]. 1a ed. México: McGraw Hill; 2018. [citado el 02 de julio de 2022]. Disponible en: [http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales\\_de\\_consulta/Drogas\\_de\\_Abuso/Articulos/SampieriLasRutas.pdf](http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/SampieriLasRutas.pdf)
196. Pereira Pérez, Z. Los diseños de método mixto en la investigación en educación: Una experiencia concreta. *Rev. Electron. Educ* [Internet]. 2011 [citado el 02 de julio de 2022]; XV(1):15-29. Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=194118804003>
197. Parreño Urquiza A. Metodología de Investigación en Salud. [Internet]. 1ª ed. Riobamba, Ecuador: Aval ESPOCH; 2016. [citado el 02 de julio de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/jeh3y>
198. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación [Internet]. 6a ed. México: McGraw Hill; 2014 [citado el 02 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
199. Gómez E, Fernando D, Aponte G, Betancourt L. Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *DYNA* [Internet]. 2014 [citado el 02 de julio de 2022]; 81(184), 158-163. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/dyna.v81n184.37066>

200. Lorenzo Rodríguez A, Martínez Piñero A, Martínez Piñero E. Fuentes de información en investigación socioeducativa. RELIEVE [Internet]. 2004 [citado el 02 de julio de 2022]; 10(2): 117-134. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/916/91610202.pdf>
201. Esquinas C, García F, Peña D. Manual del investigador novel. 2a ed. [Internet]. España: Respira; 2021. [citado el 02 de julio de 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/ri5aw>.
202. Mella M, Zamora P, Mella M, Ballester J, Uceda P. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación Rev. S. And. Traum. y Ort [Internet]. 2012 [citado el 02 de julio de 2022]; 29(1/2):59-72. Disponible en: [https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella\\_Niveles.pdf](https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf)
203. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chil Infectol [Internet]. 2014 [citado el 03 de julio de 2022]; 31(6):705-718. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v31n6/art11.pdf>
204. Núñez Flores, M. Las variables: Estructura y función en la hipótesis. Rev. de Investig. Educ. [Internet]. 2007 [citado el 03 de julio de 2022]; 11(20), 163-179. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/educa/article/view/4785>
205. National Human Genome Research Institute [Internet]. Rockville: NHI; 2022 [citado el 03 de julio de 2022]; Bacteria; [ 2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Bacteria>
206. Calderón R, Aguilar L. resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. Rev. Méd Costa Rica Centroam [Internet]. 2016 [citado el 03 de julio de 2022]; LXXIII (621): 757 – 763. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/621/art03.pdf>
207. Herrero Jaén S. La Farmacología del Cuidado: Una aproximación deductiva cuidadosológica desde el paradigma de la salud y el modelo de Avedis Donabedian. Ene. [Internet]. 2019 [citado el 03 de julio de 2022];13(4): 1348. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2019000400007&lng=es. Epub01-Jun-2020](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000400007&lng=es. Epub01-Jun-2020).

208. Nace D, Hanlon J, Crnich C, Drinka P, Schweon S, Anderson G, et al. A Multifaceted Antimicrobial Stewardship Program for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Nursing Home Residents. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 [citado el 03 de julio de 2022];180(7):944–951 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391862>
209. Gyftopoulos K, Matkaris M, Vourda A, Sakellaropoulos G. Implicaciones clínicas de la posición anatómica del meato de la uretra en mujeres con cistitis poscoital recurrente: un estudio de casos y controles. *Int Urogynecol* [Internet]. 2019 [citado el 06 de octubre 2022], 30:1351–1357. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3710-7>
210. Pinzón M, Zuñiga L, Saavedra J. Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes. *Rev. Fac. Med.* [Internet]. 2018 [citado el 06 de octubre 2022], 66(3):393-398. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v66n3/0120-0011-rfmun-66-03-393.pdf>.
211. Calderón S, Vargas E. Comparación del porcentaje de sensibilidad antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos en las áreas de salud de Santo Domingo de Heredia y Buenos Aires de Puntarenas, año 2017. *Rev. Colegio de Microb. Quim. Clin. de Costa Rica.* [Internet]. 2018 [citado el 06 de octubre 2022], 24(2): 62-60.
212. Betrán A, Lavilla M, Cebollada R, Calderón J, Torres L. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2020 [citado el 06 de octubre 2022]; 13(3): 198-202. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2020000300198&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300198&lng=es).
213. Zúniga J Bejarano S, Valenzuela H, Gough S, Castro A, Chinchilla C et al. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias en infecciones del tracto urinario. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2016 [citado el 06 de octubre 2022]; 58(4): 146-154. Disponible en: [https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta\\_Medica/article/view/938/1206](https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/938/1206)
214. Raraz J, Allpas H, Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* y *Staphylococcus saprophyticus* en la infección urinaria de un hospital público. *Bol.*

- Malariol. y Sal. Amb. [Internet]. 2021 [citado el 06 de octubre 2022]; 61(4): 633-641. Disponible en: <http://iaes.edu.ve/iaespro/ojs/index.php/bmsa/article/view/37>.
215. Zare M, Vehreschlid M, Wagenlehner F. Manejo de infecciones urinarias recurrentes no complicadas. BJU Int [Internet]. 2021 [citado el 06 de octubre 2022]; 129(6):668-678. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bju.15630>
216. Collado Oscar, Barreto H, Rodríguez H, Barreto G, Abreu O. Especies bacterianas asociadas a infecciones del tracto urinario. AMC [Internet]. 2017 [citado el 06 de octubre 2022]; 21(4): 479-486. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552017000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000400006&lng=es).
217. Benini K, Martinson A, Cataneli V, Pinheiro L, de Oliveira A, Ribeiro de Souza M. In vitro Effects of Antimicrobial Agents on Planktonic and Biofilm Forms of Staphylococcus saprophyticus Isolated From Patients With Urinary Tract Infections. Front.Microbiol [Internet]. 2019 [citado el 09 de octubre 2022]; 10:40.Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00040>
218. Heppner P, Schnepfer L, Langer K, Fritzlar S, Deppa, B. Evidence of Antimicrobial Stewardship in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection J. Nurse Pract. [Internet]. 2020 [citado el 09 de octubre 2022]; 16(9): e153-e157. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.06.003>
219. Zhao F, Yang H, Bi D, Khaledi A, Qiao, M. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic E. coli isolated from urinary tract infections Microb. Pathog. .[Internet]. 2020 [citado el 09 de 2022]; 144, 104196. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104196>
220. Corvalán V, Hervé B, Sanhueza C, Martínez N, Almonacid M, De La Fuente S. Estudio de susceptibilidad a cefalosporinas de primera generación en enterobacterias aisladas de urocultivo, según criterios CLSI y EUCAST. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 [citado el 09 de octubre 2022]; 35(3): 329-331. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300329>.
221. Nemirovsky C, López M, Pryluka D, De Vedia L, Scapellato P, Colque A et al . Consenso Argentino intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019 - Parte I.

- Medicina (B. Aires) [Internet]. 2020 [citado el 09 de octubre 2022]; 80(3): 229-240. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802020000400006&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000400006&lng=es).
222. Collado A, Rodríguez A, Méndez V, Pérez J, Báez C, Rodríguez B et al, Cefalosporinas de tercera generación en infecciones urinarias. ¿uso o abuso? Rev Clin Esp [Internet] 2019 [citado el 09 de octubre 2022]; 22 (1): 213-233. Disponible en: <https://n9.cl/0cg9k>
223. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, Helbig S, Vahlensieck W, Naber K, Schmiemann G, Wagenlehner F, M: The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. Urol Int [Internet]. 2018 [citado el 15 de octubre 2022];100(3):271-278. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000487645>.
224. Lee D, Lee S Choe H. Community-acquired urinary tract infection by Escherichia coli in the era of antibiotic resistance. Biomed Res Int. [Internet] 2018 [citado el 16 de octubre 2022]; 2018:7656752. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356438/>
225. Piñeiro R, Cilleruelo M, Ares J, Baquero F, Silva J, Velasco R et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. An Pediatr (Barc)[Internet]. 2019 [citado el 16 de octubre 2022]; 26(23):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>
226. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Muhleman K, Da Costa B, Bataglia M et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ [Internet]. 2017 [citado el 16 de octubre 2022]; 359:j4784. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4784>
227. Marín H, Fonseca C, Sáenz D. Estudio de utilización de fenazopiridina en la atención médica ambulatoria en la seguridad social. Acta méd. Costarric [Internet]. 2012 Sep [citado el 16 de octubre de 2022]; 54(3): 171-174. Disponible en [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022012000300008&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000300008&lng=en).

228. Kazim S, Khan M, Saulat H. A Prospective, Open Label, Observational Study to Evaluate Management of Urinary Tract Infections-Appropriateness of Antibiotics. *Int J Gen Med Surg* [Internet]. 2020 [citado el 16 de octubre de 2022]; 4: 129. Disponible en: <https://doi.org/10.31531/25818287.2>: 1-3.

## **CAPÍTULO VII-ANEXOS**

**Anexo 1. Clasificación de las fuentes bibliográficas consultadas según nivel de evidencia.**

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Medina M, Castillo E/Ther Adv Urol /2019	7	An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections	Revisión Bibliográfica.	5	N/A	Revisión narrativa que pretende servir de introducción a la epidemiología y la carga de las ITU. Esta revisión se basó en la literatura pertinente según la experiencia y los conocimientos de los autores.	La carga de las ITU tanto para los individuos como para la sociedad es multifactorial y es probable que aumente en el contexto de la resistencia a los antibióticos. Los estudios regionales y nacionales sobre la carga de las ITU siguen siendo una necesidad insatisfecha en América Latina.
Durán L./Rev. Méd. Clín. Condes/2018	10	Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Revisión de literatura con respecto a ITU's, donde se incluyen definiciones epidemiología, diagnóstico, resistencias, tratamientos donde se incluye ITU's no complicadas.	Evitar la exposición innecesaria a antibióticos, realizar un correcto diagnóstico, elegir y ajustar un adecuado tratamiento, son algunas de las medidas que pueden beneficiar a los pacientes.
Long B, Koyfman A/ Ann Emerg Med/ 2019	12	A. Urine Culture and Uncomplicated Cystitis: The	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Revisión de literatura con respecto a ITU's, no complicadas donde se incluyen definiciones	La respuesta clínica, más que los resultados de los cultivos y resultados de la concentración inhibitoria mínima, debe ser el

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
		Minuses Outweigh the Pluses.				epidemiología, diagnostico, resistencias, tratamientos.	criterio para el éxito del tratamiento de la cistitis cistitis no complicada.
Solano A, Solano A, Ramírez X/Rev.méd.sinerg/ 2020	13	Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Se revisaron 15 diferentes fuentes bibliográficas que comprenden entre los años 2015 al 2019, con excepción de uno de ellos, del año 2014 ya que toca el tema de ITU en hombres.	En cuanto a la selección del tratamiento antibiótico se debe considerar la etiología, espectro de susceptibilidad, tolerabilidad, reacciones adversas, costo y disponibilidad. Si se realiza un manejo adecuado de esta infección no se generarán futuras resistencias
Malpartida Ampudia M./Rev.méd.siner/ 2020	14	Infección del tracto urinario no complicada	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Se revisaron 38 diferentes fuentes bibliográficas y se usaron 21. Las principales fuentes de información y consulta fueron Pubmed, Elsevier, entre otros. Relacionadas con ITU's no complicadas	Es de suma importancia conocer si existe resistencia microbiana en nuestra comunidad, ya que de ello dependerá el uso del antibiótico. Se ha evidenciado que la creación de programas en donde se enfatiza en la supervisión y capacitación constante del personal de salud, optimiza los resultados clínicos

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
							y garantiza una terapia eficaz y eficiente.
Jiménez J, Carballo K, Chacón N. Rev. costarric. salud pública/2017	48	Manejo de infecciones del tracto urinario.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Revisión de literatura con respecto a ITU's, no complicadas donde se incluyen definiciones epidemiología, diagnostico, resistencias, tratamientos.	Se justifica el tratamiento antibiótico a todos los episodios de ITU de tipo sintomático. El fármaco se debe elegir de preferencia de acuerdo con el antibiograma, de manera individual para cada paciente.
Lala V, Minter D./ StatPearls/2022	101	Acute Cystitis	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Revisión de literatura con respecto a cistitis aguda donde se incluyen definiciones epidemiología, diagnostico, resistencias, tratamientos tanto en el hombre como en la mujer	Este estudio revisó la evaluación y el manejo de las infecciones del tracto urinario y destaca el papel del equipo interprofesional en el cuidado de los pacientes con infecciones del tracto urinario.
Terlizzi M, Gribaudo G, Maffei M/ Front Microbiol/ 2017	113	UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses,	Revisión sistemática de estudios de cohortes	3	N/A	Revisión bibliográfica de los últimos diez años que incluyó 65 artículos publicados en bases de datos biomédicas.	En esta revisión, proporcionaron una imagen completa de la de la infección por UPEC, con el objetivo de ofrecer al lector elementos de ambos lados del problema: la infectividad del patógeno y la respuesta de las

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies.					células humanas. La actual búsqueda de nuevos y más eficaces antibióticos, el descubrimiento de naturales procedentes de plantas, hongos y bacterias no patógenas puede reforzar el tratamiento de la infección, lo que sugiere una función de cooperación indirecta.
Falagas M, Vouloumanou E, Samonis G, Vardakas K. Clin Microbiol Rev/2016	176	Fosfomicin	Revisión sistemática de estudios de cohortes	3	N/A	En esta revisión, se resumen los datos disponibles sobre la fosfomicina en relación con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, la actividad <i>in vitro</i> frente a bacterias susceptibles y resistentes a los antibióticos, los mecanismos de resistencia y el desarrollo de esta durante el	La fosfomicina se ha utilizado desde su descubrimiento principalmente para el tratamiento de pacientes ambulatorios con ITU. Tiene un mecanismo de acción único que hace que la resistencia cruzada sea poco común y permite la sinergia con otros antibióticos. Además, tiene un amplio espectro de actividad y sigue siendo activa contra varias de las bacterias resistentes a los

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						tratamiento, la sinergia y el antagonismo con otros antibióticos, la eficacia clínica y los efectos adversos.	antibióticos más problemáticas de la actualidad.
Candel F, Matesanz M, Barberán J/Rev Esp Quimioter/2019	177	Aspectos actuales en fosfomicina	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Se realizó una revisión de la literatura sobre la fosfomicina, mecanismo de acción, resistencia, utilidad en la práctica clínica en ITU.	La fosfomicina es Probablemente el modelo terapéutico más atractivo en la actualidad, dada su seguridad y actividad, sea el de la infección del tracto urinario. Sin embargo, cada vez existe más evidencia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de su utilidad en combinación sinérgica con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones complejas por microorganismos resistentes.
Huttner A Verhaegh E, Harbarth S, Muller A, Theuretzbacher U, Mouton J/	178	Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials	Revisión Sistemática y metaanálisis de estudios controlados aleatorizados	1	27 ensayos controlados que incluían a 4807 pacientes	Se realizó una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos controlados en humanos publicados desde 1946 hasta 2014 y que	Cuando se administra a corto plazo para una UTI baja, la nitrofurantoína tiene una buena eficacia clínica tasa de curación clínica que varían entre el 79 % y el 92 % y microbiológica; la

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Antimicrob. Chemother						evaluaban la nitrofurantoína a corto plazo ( $\leq 14$ días) para la IU baja. Los meta-análisis que evaluaron la eficacia y los eventos adversos se realizaron en ensayos aleatorios.	toxicidad es leve y predominantemente gastrointestinal.
Farrell K, Tandan M, Hernandez V, Gagyor I, Braend A, Skow M/BJGP Open /2021	185	Treatment of uncomplicated UTI in males: a systematic review of the literature.	Revisión sistemática de estudios de cohortes	3	N/A	Se adoptó la metodología Cochrane para realizar una búsqueda sistemática de la literatura desde el 13 de marzo hasta el 10 de abril de 2019 para identificar ensayos aleatorios potencialmente relevantes centrados en las ITU masculinas.	Se necesitan mayor estudios controlados para mejorar el conocimiento de la ITU masculina e identificar el mejor régimen de tratamiento para esta población en atención primaria.
Gyftopoulos K, Matkaris M, Vourda A, Sakellaropoulos G/ Int Urogynecol/2018	209	Implicaciones clínicas de la posición anatómica del meato de la uretra en mujeres con	Estudio cohorte prospectivo	2	61 mujeres jóvenes de entre 18 y 40 años con una ITU	Mujeres activas con ITU relacionadas con ITU postcoital fueron los casos. Mujeres activas sin antecedentes sirvieron de controles.	La distancia UV y UA fue más corta en los pacientes en comparación con los controles [mediana (rango intercuartílico): 16 mm (14–18) frente a 21 mm (19–23) y 51 mm

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		cistitis poscoital recurrente: un estudio de casos y controles.			poscoital aguda y mujeres con y sin antecedentes de ITU	Se realizaron mediciones perianales, morfología del meato urinal, además de características demográficas y comportamiento sexual. Se utilizó el análisis ROC y análisis de regresión logística.	(47–53) frente a 59 mm (55–62), respectivamente, $p < 0,001$ ]. Resultados indican una asociación entre la distancia uretra-vagina más corta y las IVUr poscoitales.
Pinzón M, Zuñiga L, Saavedra J/ Rev. Fac. Med/2018	210	Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes.	Revisión Bibliográfica.	5	N/A	Se realizó una revisión de la literatura sobre ITUS en la población pediátrica.	Es necesario hacer una buena valoración en el servicio de urgencias pediátricas para que se pueda realizar un manejo terapéutico indicado de ITU, esto teniendo en cuenta la variabilidad de las manifestaciones clínicas y los falsos positivos que pueden presentar los laboratorios.
Calderón S, Vargas E. /Rev. Colegio de Microb. Quim.	211	Comparación del porcentaje de sensibilidad antibiótica de <i>Escherichia coli</i>	Estudio transversal	4	Urocultivos de Áreas de Salud de Santo Domingo,	Estudio retrospectivo para identificar la cantidad de urocultivos procesados en los laboratorios clínicos de	<i>E. coli</i> , fue el uropatógeno más frecuente en ambas tanto Por su en ASBA como en ASSD Más del 80% de <i>E.coli</i> fueron aisladas de muestras de orina de

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Clin. de Costa Rica/2018		en urocultivos en las áreas de salud de Santo Domingo de Heredia y Buenos Aires de Puntarenas, año 2017.			Heredia (ASSD) y Buenos Aires, Puntarenas (ASBA) durante el año 2017.	las Áreas de salud. Se analizó incidencia de <i>E. coli</i> de acuerdo con el género en ambos centros de salud, y de acuerdo con la edad, además de susceptibilidad antibiótica	mujeres en ambos centros de salud, y el 90% son mujeres mayores de 12 años. Los antibióticos que presentaron menor sensibilidad son ampicilina y cefalotina.
Betrán A, Lavilla M, Cebollada R, Calderón J, Torres L/ Rev Clin Med Fam/ 2020	212	Resistencia antibiótica de <i>Escherichia coli</i> en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018	Estudio epidemiológico transversal	4	Centros de Atención Primaria y Hospitalaria del Sector Sanitario de Huesca entre los años 2016 y 2018.	Se seleccionaron urocultivos positivos en los que se aisló <i>E. coli</i> de muestras enviadas desde los Centros de Atención Primaria y Hospitalaria del Sector Sanitario de Huesca entre los años 2016 y 2018.	En el estudio <i>E. coli</i> fue la bacteria más frecuentemente aislada. Se encontraron resistencias superiores al 20% en los antibióticos utilizado de manera empírica. Concluyen que el conocimiento periódico y actualizado de los patrones de sensibilidad antibiótica de un área de salud concreta, favorecería la elección de un tratamiento empírico eficaz, disminuiría la aparición de resistencias y contribuiría a un uso más racional y adecuado de los antimicrobianos.

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Zúniga J Bejarano S, Valenzuela H, Gough S, Castro A, Chinchilla C et al/. Acta Méd Costarric /2016	213	Perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias en infecciones del tracto urinario.	Estudio transversal	4	Diferentes laboratorios de la zona noroccidental de Honduras, que incluye las ciudades de El Progreso y San Pedro Sula, Honduras	El método empleado en todos los laboratorios para obtener los perfiles de resistencia y sensibilidad antibiótica fue el de Kirby Bauer, con discos de sensibilidad	Se obtuvo y analizó un total de 602 muestras, E. coli fue el uropatógeno más frecuente. El TMP-SMX, fue el antibiótico que mostró mayor resistencia. El desarrollo de programas de vigilancia epidemiológica y farmacológica proveería una herramienta poderosa para disminuir los niveles de resistencia antibiótica
Raraz J, Allpas H, Raraz O/ Resistencia Bol. Malariol. y Sal. Amb/2021	214	Resistencia antibiótica de <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus saprophyticus</i> en la infección urinaria de un hospital público.	Estudio transversal	4	Pacientes con ITU Hospital Municipal los Olivos (HMLO)	Se utilizó un instrumento de recolección validado. Se realizó el análisis descriptivo con software estadístico STATA versión 25.	El uropatógeno más frecuente en pacientes con ITU fue la <i>E. coli</i> . Los antibióticos que presentaron resistencia a la <i>E. coli</i> fueron: trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina, piperacilina, tetraciclina y ciprofloxacino, y para el <i>S. Saprophyticus</i> fueron: amoxicilina/ ácido clavulánico,

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							trimetoprim/sulfametoxazol, ceftriaxona y ciprofloxacino
Zare M, Vehreschlid M, Wagenlehner F/BJU Int/2021	215	Manejo de infecciones urinarias recurrentes no complicadas.	Revisión Bibliográfica	5	Publicaciones que tratan sobre ITU recurrente en mujeres	Revisión narrativa que investiga publicaciones. Se discuten los factores de riesgo y las opciones de manejo.	Las ITU continúan afectando la vida de un número significativo de mujeres por lo demás sanas, lo que a menudo resulta en una reducción de la calidad de vida y una exposición repetida a los antibióticos. Aunque se han identificado varios factores de riesgo, es difícil predecir qué paciente entrará en el círculo vicioso de la ITU después de un episodio agudo inicial y cuál no.
Collado Oscar, Barreto H, Rodríguez H, Barreto G, Abreu O. /AMC/2017	216	Especies bacterianas asociadas a infecciones del tracto urinario.	Estudio transversal	4	Hospital Universitario Provincial Amalia Simoni de la ciudad de Camagüey, Cuba.	Se realizó un estudio observacional, transversal, en el laboratorio de Microbiología, donde se seleccionó la información concerniente a urocultivos realizados durante siete años (enero	Se manifestó la participación 11 géneros a través de 2 510 urocultivos, <i>E. coli</i> prevaleció (53,46%) y otras cepas gramnegativas, La elevada presentación de especies como <i>Acinetobacter spp.</i> podría estar asociada a procesos de selección inducidos por una amplia e

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						de 2008 hasta diciembre de 2014).	intensa antibioterapia hospitalaria.
Benini K, Martinson A, Cataneli V, Pinheiro L, de Oliveira A, Ribeiro de Souza M/ Front.Microbiol/20 19	217	<i>In vitro</i> Effects of Antimicrobial Agents on Planktonic and Biofilm Forms of <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Isolated From Patients With Urinary Tract Infections.	Mixto de enfoque cuantitativos y cualitativos.	4	Individuos de ambos sexos y todas las edades con urocultivos positivos para <i>S. saprophyticus</i> compatibles con ITU.	Las cepas aisladas se sembraron en distintos tipos de placas de cultivo, se realizaron pruebas de identificación para <i>S. saprophyticus</i> , y métodos de detección de biopelículas para evaluar la eficacia de antibióticos utilizados para el tratamiento de ITU. Se analizaron los datos con literatura científica.	El estudio muestra que la producción de biopelículas es una estrategia exitosa para la supervivencia microbiana de <i>S. saprophyticus</i> y debe tenerse en cuenta en el tratamiento de las ITU que no responden consistentemente a las concentraciones terapéuticas, ya que la respuesta a los antimicrobianos puede verse afectada en las biopelículas bacterianas. Este factor de virulencia puede aumentar la capacidad de supervivencia del patógeno durante el tratamiento de la infección con agentes antimicrobianos.
Heppner P, Schnepper L, Langer K, Fritzl	218	Evidence of Antimicrobial Stewardship in the Treatment of	Estudio de caso con aplicación de referencia de mala calidad	4	11 estudios de intervención de	Revisión bibliográfica de estudios de intervención de administración de	La formación multimedia de los proveedores y el uso de algoritmos de tratamiento basados en la evidencia son

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
S, Deppa, B/ Nurse Pract/2020		Uncomplicated Urinary Tract Infection			administración de antimicrobianos para la mejora de la calidad.	antimicrobianos para la mejora de la calidad. Mediante la formación del personal, un algoritmo de diagnóstico o tratamiento, la retroalimentación de la auditoría de prescripción.	eficaces para mejorar la concordancia de la prescripción con las directrices clínicas y la administración de antimicrobianos
Zhao F, Yang H, Bi D, Khaledi A, Qiao, M. /2020/Microb. Pathog.	219	A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic <i>E. coli</i> isolated from urinary tract infections	Revisión sistemática y meta-análisis	1	790 pacientes con infecciones en el tracto urinario	Los datos se analizaron mediante el programa informático Comprehensive Meta-Analysis (CMA). Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para calcular la prevalencia combinada con un intervalo de confianza del 95%.	Las tasas combinadas de formación de biopelículas en los aislados de <i>E. coli</i> uropatógena (UPEC) fueron del 84,6% (IC del 95%: 72,7-91,9). Además, el 24,8%, el 26,1% y el 44,6% de los aislados de UPEC fueron capaces de crear una biopelícula fuerte, moderada y débil, respectivamente. La mayor resistencia a los antibióticos agrupados fue contra la ampicilina, seguida de la tetraciclina, con tasas de resistencia del 74,6% y el 64,9%, respectivamente.

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Corvalán V, Hervé B, Sanhueza C, Martínez N, Almonacid M, De La Fuente S/Rev. chil. Infectol/2018	220	Estudio de susceptibilidad a cefalosporinas de primera generación en enterobacterias aisladas de urocultivo, según criterios CLSI y EUCAST	Estudio transversal	4	52 cepas de enterobacterias, no productoras de BLEE, aisladas de urocultivos en el laboratorio de Microbiología de Clínica Las Condes, entre mayo y junio de 2016.	En una primera etapa se seleccionaron Las cepas fueron estudiadas con cefalotina y cefazolina, por método de difusión en disco (Kirby-Bauer (K-B)) y determinación automatizada de CIM por Vitek XL (BioMerieux®), En una segunda etapa, se estudió la susceptibilidad por difusión a cefadroxilo a un subgrupo, seleccionando en forma aleatoria 23 cepas de E.coli incluidas en la primera etapa	Se obtuvo concordancia entre cefazolina y cefadroxilo: 95,6%. En el laboratorio debiera usarse cefazolina para determinar susceptibilidad a cefalosporinas orales de primera generación. La concordancia entre cefazolina y cefadroxilo sugiere que cefazolina podría predecir susceptibilidad para cefadroxilo.
Nemirovsky C, López M, Pryluka D, De Vedia L, Scapellato P,	221	Consenso Argentino intersociedades de Infección Urinaria	Revisión sistemática y meta-análisis	1	99 artículos	Revisión de la evidencia publicada, utilizando el sistema de grados de recomendación propuesto	La Sociedad Argentina de Infectología y otras sociedades científicas han actualizado estas recomendaciones Se resumen el

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Colque A et al . Medicina (B. Aires)/2020		2018-2019 - Parte I.				en las Guías Clínicas de la Sociedad de Infectología de América - Servicio de Salud Pública de los EE.UU. ( <i>Infectious Diseases Society of America - US Public Health Service</i> ). Entre los estudios revisados se incluyeron ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, ensayos prospectivos de cohortes, estudios de casos y controles y otros tipos de estudios descriptivos.	tratamiento adecuado según el tipo de ITU, y el grupo etario que afecte.
Collado A, Rodríguez A, Méndez V, Pérez J, Báez C, Rodríguez B et al, Rev Clín Esp/2019	222	Cefalosporinas de tercera generación en infecciones urinarias. ¿uso o abuso?	Estudio trasversal	4	Se analizaron 452 pacientes con tratamiento con cefalospori	Mediante protocolo clínico se analizaron los pacientes con infecciones urinarias tratadas con cefalosporinas de 3ª, se analizó la prescripción según la guía de tratamiento antibiótico	Se observó un alto porcentaje de diagnósticos adecuados. Sin embargo el uso empírico de cefalosporinas de 3ª generación no se ajusta a la guía de nuestro centro en el 69% de pacientes. 2. Es aconsejable valorar el motivo de la no adscripción a la guía a

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					nas de 3ª generación , de los cuales 241 presentaba n ITU's no complicad as	empírico del propio centro.	raíz de los resultados que aporta nuestro trabajo, además de valorar el impacto económico y ecológico.
Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M et al/ Urol Int/2017.	223	The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention.	Opinión de Expertos	5	N/A	Se conformó un grupo interdisciplinario conformado por 17 representantes de 12 sociedades médicas y un representante de pacientes.	Se actualizó la guía clínica alemana sobre ITU para promover un uso responsable de antibióticos y brindar recomendaciones prácticas claras para el diagnóstico y manejo de las ITU en adultos.

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Lee D, Lee S Choe H. Biomed Res Int/2018	224	Community- acquired urinary tract infection by <i>Escherichia coli</i> in the era of antibiotic resistance.	Revision  Bibliográfica	5	N/A	Se buscó en varias bases de datos, como PubMed, ISI Web of Science, Scopus y Google Scholar, sobre las resistencias en distintas regiones geográficas, Europa, América, Asia.	Los mecanismos por los que <i>E. coli</i> se hace resistente a los antibióticos varía mucho según el antibiótico, pero los genes que confieren resistencia pueden transmitirse a través de plásmidos entre especies. Por tanto, la aplicación de programas de administración de antibióticos es crucial para minimizar la posibilidad de selección de resistencias.
Piñeiro R, Cilleruelo M, Ares J, Baquero F, Silva J, Velasco R et al/ An Pediatr/2019	225	Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria.	Revisión sistemática de estudios observacionales y estudios de casos.	3	N/A	La calidad de la evidencia ha sido evaluada mediante el sistema de calificación de la Infectious Diseases Society of America y de la US Public Health Service para establecer recomendaciones en guías clínicas.	En la cistitis se recomienda el uso empírico de cefalosporinas de segunda generación en menores de 6 años y fosfomicina trometamol en mayores. La antibioterapia empírica recomendada en pielonefritis que no precisan ingreso son las cefalosporinas de tercera generación.
Kronenberg A, Bütikofer L,	226	Symptomatic treatment of	Ensayo aleatorizado,	2	253 mujeres	Los pacientes fueron asignadas al azar 1:1 al	El diclofenaco es inferior a la norfloxacin para el alivio de los

<b>Autor/ Revista/ Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Odutayo A, Muhleman K, Da Costa B, Bataglia M et al./BMJ/2017		uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial	doble ciego, de no inferioridad.		con ITU baja no complicada	tratamiento sintomático con el AINE diclofenaco (n=133) o al tratamiento antibiótico con norfloxacin (n=120). La secuencia de asignación al azar se generó por computadora, se estratificó por práctica.	síntomas de la ITU y es probable que se asocie con un mayor riesgo de pielonefritis, aunque reduce el uso de antibióticos en mujeres con ITU baja no complicada.
Marín H, Fonseca C, Sáenz D/ Acta méd. Costarric/2012	227	Estudio de utilización de fenazopiridina en la atención médica ambulatoria en la seguridad social.	Mixto de enfoque cuantitativos y cualitativos.	4	30 pacientes	El análisis cualitativo de la prescripción, se revisó una muestra al azar de 30 expedientes de pacientes atendidos durante ese periodo en cada unidad, con un formulario prediseñado para el efecto.	La diversidad en los hábitos de prescripción requiere mejorar su empleo y desarrollar acciones para favorecer una prescripción más racional, en procura de maximizar el beneficio a los pacientes.
Kazim S, Khan M, Saulat H. A/ Int J Gen Med Surg/2020	228	A Prospective, Open Label, Observational Study to Evaluate Management of Urinary Tract	Mixto de enfoque cuantitativos y cualitativos.	4	201 pacientes	Un estudio observacional que incluye el análisis de las prescripciones de los pacientes de nefrología y urología diagnosticados y tratados por infecciones	El estudio demuestra que para el manejo de la UTI se prescribió un régimen profiláctico y altamente sensible de antibióticos teniendo en cuenta el estado del paciente, la

Autor/ Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Infections- Appropriateness of Antibiotics.				del tracto urinario utilizando el formulario de recogida de datos del paciente y la entrevista con el mismo durante un período de estudio de 6 meses	gravedad y la extensión de la enfermedad. El asesoramiento al paciente y la distribución de folletos informativos sobre la enfermedad pueden ayudar a prevenir y mejorar el conocimiento de los pacientes para minimizar el riesgo y la recurrencia de la infección.

Anexo 2. Propuesta de programa de optimización antibiótica.



Guía de optimización antibiótica

**Infecciones del tracto urinario  
no complicadas**

Elaborado por:

**Dayana Quesada Saborío**





# Índice

1. Introducción.....	3
1.1 Justificación .....	3
2. Objetivos .....	4
2.1. Objetivo general.....	4
2.2. Objetivos específicos .....	4
3. Metodología .....	4
3.1. Criterios de inclusión.....	5
3.2. Criterios de exclusión .....	5
3.3. Profesionales Diana .....	5
4. Infecciones del tracto urinario no complicadas.....	6
4.1. Definiciones .....	6
4.2. Etiología local.....	7
4.3. Resistencia local .....	8
5. Criterios diagnósticos.....	9
5.1. Árbol de decisión.....	9
6. Tratamiento .....	10
6.1. Consideraciones sobre los distintos antibióticos .....	10
6.2. Tratamiento antibiótico en ITU's no complicadas .....	12
7. Educación Sanitaria.....	15
7.1. Recomendaciones preventivas.....	15
8. Bibliografía .....	15

# 1.Introducción

## 1.1 Justificación

Las infecciones del tracto urinario (ITU), y más concretamente de las vías altas y bajas no complicadas, constituyen, después de las respiratorias, el segundo grupo en importancia de infecciones tanto a nivel comunitario como a nivel hospitalario, y son una causa frecuente de consulta en atención primaria<sup>1</sup>.

En la mayoría de las ocasiones el tratamiento de las ITU's no complicadas se realiza de manera empírica, cuando se obtiene el diagnóstico teniendo como objetivo principal, disminuir síntomas clínicos y evitar complicaciones en el servicio de urgencias. Esto se justifica debido a la demora de la disposición de los resultados microbiológicos. La profilaxis está basada en que tanto el espectro etiológico como la sensibilidad antibiótica son altamente predecibles<sup>2-4</sup>.

Sin embargo, cada vez es más frecuente la aparición de cepas resistentes a uno o varios de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la ITU no complicadas<sup>5-6</sup>. Por ello, se hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local y la monitorización de las resistencias.

El desarrollo de una propuesta de optimización integral, funcionará como una guía que facilite a los profesionales de salud del hospital, donde se incluya también la participación activa del farmacéutico en la toma de decisiones, en lo que respecta al uso indicado de antibióticos, con el fin de brindar un correcto abordaje a los pacientes que manifiesten ITU'S no complicadas en pro de mejorar su salud, aumentar la efectividad en los tratamientos, así como reducir resistencia a los antibióticos y efectos adversos<sup>7</sup>.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo general

- Proponer un programa de optimización integral orientando al uso racional de antibióticos para la prevención de cepas resistentes y reacciones adversas.

### 2.2. Objetivos específicos

- Reducir la variabilidad de la práctica clínica en una patología tan extendida y con afectación de un gran número de pacientes de diversas edades.
- Contribuir al uso racional, adecuado y seguro de los antibióticos, y consecuentemente al uso eficiente de los mismos, evitando tratamientos incorrectos, la aparición de cepas resistentes y reacciones adversas.

## 3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en diversas fuentes. Se tomaron en cuenta artículos científicos principalmente, para los cuales la herramienta fue el acceso digital a las bases de datos: Scielo, Latindex, Medlineplus, Dialnet, Pubmed, Redalyc, Google académico entre otros. Muchos de estos artículos, incluyen recomendaciones de las principales organizaciones urológicas, ginecológicas, de enfermedades infecciosas y de práctica general como lo son, la Asociación Europea de Urología, Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE ), Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá, Academia Estadounidense de Médicos de Familia, Sociedad Suiza de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Asociación

Alemana de Sociedades Médicas Científicas, y el combinado Asociación Urológica Estadounidense/Asociación Urológica Canadiense/Sociedad de Urodinámica.

### **3.1. Criterios de inclusión**

La paciente diana, es todo aquel que curse con una ITU no complicada, es decir, individuos que tienen un tracto urinario estructural y funcionalmente normal sin historia de patologías renales ni de reciente instrumentación, inmunocompetentes (sin compromiso del sistema inmunológico), individuos sin patología diabética de fondo, hombres y niños que cumplan con las características anteriores; y en el caso de pacientes femeninas premenopáusicas, no gestantes.

Los pacientes diana incluye a pacientes desde los 2-50 años, que cumpla con los criterios establecidos anteriormente.

### **3.2. Criterios de exclusión**

Pacientes con ITU's complicadas, presencia de anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario, catéter urinario o cualquier tipo de instrumentación, diabetes mellitus, inmunosupresión, enfermedad renal poliquística, uso reciente de antimicrobianos, pacientes con bacteriuria asintomática (BA). En el caso de pacientes femeninas, se excluyen aquellas que se encuentren en período de gestación y postmenopáusicas.

### **3.3. Profesionales Diana**

Todo profesional médico que diagnostique y/o trate ITU no complicada: urólogos y ginecólogos, así como médicos de urgencias y especialistas en enfermedades infecciosas.

## 4. Infecciones del tracto urinario no complicadas.

### 4.1. Definiciones

Al momento de desarrollar esta propuesta, se han utilizado diversos conceptos teniendo en cuenta las definiciones de la Tabla 1.

**Tabla 1. Conceptos y definiciones**

ITU no complicadas		Sintomatología asociada
<b>Cistitis</b>	<p>La cistitis no complicada se define como la inflamación aguda, difusa y superficial de la mucosa vesical, que en la mayor parte de los casos, tiene un origen infeccioso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aislamiento de <math>\geq 10^3</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio).</li> <li>■ Aislamiento de <math>\geq 10^2</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido por punción suprapúbica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Disuria</li> <li>■ Urgencia miccional</li> <li>■ Polaquiuria</li> <li>■ Dolor suprapúbico</li> <li>■ Tenesmo</li> <li>■ Hematuria</li> </ul>
<b>Pielonefritis</b>	<p>La pielonefritis no complicada, es aquella que afecta la pelvis y al parénquima renal; usualmente los síntomas aparecen dentro de las primeras 24 horas, y es mucho menos común que la cistitis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aislamiento de <math>\geq 10^4</math> UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio).</li> </ul>	<p>Además de los anteriores, se presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fiebre</li> <li>■ Escalofríos</li> <li>■ Dolor lumbar o en el flanco</li> <li>■ Puño percusión renal positiva</li> <li>■ Náuseas (menos frecuente)</li> <li>■ Vómitos (menos frecuente)</li> </ul>
Otros conceptos importantes		
<b>Infecciones recurrentes</b>	<p>Las ITU's recurrentes se definen por una frecuencia de 3 ITU's al año o 2 ITU's en menos de 6 meses. Dentro de esta categoría se encuentran las recidivas las cuales son infecciones por la misma cepa de la misma bacteria antes de 2 semanas tras acabar el tratamiento antibiótico. Sugiere fallo del tratamiento o alteración urológica subyacente. Se recomienda valoración Urológica.</p>	
<b>Bacteriuria Asintomática</b>	<p>Bacteriuria asintomática (BA) es aislamiento de <math>\geq 10^5</math> UFC/ml de la misma cepa bacteriana en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción (chorro medio) en ausencia de síntomas. Se recomienda que esta <b>no debe ser tratada</b>, porque se favorece el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos.</p> <p>En casos específico debe ser tratada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mujeres embarazadas</li> <li>■ Pacientes sometidos a procedimientos urológicos en los que se espera hemorragia de la mucosa</li> <li>■ Pacientes que se encuentran en los tres primeros meses tras un trasplante renal.</li> </ul>	

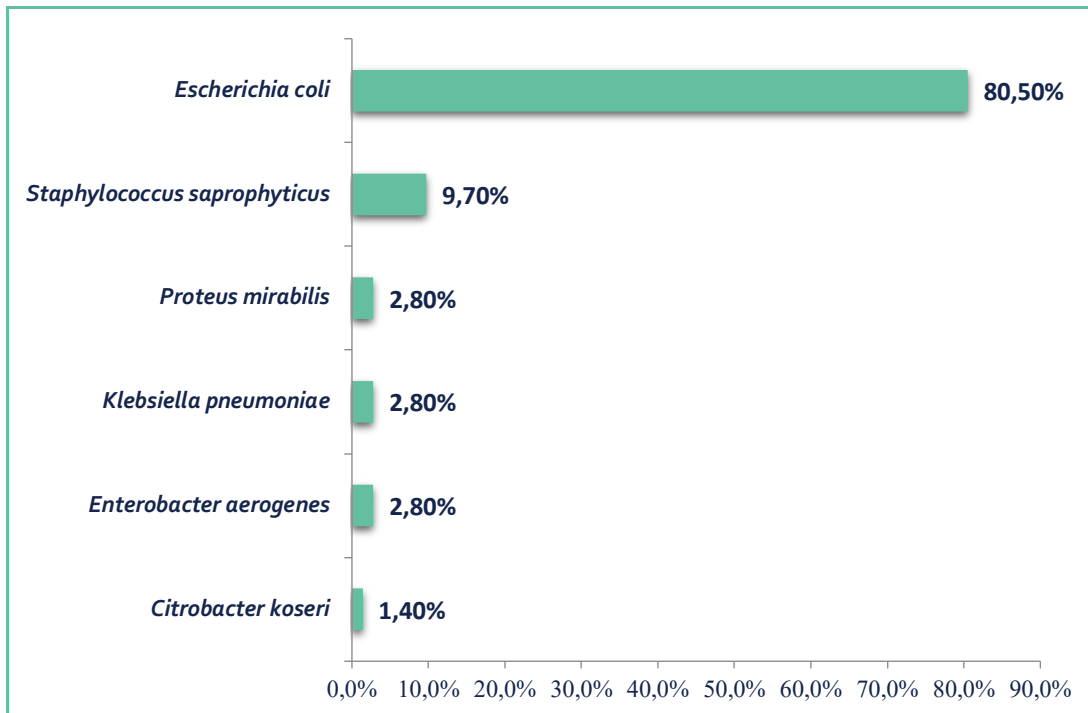
UFC/ml: Unidades formadoras de colonias por mililitro.

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias<sup>8-13</sup>.

## 4.2. Etiología local

Las ITU no complicadas son causadas por un escaso número de especies bacterianas y más del 95% de ellas están producidas por una única especie (infección mono microbiana). La mayoría de los episodios se deben a microorganismos aerobios gramnegativos provenientes del colon, al ser las enterobacterias de la microbiota fecal las que colonizan la zona urogenital. En el gráfico 1, se observan las especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia en urocultivos de pacientes con ITU no complicada en el Hospital Metropolitano en el primer semestre (enero a junio) del 2022.

**Gráfico 1. Distribución de microorganismos aislados, en urocultivos positivos de pacientes con ITU's no complicadas en el Hospital Metropolitano.**



Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, 2022.

### 4.3. Resistencia local

El nivel de resistencia bacteriana a los antibióticos es uno de los parámetros a considerar para hacer un uso racional y adecuado de los antibióticos. Según Heppner et al<sup>14</sup> de acuerdo con las recomendaciones de la guía conjunta de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en el momento de elegir un antibiótico como primera elección en el tratamiento empírico de las ITU no complicadas, sólo deben de considerarse válidos aquellos antibióticos en los que la prevalencia de resistencias del principal uropatógeno (*E. coli*) no supera el 20%. En la tabla 2 se muestran la susceptibilidad antibiótica obtenida en el Hospital Metropolitano de este microorganismo.

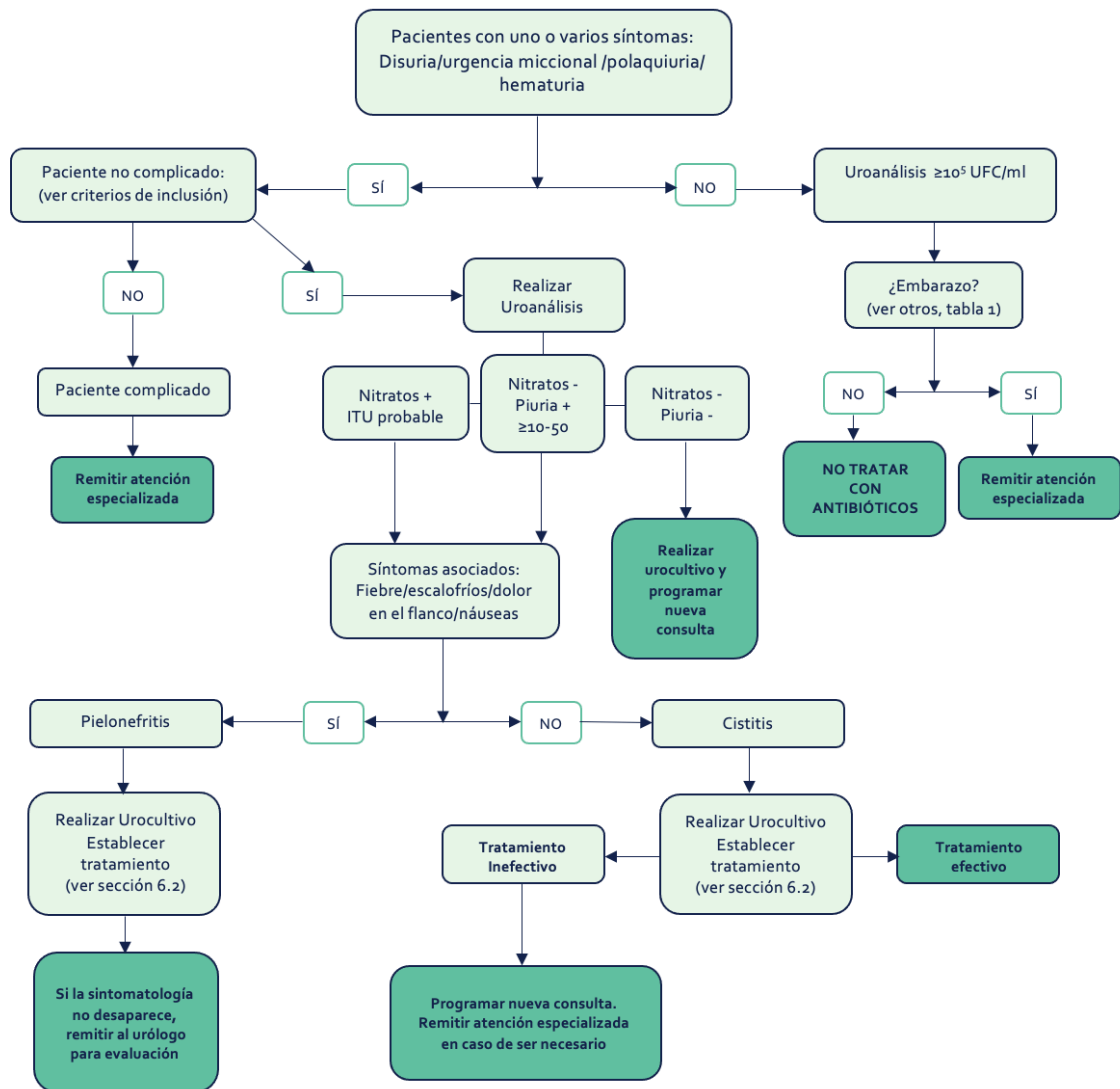
**Tabla 2. Porcentajes de susceptibilidad antibiótica de *Escherichia coli*.**

Antibiótico	% Resistencia	% Intermedio	% Sensible
AMIKACIN	0	0,00%	89,7%
AMP/SULBACTAM	18,9%	12,6%	68,9%
CEFEPIME	0,00%	0,00%	62,1%
CEFAZOLIN	1,72%	1,72%	96,5%
CEFTAZIDIME	0,00%	0,00%	62,1%
CEFTRIAXONE	0,00%	0,00%	100,0%
CIPROFLOXACINA	0,00%	15,50%	84,4%
GENTAMICINA	3,45%	0,00%	96,5%
ERTAPENEM	0,00%	0,00%	77,6%
MEROPENEM	0,00%	0,00%	82,8%
NITROFURANTOINA	0,00%	1,72%	98,3%
TRIMETROPIM/ SULFA	37,90%	15,50%	46,6%

Fuente: Elaboración propia, adaptada de la base de datos del laboratorio del Hospital Metropolitano, 2022

# 5. Criterios diagnósticos

## 5.1. Árbol de decisión



## 6. Tratamiento

### 6.1. Consideraciones sobre los distintos antibióticos

Lee et al<sup>15</sup> indican que, toda infección urinaria bacteriana que presente síntomas requiere tratamiento con antibióticos. La elección del antibiótico debe basarse en los antecedentes médicos del paciente, los patrones de resistencia locales, la disponibilidad de los antibióticos, la tolerancia del paciente y su costo. También debe tenerse en cuenta la presión que el antibiótico pueda tener sobre la resistencia. A continuación, se detallan algunas consideraciones sobre los antibióticos utilizados en Infecciones no complicadas.

■ **Nitrofurantóina:** Las tasas de resistencia en el Hospital Metropolitano para este antibiótico son relativamente bajas (ver tabla 2). Hasta hace poco los estudios de equivalencia de nitrofurantóina eran en pautas de 7 días y con una posología de cuatro veces al día, por lo que se consideraba como una opción muy secundaria. Sin embargo, en un estudio reciente<sup>16</sup> una pauta de 100 mg/12 horas durante 5 días fue equivalente a cotrimoxazol 3 días, con tasas de erradicación superiores al 90%. Además, tiene escasos efectos negativos sobre la microbiota intestinal, por lo que las diferentes guías la recomiendan como fármaco ahorrador de quinolonas y cefalosporinas, y lo sitúan entre las líneas iniciales de tratamiento de la cistitis.

■ **Fosfomicina:** Aunque no se logró determinar la resistencia a este antibiótico en el Hospital Metropolitano, muchos autores<sup>17-18</sup>, confirman la elevada actividad observada *in vitro* de fosfomicina (sensibilidad 96 %); a nivel global la convierte en una alternativa de primera línea en el tratamiento empírico de las ITU's no complicadas. A pesar de que sus tasas de erradicación son inferiores a las conseguidas con quinolonas o trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), fosfomicina presenta ventajas como su cómoda posología, su mecanismo de acción y la poca incidencia de reacciones adversas.

- **Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX):** Este antibiótico también denominado cotrimoxazol, mostró elevadas resistencias (ver tabla 2). El uso extendido de este antibiótico como primera línea, ha ocasionado que sea ineficaz como tratamiento empírico para ITU's no complicadas; de hecho, muchos autores<sup>3-5,19</sup> indican que este no debe ser utilizado de manera empírica cuando las tasas de resistencia locales superen el 20%; y sólo debe utilizarse a menos que el antibiograma demuestre sensibilidad. Por lo tanto, TMP/SMX no debe emplearse de manera empírica en el tratamiento de ITU's no complicadas en el Hospital Metropolitano, y debe reservarse a microorganismos con sensibilidad ya comprobada.
  
- **Fluorquinolonas:** Esta familia incluyen a ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino y ofloxacino. En el Hospital Metropolitano no se encontraron resistencias asociadas a ciprofloxacino, sin embargo, considerando las elevadas tasas de resistencia a nivel global, y su papel como factor predisponente de infecciones por enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y por *Clostridium difficile*, así como sus efectos adversos, se hace necesario restringir su uso para las pacientes sin factores de riesgo de resistencia y en aquellas situaciones en las que no se dispongan de otras alternativas para tratar la ITU baja<sup>18</sup>. Por otro lado, este grupo, es utilizado como primera línea en ITU's de la vías urinarias altas<sup>7</sup>
  
- **Betalactámicos:** En general, los  $\beta$ -lactámicos como grupo, son menos efectivos que los fármacos antes mencionados. Las aminopenicilinas no son buena alternativa como terapia empírica debido a la alta resistencia mundial de *E. coli*. Las aminopenicilinas en combinación con inhibidores de betalactamasas como ampicilina/sulbactam o amoxicilina/ácido clavulánico y las cefalosporinas orales en general no son efectivos en tratamientos cortos y no son recomendados como terapia empírica por sus efectos colaterales adversos, aunque podrán ser utilizados como alternativas y en caso de que el antibiograma demuestre sensibilidad<sup>14,19</sup>.

## 6.2. Tratamiento antibiótico en ITU's no complicadas

A continuación, en las tabla 3, 4, 5 se indican las principales recomendaciones de tratamiento antibiótico en infecciones no complicadas, tomando en cuenta el grupo etario, la etiología y resistencia locales, el impacto ecológico y los efectos secundarios de estos fármacos.

**Tabla 3. Tratamiento antibiótico de las cistitis no complicadas**

Antibiótico	Dosis diaria (VO)	Duración
<i>Empírico</i>		
Fosfomicina-trometamol	3g monodosis	1 día
Nitrofurantoína	100mg c/12h	5 días
<i>Alternativo ( sólo si se demuestra sensibilidad u alergias a las opciones anteriores)</i>		
Amoxicilina/ácido clavulánico	825/125 mg c/12h	5-7 días
TMP-SMX	160 mg/800 mg c/12h	3 días
Cefadroxilo <sup>1era</sup> generación	500 mg c/12h	5-7 días
Cefalexina <sup>1era</sup> generación	500 mg c/12h	5-7 días
Cefuroxima <sup>2da</sup> generación	500 mg c/12h	5-7 días
Cefixima <sup>3ra</sup> generación	400 mg c/24h	3 días
Ofloxacino	200 mg c/12h	3 días
Norfloxacino	400 mg c/12h	3 días
Ciprofloxacino	250 mg c/12 o 500 mg c/24 h	3 días
Levofloxacino	500 mg c/12 o 750 mg c/24 h	3 días

Fuente: Elaboración propia basada en las referencias <sup>1-2, 6-7, 12, 14, 20-21</sup>

El esquema anterior de tratamiento está dirigido a mujeres adultas y adolescentes. Con respecto al género masculino, hay muy pocos estudios disponibles, ya que este tipo de infección se ha considerado como complicada por ocurrir la mayoría de las veces en niños recién nacidos y en hombres con alguna anomalía urológica. Sin embargo, Farrel et al<sup>22</sup> mencionan que en la actualidad se ha llegado a considerar que al menos el 20% de los hombres menores de 50 años, pueden padecer de ITU'S no complicadas. Estos autores recomiendan, no prescribir nitrofurantoína ya que no alcanza buenas concentraciones en la

próstata y como primera opción el uso de fluoroquinolonas extendiendo el tratamiento hasta 14 días.

**Tabla 4. Tratamiento antibiótico de la pielonefritis no complicadas**

Antibiótico	Dosis diaria	Duración
Ciprofloxacino	500mg c/12h VO	5-7 días
Levofloxacino	500mg c/12 o 750mg c/24 h VO	5-7 días
<b>Resistencia <math>\geq 20\%</math></b>		
Ceftriaxona	1g VI	Una vez
Amikacina	15mg/kg/día IV	Una vez
Gentamicina	5-7mg/kg/d IV	Una vez
Continuar con Ciprofloxacino (VO) mientras se obtiene resultados de PSA		
<b>Alternativas</b>		
Cefuroxima <sup>2da</sup> generación	500mg c/12h VO	7-10 días
Cefixima <sup>3ra</sup> generación	400 mg c/24h VO	7-10 días
Amoxicilina/clavulánico	825/125mg c/8h VO	10-14 días
TMP-SMX	160/800 mg c/12h VO	10-14 días

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias<sup>1-2, 6-7, 13- 14, 20-21, 23.</sup>

**Tabla 5. Tratamiento antibiótico de las ITU's no complicadas en pediatría.**

Antibiótico	Dosis diaria	Duración
<b>Cistitis</b>		
<i>Menor de 6 años</i>		
Cefuroxima <sup>2da</sup> generación	20-30mg/kg/d c/12h VO	7 días
Cefixima <sup>3ra</sup> generación	8mg/kg/d c/24h VO	7 días
Amoxicilina/clavulánico	50mg/kg/d c/8h VO	7 días
<i>Alternativas</i>		
Fosfomicina	100mg/kg/d c/8h VO	7 días
<i>6-12 años &gt; 40 kg de peso</i>		
Niñas. Fosfomicina trometamol	2g c/24 h	2 días
Niños: Cefuroxima	20-30mg/kg/d c/12h VO	7 días
<i>Alternativa</i>		
Cefixima <sup>3ra</sup> generación	8mg/kg/d c/24h VO	7 días
Nitrofurantoína	5 a 7 mg/kg/d c/6	5-7 días
<b>Pielonefritis</b>		
Cefixima <sup>3ra</sup> generación	16/mg/kg 1er día, luego 8mg/kg/d c/24h (Dosis máx. 400mg/d)	10 días
<i>Alternativas</i>		
Ceftriaxona	50-75mg/kg dosis única IM	1 día
Cefixima	→ 8mg/kg/d c/24h	9 días
Gentamicina	5mg/kg dosis única IM	1 día
Cefixima	→ 8mg/kg/d c/24h	9 días
Amoxicilina-ácido clavulánico	50mg/kg/d c/8h VO	10 días
TMP-SMX	8mg/kg/d c/12h VO	10 días

Fuente: Elaboración propia adaptada de las referencias <sup>24-26</sup>.

## 7. Educación Sanitaria

### 7.1. Recomendaciones preventivas

- Ingesta de agua de 1,5 a 2 l al día
- Orinar periódicamente (cada 3 a 4 h)
- Vaciar completamente la vejiga al orinar
- Hábitos de higiene (jabón neutro, evitar desodorantes locales)
- Limpiarse los genitales de adelante para atrás luego de ir al baño
- Orinar antes y después del coito
- Evitar el diafragma, los espermicidas y los tampones
- Cumplir con el tratamiento antibiótico, incluso si se siente mejor.

## 8. Bibliografía

1. Ara J, del Pozo J, Carmona, F. Protocolo de tratamiento empírico de las infecciones urinarias. *Medicine* [Internet]. 2018 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 12(51): 3041-3047. Disponible en: [10.1016/j.med.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.007).

2. Long B, Koyfman A. Urine Culture and Uncomplicated Cystitis: The Minuses Outweigh the Pluses. *Ann Emerg Med*. [Internet] 2019 [citado el 04 de noviembre de 2022 ]; 73(3):309-311. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.06.008>.

3. Solano A, Solano A, Ramírez X. Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas. *Rev. méd. sinerg.* [Internet]. 2020 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 5(2):e356. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.356>

4. Malpartida Ampudia M. Infección del tracto urinario no complicada. *Rev. méd. sinerg.* [Internet] 2020 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 5(3):e382. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/382/763>

5. Zúniga J, Bejarano S, Valenzuela H, Gough S, Castro A, Chinchilla C et al. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias en infecciones del tracto urinario. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2016 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 58(4): 146-154. Disponible en: [https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta\\_Medica/article/view/938/1206](https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/938/1206)
6. Durán Graeff L. Enfrentamiento ambulatorio de las infecciones del tracto urinario en adultos, una mirada infectológica. *Rev. Méd. Clín. Condes*. [Internet] 2021 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 32(4): 442-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.06.003>.
7. McCormick J, Cardwell SM, Wheelock C, Wong C, Weide L. Impact of ambulatory antimicrobial stewardship on prescribing patterns for urinary tract infections. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 45(6):1312-1319. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706148/>
8. Villarraga J, Parra J, Diaz D, Cárdenas A, Chavarriaga J, Godoy M. Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto. *Urol Colomb* [Internet]. 2018 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 27(02):126-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660528>.
9. Tundidor Bermúdez Á. Bacteriuria significativa. *Rev. cuba. urol.* [Internet]. 2019 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 8 (3): [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/articloe/view/546>.
10. McKertich K, Hanegbi U. Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women. *Aust. J. Gen. Pract.*. [Internet]. 2021 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 50(4): 199–205. Disponible en: <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.760728335719322>.
11. Nicolle L, Gupta K, Bradley S, Colgan R, DeMuri G, Drekonja D et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 68 (10): 83-110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895288/>
12. Lala V, Minter D. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LCC; 2022 [citado el 04 de noviembre de 2022]. Acute Cystitis; [16 pantallas aprox] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459322/>.
13. Johnson J, Russo T. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado el 04 de noviembre de 2022]; 378(1), 48-59. Disponible en <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702758>
14. Heppner P, Schnepfer L, Langer K, Fritzlar S, Deppa, B. Evidence of Antimicrobial Stewardship in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection. *J. Nurse Pract.* [Internet]. 2020 [citado el 05 de noviembre 2022]; 16(9): e153-e157. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.06.003>
15. Lee D, Lee S, Choe H. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era

- of antibiotic resistance. *Biomed Res Int.* [Internet] 2018 [citado el 16 de octubre 2022]; 2018:7656752. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356438/>
16. Huttner A, Verhaegh E, Harbarth S, Muller A, Theuretzbacher U, Mouton J. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Antimicrob. Chemother* [Internet]. 2015 [citado el 05 de noviembre 2022]; 70 (9): 2456–2464. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv147>
17. Candel F, Matesanz M, Barberán J. Aspectos actuales en fosfomicina. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019 [citado el 05 de noviembre 2022]; 32 (1):1-66. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/05/full-ESP.pdf>
18. Betrán A, Lavilla M, Cebollada R, Calderón J, Torres L. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2020 [citado el 05 de noviembre 2022]; 13(3): 198-202. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2020000300198&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300198&lng=es).
19. Delgado P, Ortega Y. Nefrología al día [Internet]. España: Sociedad Española de Nefrología; 2022 [citado el 30 de julio de 2022]. Infecciones de las vías urinarias y de transmisión Sexual; [55 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-infecciones-vias-urinarias-trasmision-sexual-462>
20. Jiménez J, Carballo K, Chacón N. Manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev. costarric. salud pública* [Internet]. 2017 [citado el 05 de noviembre 2022]; 26(1): 1-10. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292017000100001&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292017000100001&lng=en).
21. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, Helbig S, Vahlensieck W, Naber K, Schmiemann G, Wagenlehner F, M: The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int* [Internet]. 2018 [citado el 05 de noviembre 2022]; 100(3):271-278. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000487645>.
22. Farrell K, Tandan M, Hernandez V, Gagyor I, Braend A, Skow M. Treatment of uncomplicated UTI in males: a systematic review of the literature. *BJGP Open* [Internet]. 2021 [citado el 07 de noviembre 2022]; 5(2):1-9 Disponible en: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101140>.
23. Johnson J, Russo T. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado el 07 de noviembre 2022]; 378(1), 48-59. Disponible en <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702758>
24. González J, Rodríguez L. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [Internet]. 2014 [citado el 07 de noviembre 2022]; 1:103-129. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07\\_infeccion.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion.pdf).
25. Vilanova Juanola J. Guía práctica de utilización de antimicrobianos para el tratamiento de las

infecciones bacterianas más prevalentes *Pediatr Integral* [Internet]. 2014 [citado el 07 de noviembre 2022]; XVIII(2): 115-123. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiores/publicacion-2014-03/guia-practica-de-utilizacion-de-antimicrobianos-para-el-tratamiento-de-las-infecciones-bacterianas-mas-prevalentes/>

26. Piñero R, Cilleruelo M, Ares J, Baquero F, Silva J, Velasco R et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)*[Internet]. 2019 [citado el 16 de octubre 2022]; 26(23):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>

### **Anexo 3. Reporte de incidencias y recomendaciones.**

El presente anexo corresponde a la solicitud de correcciones realizada por el tribunal calificador posterior a la defensa pública del trabajo final de graduación, el cual tiene como título: “Análisis de los criterios de abordaje farmacoterapéutico a pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas para la propuesta de un programa en optimización integral en el Hospital Metropolitano, durante el III cuatrimestre 2022”.

Adicionalmente, el motivo principal de este reporte de incidencias y recomendaciones, se debe a que no se logró dar respuesta al objetivo general ni a la interrogante del planteamiento del problema. A su vez, en el desarrollo de la investigación se identificó la existencia de un Programa de Optimización Antimicrobiana en el Hospital Metropolitano, contrario a lo que se había pensado en un inicio. De esta manera, se replanteó el objetivo 4 adaptándolo a una guía para la optimización integral de tratamiento para infecciones del tracto urinario no complicadas.

Los objetivos de este reporte consistieron en 1) evidenciar las situaciones que limitaron el desarrollo de la investigación en la búsqueda de resolver el objetivo general planteado; 2) poder demostrar una serie de escenarios que los futuros estudiantes y profesionales de campo podrían tomar en consideración para realizar investigaciones, tesis, trabajos de campo o implementaciones de protocolo en el Hospital Metropolitano.

#### **INCIDENCIAS**

##### **Manejo de Base de Datos y Sistemas Electrónicos del Hospital**

- a) Como parte de una de las principales barreras en el análisis de resultados consistió en el cruce de forma manual de la base de datos del laboratorio contra los censos de emergencias y urgencias del hospital, este método se empleó debido a la falta de sistemas automatizados que permitieran el cruce de información entre ambas bases de datos que facilitaran responder los objetivos específicos.

- b) Hay que hacer notar que, en el hospital no existen programas de inducción para estudiantes en los sistemas electrónicos que se utilizan en el centro de salud. Después, en la carrera de farmacia de la UIA es prácticamente nula la incorporación de conceptos innovadores como e-Health que promuevan la colaboración entre la tecnología y salud. Es por esto que, el uso de base de datos, expedientes, programas y herramientas conformó un reto en el desarrollo de la guía de optimización antimicrobiana.

### **Expedientes**

- a) A continuación, otro reto consistió en el acceso restringido (según políticas en la custodia de expedientes de todo centro médico) a los expedientes electrónicos cuya información es confidencial. Es por esto que, los datos se encuentran únicamente a disposición de algunos profesionales del sector salud, limitando más el acceso y con algunas restricciones al personal de otras áreas del hospital. Es así que, en mi condición de estudiante, el tiempo de acceso a los expedientes electrónicos se encontró sujeto a la disponibilidad de algún funcionario autorizado. Así mismo, la información que se encuentra en los expedientes electrónicos no podía ser descargada directamente por lo que, se necesitó transcribir de forma manual los tratamientos con antibióticos a la base de datos elaborada para la tesis.
- b) Seguidamente, en el proceso de recopilación hay planes de medicina de empresa, corporativos, MediSmart, entre otros, donde hay un acceso restringido de la información, donde la compañía es la encargada o responsable de custodiar los datos a los cuales no tuve acercamiento directo, y esto llevó a una restricción de información de pacientes dirigidos a laboratorio, pero atendidos en estos programas limitando los datos para trabajar y lograr el objetivo 3.
- c) Además de las limitantes anteriormente mencionadas, la utilización de la información en dos plataformas distintas de expedientes electrónicos y debido al proceso de migración de un expediente electrónico a otro, que está en fase de implementación en todas las sedes del Hospital Metropolitano, consistió un reto durante el desarrollo de

- esta investigación. En el abordaje de la herramienta, se denota que los usuarios la manejan muy diferente, es decir, no está estandarizada ni es auditada regularmente.
- d) Adicionalmente, se evidenció que mucha de la información de relevancia médica era inexistente en los expedientes médicos revisados, entre los que destacan: datos del paciente (peso, talla), diagnóstico y tratamiento detallados; que permitieran tener información que pudiese ser tabulada y analizada durante el desarrollo del trabajo final de grado que se llevó a cabo. Es así que la muestra de pacientes obtenida fue menor a lo esperado y, por lo tanto, el impacto en la resolución de los objetivos planteados se vió afectada.
  - e) Por otro lado, se detectó la importancia que el expediente electrónico cuente con un espacio exclusivo para determinar si el medicamento prescrito por el médico fue despachado o no por la farmacia del hospital. Al mismo tiempo, en el expediente no se pueden incluir detalles en caso de existir cambios en la marca, presentación y/o potencia del medicamento que hayan sido consensuadas con el médico prescriptor.

### **Falta de comunicación entre departamentos**

- a) En el Hospital Metropolitano se evidenció el desconocimiento de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), guías y protocolos de manejo de antibióticos activos en la institución, entre los que se pueden mencionar personal administrativo, algunas líneas clínicas (médicos, enfermeros, microbiólogos) y el Departamento de Calidad como ente fiscalizador y auditor a nivel institucional; y área donde fue autorizada la realización del proyecto de graduación.

### **Regulación de medicamentos antimicrobianos**

- a) Por lo que se refiere al registro de los tratamientos medicamentosos, dentro de los hallazgos encontrados y debido a la práctica de campo realizada en la sede de San José, se reflejó que la mayoría de recetas de prescripción antimicrobiana se manejan de forma física, es decir, no se lleva una trazabilidad en expedientes electrónicos de los antibióticos recetados. Debido a lo anterior, estas prescripciones fueron de difícil

obtención en sedes periféricas, por ejemplo, poder acceder a esta información de forma expedita cuando el trabajo de campo fue en sede San José. Es así que, dentro de esta investigación no se encontraron todas las prescripciones médicas en un alto porcentaje de los pacientes que conformaron parte de este estudio.

- b) Al no existir actualmente una receta digital, por ejemplo, como la utilizada para psicotrópicos y estupefacientes, que sea exclusiva para monitorizar el uso adecuado, racional y eficaz de los antibióticos a nivel nacional, no se puede acceder a los datos correspondientes de toda la terapia farmacológica registrada en todos los centros de salud del país. En caso de tener acceso a esta información, podría haberse relacionado la forma de uso de los antibióticos prescritos con la resistencia microbiana encontrada en los pacientes que conformaron parte del estudio llevado a cabo.

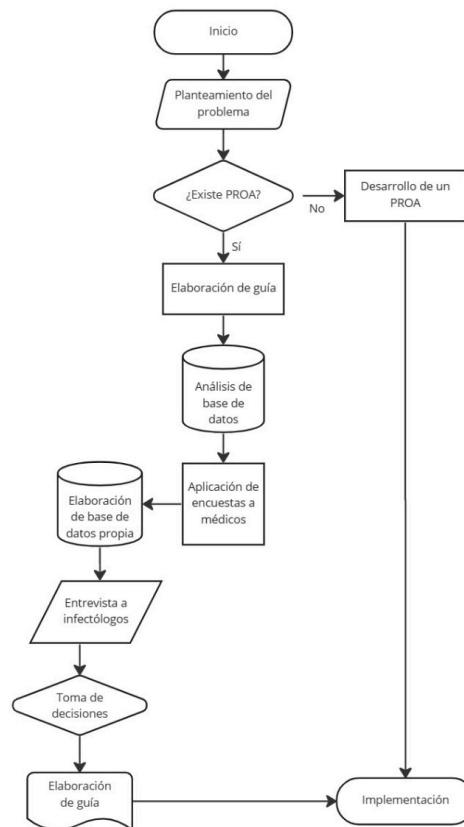
## **RECOMENDACIONES**

<p><b>Oportunidades de mejora en la metodología utilizada.</b></p>	<p>a) Una de las primeras estrategias que debió considerarse durante el planteamiento del problema del trabajo de investigación realizado es la indagación de la existencia de un Programa de Optimización Antimicrobiana dentro del Hospital Metropolitano. En caso de confirmar la existencia del PROA, la aplicación de entrevistas en el equipo multidisciplinario que lo conforma hubiese evidenciado alguna necesidad y así se podría haber propuesto un posible aporte.</p> <p>b) Dentro de este marco, ante el requisito se procedería a la elaboración de nuevas guías de manejo antimicrobiano planteando estrategias precisas para su resolución entre las que se pueden mencionar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de la base de datos del laboratorio y censo de urgencias y consulta externa del Hospital Metropolitano.</li> <li>• Aplicación de encuestas a los médicos prescriptores de antibióticos encontrados en los expedientes electrónicos para de esta forma determinar los criterios de abordaje farmacoterapéutico implementados en pacientes con infecciones del tracto urinario no complicadas. Esta técnica permitiría</li> </ul>
--	--

conocer los factores que mediaron en la indicación médica antimicrobiana como por ejemplo, las fuentes y guías de información y situaciones inherentes del paciente que formaron parte de la toma de decisiones en la farmacoterapia.

- Vincular todas las circunstancias de la base de datos y de los criterios médicos obtenidos de las encuestas.
- Emplear entrevistas dirigidas a la obtención de opinión de expertos en el tema como, por ejemplo, médicos infectólogos y, no solamente con la revisión bibliográfica como se hizo finalmente en la investigación. Este análisis por parte de un panel de expertos pudo haber consistido un aporte fundamental en el desarrollo de la guía propuesta.

**Figura 1. Diagrama de flujo propuesto para la corrección de la metodología.**



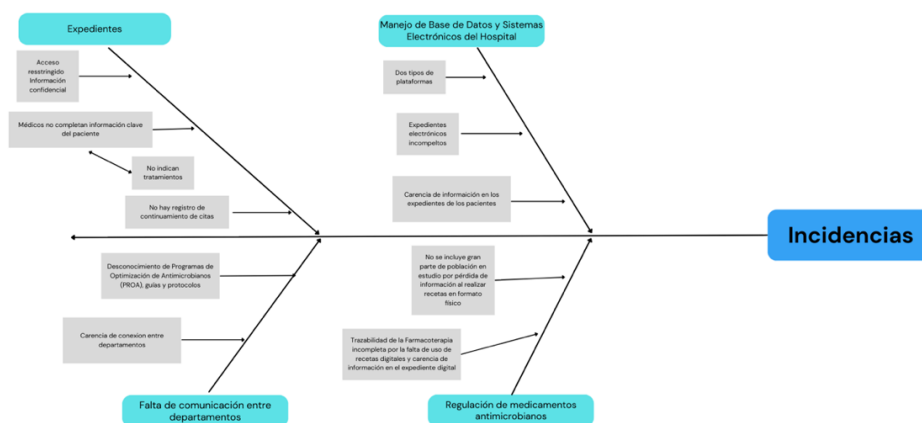
Fuente: elaboración propia, 2022.

<p><b>Expedientes</b></p>	<p>a) Es imprescindible agilizar el proceso de incorporación de los datos de los pacientes en una plataforma con un único expediente electrónico a nivel institucional, de manera que se estandarice la inclusión de la información clínica por los profesionales de salud.</p> <p>b) Parte del proceso esencial en la integración de un expediente electrónico único consiste en el reforzamiento de las capacitaciones que se llevan a cabo y realizar evaluaciones, tanto con el personal administrativo como de los médicos y especialistas tratantes, con el fin de mejorar la anamnesis y el control de los pacientes atendidos en el Hospital Metropolitano, permitiendo un abordaje integral de los padecimientos.</p> <p>c) Elaborar un sistema operativo unificado que alerte de forma inmediata cuando los médicos no completen toda la información pertinente para el estudio de una correcta historia clínica de los pacientes. Así mismo, esta herramienta aumentaría el control sobre cada uno de los procesos que se realicen en las actividades que formen parte de la logística del hospital, reforzando la supervisión a nivel de todas las sedes.</p> <p>d) Se recomienda fomentar e incentivar la frecuencia y rigurosidad de las auditorías a nivel de cada sede, y de forma globalizada en el Hospital Metropolitano, principalmente en lo que respecta a la revisión de las notas médicas.</p>
<p><b>Falta de comunicación entre departamentos</b></p>	<p>a) Dentro de los primeros pasos en el ingreso de nuevo personal consiste en la inducción en todas y cada una de las áreas correspondientes al departamento competente, es así, que se recomienda elaborar protocolos para la capacitación de nuevo personal, revisión de los mismos y llevar a cabo evaluaciones de desempeño. Es importante reforzar los procesos de inducción y capacitación a todo profesional en el departamento donde se desempeñe, adicionalmente reforzar la educación médica continua</p>

	<p>y poder medir su función y apego mediante evaluaciones de desempeño del colaborador que garanticen el cumplimiento de estos.</p> <p>b) Se sugiere promover la divulgación de los programas, centros y guías existentes a nivel institucional para todo el personal, y así disminuir la brecha conceptual que existe entre los departamentos. También, se recomienda que las guías sean revisadas, avaladas y actualizadas antes de ser implementadas</p>
<b>Regulación de medicamentos antimicrobianos</b>	<p>a) Se hace imperativo proponer planes pilotos de regulación, control, capacitación y de auditoría con respecto a los antibióticos prescritos en el hospital que permita vigilar y monitorizar los tratamientos dándole trazabilidad a las consultas médicas.</p>
<b>Otras recomendaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A nivel de personal médico se recomienda subclasificar a las ITU's según la zona fisiológica de afectación, es decir, en vías urinarias bajas o altas, pues es de vital importancia para la toma de decisiones con respecto al tratamiento antimicrobiano, así como, para un correcto seguimiento de datos para futuras investigaciones universitarias.</li> <li>• Se aconseja a los miembros del PROA y del Comité de Infecciones Intrahospitalarias realizar estudios estadísticos de susceptibilidad antibiótica, de infecciones urinarias y otras patologías infecciosas por períodos de tiempo, con el fin de adecuar el tratamiento a datos epidemiológicos locales, y contribuir con el uso racional de antibióticos.</li> <li>• Con lo que respecta a los programas académicos brindados por las universidades públicas y privadas del país se sugiere la incorporación de nuevos cursos y charlas a nivel de carreras de salud, entre los que se encuentre el uso de plataformas y aplicaciones médicas que fomenten el entendimiento con lo que respecta a conceptos innovadores como e-Health.</li> </ul>

Con la información anteriormente expuesta se expresan los principales incidentes encontrados mediante un diagrama para resumir las oportunidades de mejora y que este permita hacer una planificación estratégica para corregir los errores, sea a nivel de Dirección, Gerencia o Departamento de Calidad y que este permita hacer los flujos de trabajo necesarios para mejorar los procesos de atención, así como la corrección de posibles detonantes que se pueden trabajar y corregir para garantizar información asertiva, completa, seguridad al paciente y una base de datos robusta para investigación o trabajo de campo.

**Figura 2. Diagrama de incidencias encontradas en el desarrollo de la investigación en el Hospital Metropolitano.**



Fuente: elaboración propia, 2022.

## CONCLUSIÓN

Finalmente, hubiese querido poder cumplir con el objetivo general propuesto, pero es evidente que, con la información y los resultados recopilados en conjunto con las incidencias anteriormente explicados, no se podía justificar y dar respuesta al proyecto. Además, mi objetivo final es poder aportar al Hospital Metropolitano, a la Universidad Internacional de las Américas, a mi carrera y mi satisfacción personal como profesional en formación y debo ser realista en la obtención de mis resultados. Por esta razón se buscó evidenciar las carencias en el trabajo de investigación que permitan a estudios futuros poder realizar un mejor abordaje de este tipo de enfoques.