

Infecciones Urinarias

Patricia Delgado Mallen^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

Fecha actualización: 19/12/2019

TEXTO COMPLETO

Introducción

La relevancia de las infecciones bacterianas del tracto urinario (ITUs) viene determinada por los siguientes hechos:

- Son infecciones de elevada prevalencia, pueden afectar a cualquier persona en cualquier rango de edad y género, tanto a nivel comunitario como hospitalario.
- Su diagnóstico es clínico, confirmable por tira reactiva o urocultivo, lo que hace posible iniciar un tratamiento antibiótico inmediato de forma empírica. La elección del antibiótico adecuado en el escenario actual de resistencias bacterianas, unido a la falta de desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos, hacen clave la correcta toma de decisiones basadas en el conocimiento de la flora local y sus patrones de resistencia.
- Se conocen los principales factores de riesgo para su aparición y recurrencia, así como las medidas preventivas más eficaces.

Microbiota Urinaria

En contra de lo que se pensaba hasta hace unos años, la orina humana en condiciones normales no es estéril: posee su propia microbiota o conjunto de microorganismos residentes, que pueden ser comensales, mutualistas o patógenos. Está formada por un amplio rango de 20-500 especies bacterianas de los filos Firmicutes, Actinobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Chloroflexi, Spirochaetes, Synergistetes y Fibrobacteres [\[1\]](#) [\[2\]](#).

En la población general, esta microbiota urinaria sufre cambios “fisiológicos” en función de la edad y género, por ejemplo, predominan *Lactobacillus* en mujeres y *Corynebacterium* en hombres. Hay un

cuerpo creciente de evidencia que relaciona la “disbiosis” (cambios en la diversidad o cantidad de microbiota urinaria normal) con algunas patologías urológicas. Un ejemplo es la incontinencia urinaria de urgencia, donde hay una clara disminución de *Lactobacillus* frente a un aumento de *Gardnerella*, siendo más severos los síntomas en aquellos pacientes que muestran menor diversidad microbiana en su orina. También se está avanzando en el conocimiento del efecto de alteraciones de la microbiota y la aparición de otras patologías urológicas tan prevalentes como cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cistitis intersticial, infecciones de transmisión sexual, prostatitis crónica, etc...[2]

Las especies bacterianas *Lactobacillus* y *Streptococos*, que son bacterias ácido lácticas, se encuentran con frecuencia en íntima relación con el tracto urinario, y parecen ejercer un papel protector frente a las especies patógenas. El uso de antibióticos de amplio espectro puede afectar negativamente a esta microbiota urinaria, disminuyendo la flora bacteriana beneficiosa y favoreciendo una selección de flora patógena, que podrá ocasionar síntomas de infección del tracto urinario (ITU).

Epidemiología. Factores de riesgo.

Las ITUs son las infecciones bacterianas más prevalentes, por lo que suponen una carga económica considerable. En Estados Unidos justifican el 15% de la prescripción antibiótica ambulatoria y aproximadamente 7 millones de visitas al médico de atención primaria anualmente. Entre un 50-60% de mujeres adultas padecerán algún episodio de ITU sintomática a lo largo de su vida. Son la causa más frecuente de bacteriemia de origen comunitario, y responsables del 5-7% de las sepsis graves que requieren ingreso en UCI, con posible evolución a fallo multiorgánico. En Europa, cada año, 4 millones de personas contraen una infección “evitable” como consecuencia de procedimientos médicos (healthcare-associated infection), siendo las ITUs también el grupo más numeroso (19.6%). En el medio hospitalario, representan hasta el 40% de las infecciones nosocomiales, y son el reservorio institucional más importante de patógenos resistentes. En las unidades de cuidados intensivos hospitalarios, son las segundas infecciones más frecuentes, después de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica [3] [4] [5] [6].

La prevalencia de ITUs sintomáticas es mayor en mujeres, con un pico a los 14-24 años relacionado con la actividad sexual, y resolución espontánea de los síntomas en 1 de cada 4 casos.

Posteriormente la prevalencia en mujeres aumenta con la edad (20% en mujeres mayores de 65 años, en comparación con 11% en la población general). La prevalencia es menor en hombres,

ocurriendo principalmente en presencia de alteraciones de la vía urinaria y en ancianos. En mujeres jóvenes sexualmente activas, también es más frecuente la recurrencia. Tras un primer episodio de ITU sintomática, 27% presentan una recurrencia confirmada en los 6m posteriores, y 2.7% una segunda recurrencia en el mismo periodo [3] [4] [5] [6] [7].

Las Guías Europeas sobre Infecciones Urológicas [8], clasifican los factores de riesgo de ITUs en 6 categorías con el acrónimo “O R E N U C”:

- O: Sin factor de riesgo conocido, por ejemplo, las mujeres premenopáusicas no gestantes.
- R: Factores de riesgo de ITUs Recurrentes: actividad sexual, dispositivos anticonceptivos, espermicidas, diabetes mellitus controlada, déficits hormonales tras la menopausia, algunos grupos sanguíneos.
- E: Factores de riesgo Extra-urogenitales, que conllevan riesgo de peor evolución: inmunosupresión, enfermedades autoinmune o conectivopatías, hombres, gestación, diabetes mellitus mal controlada, prematuridad, neonatos.
- N: Factores de riesgo Nefrológicos, con mayor riesgo de peor evolución: poliquistosis renal, insuficiencia renal.
- U: Factores de riesgo Urológicos, corregibles, pero con mayor riesgo de peor evolución: bacteriuria asintomática combinada con otro factor de riesgo de las demás categorías, obstrucción ureteral por litiasis u otras causas, catéter urinario transitorio, disfunción vesical neurogénica controlada, cirugía urológica.
- C: Factores de riesgo urológicos, no corregibles, y Catéter urinario permanente, con mayor riesgo de peor evolución: catéter urinario a largo plazo (sondaje permanente, talla vesical permanente, etc...), obstrucción urinaria irresoluble, vejiga neurógena no controlada.

Por grupos de edad y género, los factores predisponentes más frecuentes son:

- Mujeres premenopáusicas: actividad sexual, uso de diafragmas, espermicidas, diabetes, historia de ITU o ITU durante la infancia, antecedentes familiares de ITU.
- Mujeres postmenopáusicas y ancianas: deficiencia estrogénica, historia de ITU antes de la menopausia, estado funcional o mental alterado, incontinencia urinaria, cateterización urinaria.

- Hombres y mujeres con alteraciones anatómicas:

o obstrucción extrarrenal: anomalías congénitas de uréter o uretra, cálculos, compresión ureteral extrínseca, hiperplasia prostática benigna

o obstrucción intrarrenal: nefrocalcinosis, nefropatía por ácido úrico, poliquistosis renal, nefropatía por analgésicos, lesiones renales de la drepanocitosis.

Clasificación de las ITUs

Las infecciones urinarias se pueden clasificar en función de su evolución y la coexistencia de factores de riesgo, o de su localización anatómica concreta en el tracto urinario.

- **ITU no complicada:** las que ocurren en mujeres sanas no gestantes con síntomas de vía urinaria baja (cistitis: disuria, polaquiuria, urgencia miccional, dolor suprapúbico), o de vía urinaria alta (pielonefritis: fiebre, dolor en fosa renal, puñopercusión positiva). Pueden ser esporádicas o recurrentes.

- **ITU complicada:** ITU en pacientes que presentan alguna de las condiciones que determinan mayor riesgo de evolución desfavorable. Son las que ocurren en mujeres gestantes, hombres, obstrucción, inmunosuprimidos, insuficiencia renal, trasplante renal, uropatía obstructiva de causa neurológica, personas con factores de riesgo de ITU recurrente o persistente (litiasis, sondaje vesical, talla vesical, nefrostomías u otros tipos de drenaje de la vía urinaria).

- **ITU asociada a catéter:** ITU en presencia de catéter urinario permanente, sin evidencia de otras fuentes de infección. Se define por $\geq 10^3$ UFC/mL en una muestra de orina de catéter, o en muestra de orina obtenida 48h después de retirado el catéter.

- **ITU recurrente:** recurrencias de ITU (no complicada o complicada), con una frecuencia de ≥ 3 ITUs/año ó ≥ 2 ITUs en los últimos 6m.

- **Urosepsis:** disfunción orgánica que causa riesgo vital debido a una ITU.

Por su localización anatómica, nos encontraremos con:

- ITU de vía urinaria baja: uretritis, cistitis, prostatitis.

- ITU de vía urinaria alta: pielonefritis, absceso intrarrenal, absceso perinéfrico.

Etiología de las Infecciones Urinarias.

Las ITUs pueden estar causadas por una gran variedad de patógenos, incluyendo bacterias gram negativas, bacterias gram positivas y hongos [7].

En general, se suele aislar un único patógeno en la mayoría de los casos, excepto en casos de anomalías estructurales del aparato urinario o en pacientes con cateterización crónica de la vía urinaria (polibacterianas). La bacteria más frecuentemente aislada es la *E coli* uropatógena, tanto en ITUs no complicadas (75%) como en ITUs complicadas (65%). La infección por *E coli* aumenta la probabilidad de recurrencia en 6 meses. *Proteus*, *Klebsiella* y *Corynebacteria urealyticum* son bacterias productoras de ureasa, por lo que favorecen la aparición de litiasis infecciosa (Tabla 1).

En ITUs no complicadas otros gérmenes causantes son: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* del grupo B, *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Candida spp.*

En ITUs complicadas, por detrás de *E coli* (65%), los patógenos más frecuentes son: *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* y *Streptococcus* del grupo B.

A nivel local, en nuestro hospital o zona de salud, las bacterias aisladas pueden variar en frecuencia y patrón de resistencias. Por este motivo es conveniente estar informados y familiarizados con las tasas locales de aislamientos que proporcionan los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, que se actualizan periódicamente, así como seguir las recomendaciones particulares de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA, <https://seimc.org/documentos-cientificos/antimicrobianos-y-tratamientos-antibioticos/programas-de-optimizacion-de-uso-de-antimicrobianos-proa>). La implementación de estos PROA persigue tres objetivos básicos: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antibióticos (entre ellos, la aparición y diseminación de resistencias) y garantizar el uso de tratamientos costo-eficaces. En España, la implementación de los PROA es una de las acciones que se llevan a cabo en el ámbito del Programa Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), <http://resistenciaantibioticos.es/es>

Las fluorquinolonas se han empleado de una forma extensa en el tratamiento de infecciones por *E coli*, sobre todo en las ITUs. Son antibióticos de amplio espectro, con potente actividad bactericida de bacterias gram-negativas y que alcanzan altas concentraciones en orina. Su uso se ha relacionado

con la aparición y selección de microorganismos resistentes, incluso a otras familias de antibióticos, como las enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o los *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). La OMS las ha clasificado como antibióticos críticamente importantes por su alta frecuencia de uso, impacto ecológico y relevancia estratégica en infecciones graves. Todo ello ha condicionado que las quinolonas sean eliminadas como fármacos de primera o segunda línea en el tratamiento de las ITUs. Se puede consultar en

<https://www.who.int/foodsafety/publications/quinolones/en/>

Para usar cualquier antibiótico como tratamiento empírico de las ITUs, se acepta que la resistencia local al mismo debe ser:

- En ITU de vía urinaria baja: < 20 %

- En ITU de vía urinaria alta: < 10 %

Bacteriuria asintomática en adultos.

Se define como la presencia en orina de una o más especies de bacterias comensales, también llamadas bacterias urinarias residentes, que no ocasionan síntomas (microbiota urinaria). Se trata de una colonización, no de una infección, por lo que no requiere tratamiento antibiótico [8] [11] [12].

Cuantitativamente se puede considerar bacteriuria asintomática si se aíslan en urocultivo:

- $\geq 10^5$ UFC/mL en 2 muestras de orina evacuada separadas por varios días en mujeres, o en 1 muestra en hombres.

- $\geq 10^5$ UFC/mL en muestras de pacientes con cateterización crónica de la vía urinaria.

- $\geq 10^2$ UFC/mL en muestras de pacientes con cateterización intermitente de la vía urinaria (por ejemplo, sonda vesical transitoria).

Es un hallazgo común en mujeres sanas (1-5% en mujeres jóvenes premenopáusicas); así como en otros grupos de pacientes: 4-19% en ancianos, 0.7-27% diabéticos, 2-10% en gestantes, hasta 50% en ancianos institucionalizados y en pacientes con lesiones medulares, y en el 100% de pacientes con catéter crónico en la vía urinaria [9]

El uso indiscriminado de antibióticos como tratamiento de las bacteriurias asintomáticas ha

contribuido a la creación de resistencias bacterianas, sin que se haya obtenido un claro beneficio en términos de evitar la aparición de ITU sintomática, hipertensión arterial, deterioro de función renal, pielografía anormal o mortalidad en distintos subgrupos de pacientes. En este sentido, actualmente existe evidencia para considerar que la bacteriuria asintomática podría tener un efecto protector frente al desarrollo de ITU sintomática posterior por competencia entre distintas cepas o especies [9] [10]

Hoy en día hay consenso sobre evitar realizar screening y tratamiento de la bacteriuria asintomática [8] [11] [12], recomendándose únicamente en dos escenarios clínicos en los cuales el beneficio ha sido probado: gestantes y antes de procedimientos urológicos invasivos.

- Bacteriuria asintomática en gestantes. Tratar la bacteriuria asintomática durante el embarazo reduce el desarrollo de ITU sintomática posterior (cistitis, pielonefritis), preeclampsia, y algunas complicaciones fetales (recién nacido de bajo peso, prematuridad). Se recomienda un tratamiento corto (4-7 días), en función del germen aislado y su antibiograma. Se consideran seguros los betalactámicos (ampicilina, cefalexina), nitrofurantoína en el segundo trimestre (evitar en el primer trimestre ya que interfiere con la organogénesis, y entre las semanas 38-42 por el riesgo de anemia hemolítica en el feto), o fosfomicina. Se debe evitar la ceftriaxona en los días anteriores al parto, ya que puede provocar kernicterus (daño cerebral en recién nacido por ictericia grave) por desplazamiento de la bilirrubina; así como las fluorquinolonas que se han relacionado con una alta tasa de abortos. La piperacilina/tazobactam y los carbapenemes no deberían usarse para el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas, sino quedar reservados para casos de pielonefritis grave. También se debe evitar el uso de imipenem/cilastatina durante el embarazo (efectos adversos fetales).

- Bacteriuria asintomática antes de procedimientos urológicos invasivos, con lesión de mucosa urotelial: cirugía urológica endoscópica, resección transuretral de tumores prostáticos o vesicales, etc... El tratamiento dirigido por antibiograma ha demostrado disminuir la aparición de ITU sintomática, fiebre y septicemia tras el procedimiento. No obstante, independientemente de la presencia o no de bacteriuria, las guías clínicas recomiendan profilaxis antibiótica en este tipo de intervenciones (ureteroscopia, nefrolitotomía percutánea, resección transuretral de próstata o vejiga).

Cistitis no complicada

Es la ITU de vía urinaria baja que ocurre de forma aguda (esporádica o recurrente) en mujeres sanas, no gestantes, con un tracto genitourinario anatómico y funcionalmente normal. Los síntomas que la caracterizan son disuria, polaquiuria y urgencia miccional, con poca afectación del estado general y sin fiebre. También puede aparecer molestia suprapúbica, hematuria macroscópica, orina turbia o maloliente. Es preciso descartar vaginitis, que puede producir síndrome uretral externo (disuria), con prurito vaginal o vulvar y leucorrea. La aparición de fiebre o importante afectación del estado general, náuseas, vómitos, dolor en fosa renal, etc... debe hacer sospechar pielonefritis aguda.

Generalmente la presentación clínica es suficiente para establecer un diagnóstico, aunque puede ser corroborado mediante tira reactiva de orina (positividad de nitritos, leucocitos o sangre). Conviene recordar que la presencia de nitritos positivos en la orina se debe a la presencia de bacterias gram negativas, que transforman los nitratos urinarios en nitritos. Por tanto, una tira reactiva negativa en nitritos no indica ausencia de bacterias gram positivas como *Estafilococos* o *Estreptococos*.

No se precisa urocultivo, salvo en los casos dudosos, con síntomas atípicos, si se sospecha pielonefritis, o en aquellos que presenten mala respuesta al tratamiento (no se resuelven o recurren dentro de las 4 semanas de finalizado el tratamiento). En urocultivo, un conteo de $\geq 10^3$ UFC/mL de un uropatógeno en orina evacuada confirmará microbiológicamente la infección. En estos casos es conveniente realizar una prueba de imagen, como la ecografía renal y de vías urinarias.

Los factores de riesgo más frecuentes son la actividad sexual, el uso de espermicidas, nueva pareja sexual, historia familiar (madre tuvo ITUs) y antecedente de ITU en la infancia.

Las bacterias causantes son más frecuentemente: *E coli* (75%), *Estafilococo saprofíctus*, *Enterococo faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

En las guías clínicas Europeas y Españolas [8] [13], debido al aumento en la resistencia de *E coli* a fluorquinolonas y betalactámicos aminopenicilinas [14], no se recomiendan como tratamiento empírico. Tampoco se debe recurrir a aminopenicilinas con inhibidor de betalactamasa (ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulánico) ni cefalosporinas orales, ya que son poco eficaces en tratamientos cortos (Tabla 2).

Antes de comenzar el tratamiento antibiótico empírico, conviene estar familiarizado con el perfil de resistencias de los gérmenes más frecuentemente aislados en nuestra zona de salud.

Como tratamiento empírico de cistitis no complicada se recomienda:

1º Opción:

- Fosfomicina trometamol 3g en dosis única.
- Nitrofurantoína 100 mg c/12h x 5 días.
- Pivmecilinam (autorizado pero no comercializado en España) 200mg c/8h x 3-5 días.

2º Opción: Si la tasa local de resistencia de E coli es <20% a cotrimoxazol, se pueden utilizar:

- Cotrimoxazol 160/800 mg c/12h x 3 días.
- Trimetoprim 200 mg c/12h x 5 días.

Con la premisa de evitar su uso como primera o segunda opción, en caso de alergias o intolerancias a los antibióticos anteriores, se podría optar por:

- Cefixima 400 mg c/24h x 5-7 días.
- Amoxicilina/clavulánico 500/ c/8h x 5-7 días.

Es importante informar a las pacientes que sufren un primer episodio de cistitis sobre medidas generales y cambios de hábitos, con el fin de evitar recurrencias ([Tabla 3](#)):

- Abundante ingesta de agua, para favorecer el vaciado frecuente de la vejiga con efecto arrastre de bacterias.
- No retrasar la evacuación de la vejiga.
- Evitar el estreñimiento, para minimizar el desplazamiento de enterobacterias intestinales a la zona genital.
- Limpieza genital desde delante hacia atrás después de orinar o defecar.
- Higiene genital pre y postcoital (vaciar la vejiga tras el coito).
- Evitar el uso diario de desodorantes íntimos, duchas vaginales, u otros irritantes (óvulos, espermicidas, diafragmas, etc...).

- Priorizar la ducha frente al baño, evitando sales espumosas, aceites de baño, perfumes u otros irritantes químicos en el agua.
- Usar preferiblemente ropa interior de algodón.
- Evitar la ropa interior o bañador húmedo durante tiempo prolongado.
- Disminuir o evitar consumir sustancias conocidas irritantes vesicales (café, té, alcohol).
- Utilizar probióticos orales con alto contenido en Lactobacilos.

La cistitis en hombres suele aparecer en combinación con prostatitis (cistoprostatitis), por lo que se hace necesario usar antibióticos que penetren en próstata y mayor duración del tratamiento. Es recomendable realizar urocultivo. Las opciones empíricas pueden ser:

- Cotrimoxazol 160/800 mg c/12h x 7 días.
- Quinolonas como alternativa, si el patrón de resistencias locales lo permite.

ITU recurrente

Son recurrencias de ITU (no complicada o complicada), aquellas que aparecen con una frecuencia de ≥ 3 ITUs/año ó ≥ 2 ITUs en los últimos 6m.

Pueden aparecer como recidivas (se aísla el mismo germen después del tratamiento), o como reinfecciones (aparece un germen distinto después del tratamiento). No son ITU recurrentes aquellas en las que las bacterias no son erradicadas tras 7-14 días de tratamiento controlado, en estos casos se trataría de ITU persistentes.

Con mayor frecuencia se manifiestan como cistitis. En mujeres, tras un primer episodio de ITU sintomática, la tasa de recurrencia a los 6 meses es del 27% y de una segunda recurrencia del 2.7%. En caso de pielonefritis recurrentes es necesario sospechar y descartar un factor etiológico de complicación. El diagnóstico de ITU recurrente debe ser confirmado con urocultivo.

Los factores de riesgo de ITU recurrente son:

- En jóvenes y mujeres premenopáusicas: los mismos que en caso de cistitis no complicada (actividad sexual, el uso de espermicidas, nueva pareja sexual, madre con historia familiar de ITU y antecedente de ITU en la infancia).

- En mujeres postmenopáusicas y ancianas: antecedente de ITU antes de la menopausia, residuo postmiccional, cistocele, vaginitis atrófica por deficiencia estrogénica, incontinencia urinaria.

En mujeres institucionalizadas, también los catéteres urinarios y el deterioro funcional.

En algunos casos, las ITUs recurrentes pueden ser la manifestación clínica de otra condición o patología (especialmente en hombres), por lo que estaría indicado profundizar en el estudio urológico bajo sospecha clínica de uropatía obstructiva, litiasis, cistitis intersticial, carcinoma urotelial, etc... La prueba de imagen de elección es la ecografía renal y de vías urinarias. En algunos casos podría ser necesario realizar urografía excretora, cistoscopia, cistografía, TAC, gammagrafía, urodinamia, etc...pero son estudios que no están indicados de forma rutinaria [8] [13].

En mujeres con ITU recurrente, sin condiciones médicas o anatómicas subyacentes, se recomienda realizar ecografía en casos de recurrencias no coitales, hematuria persistente asociada a ITU, pielonefritis aguda, alteración de la función renal o en mujeres gestantes. En general, en mujeres con ITU recurrente menores de 40 años y sin factores de riesgo, no es preciso realizar ecografía abdominal ni otros estudios urológicos [8] [13]; aunque algunos autores defienden el uso de estudio urodinámico y descartar residuo postmiccional [15].

Para el tratamiento de cada recurrencia, se recomienda utilizar las mismas opciones antibióticas que para la cistitis aguda no complicada.

El manejo preventivo de las ITUs recurrentes (Tabla 4) es el siguiente:

1. Cambios en los hábitos y medidas generales (Tabla 3).

2. Profilaxis no antibiótica [8] [16] [17] [18]:

- Estrógenos vaginales en óvulos (no orales) en mujeres postmenopáusicas.
- Profilaxis inmunoactiva (vacunas). Consiste en la estimulación de la inmunidad innata (sistema inmune asociado a mucosas, sistema mononuclear fagocítico) y adaptativa utilizando extractos de antígenos bacterianos (inmunomodulación). Presentan un buen perfil de seguridad. Han demostrado reducir el número de recurrencias, y pueden administrarse a cualquier grupo de edad. Están disponibles varios tipos:

- * OM-89. Contiene lisados bacterianos liofilizados de E coli (18 cepas de E coli), vía oral, en cápsulas de 6mg que se comercializan como Uro-Vaxom®. Dosis de 1 cápsula al día, en

ayunas, durante 3 meses. Ha sido la más estudiada mediante ensayos clínicos, y ha demostrado ser eficaz en disminuir del 30-50% la frecuencia de las recurrencias, y hasta un 15% la necesidad de prescripción antibiótica.

- * Individualizada, elaborada a partir de la identificación del uropatógeno aislado en la propia orina de la paciente o diseñada específicamente en función de los gérmenes aislados con mayor frecuencia. Es el caso de Uromune®, que se administra de forma sublingual, 2 pulsaciones al día, durante 3 meses.

- Profilaxis con probióticos (*Lactobacillus* spp). Restauran los *Lactobacillus* vaginales y urinarios que compiten con los uropatógenos, impidiendo su adherencia, crecimiento y colonización. Tienen un efecto inhibitorio potente sobre *E. coli*. Existen preparados de uso vaginal (aplicar 1 óvulo, 1 ó 2 días por semana) y de uso oral (diario). Especies de *Lactobacillus* beneficiosas son: *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* RC-14, and *L. crispatus* CTV-05.

- Extracto de arándanos y D-manosa [19]. Su papel en la prevención de las ITU recurrentes no está claro, por lo que no se recomiendan hasta disponer de más evidencia. Actuarían impidiendo la adhesión de algunos uropatógenos a la mucosa urotelial.

- Instilaciones vesicales de ácido hialurónico o de condroitinsulfato. Se usan con la idea de reparar la capa de glucosaminoglicanos del urotelio (reforzar la defensa mucosa), y han sido usados en ITU recurrentes, cistitis intersticial, cistitis de radiación o actínica, y vejiga hiperactiva. No se dispone de suficiente evidencia en la actualidad para recomendar su uso de forma sistemática.

3. Profilaxis antibiótica

Cuando las medidas generales y la profilaxis no antibiótica han fallado, y continúan apareciendo recurrencias, especialmente en mujeres con clara relación con la actividad sexual, se puede optar por la administración de antibióticos. Hay dos pautas: utilizar una dosis antibiótica tras el coito (profilaxis postcoital), o una dosis baja de antibiótico diario durante 3-6 meses (profilaxis continua de baja dosis). Es conveniente ofrecer las dos opciones indistintamente y someterlo a la decisión de la paciente, además de insistir en el cumplimiento de las medidas generales mencionadas. Los fármacos y pautas a considerar como primera línea serían:

- Nitrofurantoína 50 - 100 mg una vez al día (o postcoital). Al usar esta profilaxis se deberán tener en cuenta los posibles efectos adversos descritos de hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar aguda o crónica (neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar), y reacciones de hipersensibilidad. No sobrepasar los 6m de profilaxis.
- Fosfomicina trometamol 3g cada 10 días (o postcoital)
- En las gestantes es preferible usar cefalosporinas (cefalexina 125mg o 250mg; o cefaclor 250 mg al día).

Pielonefritis aguda no complicada

La pielonefritis aguda no complicada (PNA) es la ITU de vía urinaria alta (pelvis y parénquima renal) que ocurre de forma aguda en mujeres sanas, no gestantes, con un tracto genitourinario anatómica y funcionalmente normal.

Se estima una incidencia anual de PNA en el mundo de 10.5 a 25 millones de casos, siendo el origen del 10% de las bacteriemias. La tasa de hospitalización de PNA es inferior al 20%. Los factores de riesgo de cistitis (actividad sexual, nueva pareja sexual, uso de espermicidas, antecedentes personales o familiares de ITU), también predisponen a padecer PNA, aunque menos del 3% de las bacteriurias asintomáticas y cistitis progresan a PNA.

Clínicamente se caracteriza por aparición de síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y dolor en fosa renal, con puñopercusión positiva. En un 20% de los casos no aparecen síntomas de infección de vía urinaria baja (disuria, polaquiuria, urgencia miccional). Es frecuente encontrar una alteración leve de la función renal, por factores inflamatorios o hemodinámicos, que suele revertir precozmente con el tratamiento, y elevación de los reactantes de fase aguda. La PNA puede evolucionar a bacteriemia (10-50%), sepsis grave y shock séptico, si bien esta evolución es más frecuente en las formas complicadas.

Con un tratamiento antibiótico efectivo, la mejoría clínica aparece desde las primeras 24-48h y la completa remisión del cuadro clínico-analítico en unos 5 días. Cuando los síntomas no mejoren en los primeros días, se iniciará la búsqueda activa de complicaciones (PNA focal o lobar, absceso renal, absceso perirrenal, PNA enfisematosa) o de alteraciones anatómicas o funcionales que estén agravando el cuadro clínico (PNA complicada: uropatía obstructiva, litiasis, inmunosupresión, etc...) [20] [21]. La tasa de recurrencia de la PNA es baja (<10%), y también debe hacer sospechar la

existencia de factores predisponentes.

En pacientes ancianos o portadores de sonda urinaria, habitualmente cursa con menos expresividad clínica, apareciendo síntomas como fiebre sin claro foco clínico, dolor abdominal difuso, letargia, afectación del estado general, etc...

En presencia de síntomas, el urocultivo es diagnóstico si se aíslan $\geq 10^2$ UFC/mL en mujeres, o $\geq 10^3$ UFC/mL en hombres. Los gérmenes causantes suelen ser Enterobacterias (como las que ocasionan cistitis), predominando E coli enteropatógena en >90% de los casos, que alcanzan el riñón por vía ascendente desde la vejiga. Algunos gérmenes como S aureus y Candida spp pueden infectar el riñón por diseminación hematógena desde un foco infeccioso a distancia.

Ante la sospecha clínica de PNA se debe realizar análisis sanguíneo (hemograma, bioquímica), sedimento y tira reactiva de orina (piuria, cilindros leucocitarios), urocultivo con antibiograma previo al inicio de tratamiento antibiótico, y hemocultivos de sangre periférica. Además, se debe descartar lo antes posible factores de complicación usando técnicas de imagen (ecografía renal y de vías urinarias), urgente ante aquellos casos de presentación más grave, con sepsis, insuficiencia renal, etc...En caso de fiebre persistente con duración superior a 48-72h a pesar de tratamiento antibiótico, considerar realización de TAC helicoidal y nuevo urocultivo.

El tratamiento inicial de la PNA requiere abundante hidratación, tratamiento sintomático de la fiebre y dolor (analgésicos, antipiréticos, antieméticos), así como tratamiento antibiótico precoz [8] [20] [22]. La elección del antibiótico empírico y su vía de administración, dependerá de la situación clínica del paciente, de los gérmenes más frecuentemente aislados en nuestro medio y su perfil de resistencias. Posteriormente, será posible dirigir la terapia antibiótica en función del resultado del urocultivo y antibiograma hasta completar el periodo de tratamiento. En casos seleccionados de presentaciones leves, con pacientes adherentes al tratamiento farmacológico y las recomendaciones, se puede optar por un tratamiento ambulatorio vía oral con monitorización estrecha por su médico de atención primaria. No es preciso urocultivo de control postratamiento si la evolución clínica ha sido favorable [20] (Tabla 5).

- Tratamiento de PNA leve en pacientes que toleren la vía oral. En casos seleccionados por su forma de presentación leve o precoz, es posible instaurar un tratamiento ambulatorio vía oral con cefalosporinas o fluorquinolonas (si la resistencia local a quinolonas se conoce y es inferior al 10% [23]). Si no se conoce la tasa de resistencias, se recomienda iniciar con una dosis parenteral de

antibiótico de amplio espectro y larga duración, como cefalosporinas (ceftriaxona 2g iv) o aminoglucósidos (amikacina o gentamicina), para posteriormente continuar con el tratamiento oral elegido de las opciones que se describen más abajo. Conviene tener en cuenta que con las cefalosporinas vo se adquieren menores concentraciones que con las cefalosporinas iv. No deben usarse fosfomicina, nitrofurantoína o pivmecilinam, debido a que estos antibióticos no penetran bien en el tejido renal.

1º Opción:

- Cefixima 400 mg vo c/24h x 7-10 días.
- Cefditoreno pivoxilo 400 mg vo c/24h x 7-10 días.
- Cefpodoxima proxetilo 200 mg vo c/12h x 7-10 días.
- Ceftibuteno 400mg vo c/24h x 10 días.
- Ciprofloxacino 500-750 mg vo c/12h x 7 días (si resistencia local <10%)
- Levofloxacino 750 mg vo c/24h x 5 días (si resistencia local <10%)

Como alternativa, en pacientes alérgicos, se podría emplear cotrimoxazol 800/160mg vo c/12h x14 días; o un betalactámico hasta obtener el resultado del urocultivo.

Tratamiento de PNA moderada-severa, o con intolerancia a la vía oral

Estos casos requerirán ingreso hospitalario, sueroterapia y antibioterapia intravenosa empírica, que será modificada en función del antibiograma. A las 48-72h, si se observa mejoría significativa clínica se podrá cambiar a un fármaco vía oral y completar el tratamiento (7-10 días).

1º Opción:

- Ceftriaxona 2g iv c/24h.
- Cefotaxima 2g iv c/8h
- Ciprofloxacino 400 mg iv c/12h (si resistencia local <10%)
- Levofloxacino 750 mg iv c/24h (si resistencia local <10%)

2º Opción:

- Cefepime 2g iv c/12h
- Piperacilina/tazobactam 4.5g iv c/8h
- Ceftazidima/avibactam 2.5g iv c/8h.
- Gentamicina 5mg/kg iv c/24h
- Amikacina 15 mg/kg iv c/24h

Como alternativa, y recomendado únicamente en paciente con riesgo o infección previa reciente por una bacteria multirresistente o con un urocultivo precoz donde se aísle una de estas bacterias, se podrían utilizar carbapenemes:

- Imipenem/cilastatina 0.5g iv c/8h
- Meropenem 1g iv c/8h

Complicaciones de las Pielonefritis Agudas

En ocasiones, la PNA no evoluciona favorablemente por aparición de alguna de las siguientes complicaciones:

- **PNA bacteriana focal.** Es una forma intermedia entre la PNA típica y el absceso renal. Se caracteriza por la aparición de áreas focales de necrosis no licuefactiva en la cortical renal. Ha sido más frecuentemente descrita en niños, y en mujeres sanas que toman anticonceptivos hormonales orales. También puede aparecer en pacientes con factores predisponentes (diabetes, cirrosis, trasplante renal, litiasis, reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica). Clínicamente es similar a la PNA, pero de una forma más agresiva, con vómitos, dolor abdominal periumbilical, signos de irritación peritoneal, íleo paralítico, intensa elevación de reactantes de fase aguda, etc... y con fiebre persistente a pesar de un tratamiento antibiótico inicial correcto. La piuria puede ser negativa en un 6-25% de los casos. Las pruebas microbiológicas pueden resultar negativas (UC negativo hasta en un 40%, HC negativos hasta 81% de los casos). La ecografía renal muestra una masa focal sin márgenes definidos, avascular, y con frecuencia aparece líquido perirrenal. La técnica diagnóstica gold-standard es el TAC con contraste, que muestra lesiones en forma de cuña que no se realzan con contraste en uno o varios (multifocal) lóbulos renales. Suele requerir tratamiento antibiótico más

prolongado (21 días) [\[21\]](#) [\[24\]](#).

- **Formación de absceso renal o perinéfrico.** Es una complicación grave. Se debe sospechar ante una PNA sin respuesta a tratamiento, con persistencia de fiebre y RFA elevados más allá de 72h. Puede aparecer insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica o íleo paralítico reflejo. Debe ser confirmado con pruebas de imagen (eco renal, TAC con contraste). El UC puede ser negativo hasta en 20% de los casos. Los gérmenes causantes por vía ascendente suelen ser E coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus; y por vía hematógena Estafilococo aureus. Si se afecta la grasa perirrenal (absceso perinéfrico), puede diseminarse distalmente hacia la grasa perivesical o inguinal, o hacia el lado contralateral penetrando en el peritoneo. Además del tratamiento antibiótico, precisarán drenaje quirúrgico o, en última instancia, nefrectomía y limpieza quirúrgica [\[24\]](#) [\[25\]](#).

- **Necrosis papilar.** Está ocasionada por lesiones túbulointersticiales que afecten a la médula interna, originando isquemia y necrosis de los segmentos distales de las pirámides renales. Es frecuente en diabéticos, nefropatía por analgésicos, anemia de células falciformes (sickle cell disease), trombosis de vena renal, TBC genitourinaria, uropatía obstructiva, riñones trasplantados (donante fallecido) y PNA. Otras causas más raras son el alcoholismo crónico, la necrosis tubular aguda y el síndrome diarreico infantil. Clínicamente aparece hematuria macroscópica y dolor. La obstrucción ureteral del segmento papilar desprendido hacia la vía urinaria puede ocasionar un cuadro similar a la crisis renoureteral por litiasis (cólico nefrítico). Se confirma el diagnóstico con TAC multicorte [\[26\]](#).

- **PNA enfisematosa.** Se trata de una de las presentaciones más graves de PNA, constituye una emergencia urológica por lo que requiere un alto grado de sospecha y tratamiento precoz. Clásicamente se ha descrito una elevada mortalidad (80% con tratamiento médico), que ha disminuido a 18% en publicaciones más recientes (con tratamiento combinado médico y quirúrgico). Está producida por enteropatógenos gram-negativos que en situaciones de baja concentración de oxígeno se comportan como anaerobios facultativos formadores de gas. Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres (4:1), a pacientes diabéticos mal controlados (principal factor de riesgo identificado), inmunosuprimidos o con uropatía obstructiva. La presentación clínica habitual es la de una PNA grave que no responde a tratamiento. Está ocasionada por uropatógenos típicos como E. coli (más frecuente), Klebsiella, Proteus y más raramente por Pseudomonas u hongos. Se ha descrito hasta en un 16% origen polibacteriano. En el TAC se podrá confirmar la presencia de aire intraparequimatoso o perinéfrico, con zonas de necrosis y pus coleccionada, de aspecto

multiloculado. Condiciona la infección submasiva o masiva de parénquima renal, por lo que frecuentemente precisan no solo tratamiento médico de soporte y antibioterapia de amplio espectro prolongado, sino drenaje percutáneo y habitualmente nefrectomía quirúrgica [27] [28] [29].

- **Daño crónico residual de PNA recurrentes:** En algunos pacientes, especialmente aquellos que han presentado ITUs recurrentes en la infancia, el proceso inflamatorio parenquimatoso renal puede dejar secuelas en forma de cicatrices corticales visibles con técnicas de imagen (ecografía, gammagrafía renal DMSA). También puede aparecer enfermedad renal crónica de patrón túbulointersticial crónico (grados variables de insuficiencia renal, anemia, acidosis metabólica, leucocituria y proteinuria media). Este daño se denomina pielonefritis crónica (PNC) [30].

- **Pielonefritis Xantogranulomatosa.** Es un proceso inflamatorio renal crónico que se caracteriza por la destrucción y sustitución del parénquima renal normal por macrófagos cargados de lípidos (histiocitos espumosos). Puede aparecer de forma focal (15%) o generalizada afectando a todo el parénquima renal (85%). Se ha encontrado hasta en el 18% de las nefrectomías realizadas por PNA. Produce un cuadro clínico insidioso, de instauración progresiva e inespecífico, con fiebre, afectación del estado general, pérdida de peso, elevación moderada de reactantes de fase aguda persistente, dolor en fosa lumbar, piuria, microhematuria, etc...por lo que, en numerosas ocasiones, se diagnostica tras la nefrectomía y examen de la pieza anatómica. Es más frecuente en mujeres, en pacientes con sobrepeso-obesidad, litiasis e infecciones recurrentes, y en aquellos de bajo nivel educacional (bajo estatus socioeconómico). Los gérmenes causantes son E coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomona y Estenotrofomona, pudiendo ser polibacterianas hasta en un 20% de los casos. Afectan al tejido circundante, peri y paranéfrico, por lo que es frecuente el hallazgo concomitante de absceso perirrenal, absceso de psoas o retroperitoneal y fístulas nefrocutáneas o nefrocolónicas. El riñón afecto muestra atrofia e hipofunción cortical. En el TAC con contraste se aprecia aumento del tamaño renal, con parénquima hipocaptante, litiasis simple o litiasis en “cuerno de ciervo” (staghorn calculi). El parénquima renal aparece reemplazado por múltiples áreas hipodensas, en forma de huevo, que son cavidades abscesificadas con pus y detritus, y cálices dilatados. Se encuentra aire intraparenquimatoso en hasta el 13% de los casos, lo que ocasiona confusión con la PNA enfisematosa. El tratamiento es la nefrectomía [31] [32] [33].

ITUs complicadas.

Las ITU complicadas (ITU-c) son las ITUs que ocurren en presencia de un factor predisponente, que puede ser una condición del huésped o una alteración anatómica o funcional de la vía urinaria. Estos

factores pueden condicionar una peor evolución ya que son más difíciles de erradicar. Pueden cursar con afectación tanto de vía urinaria baja como alta, aunque es más frecuente la presentación como PNA, con fiebre y afectación del estado general.

Los factores predisponentes de las ITUs complicadas son (Tabla 6):

- Hombres
- Mujeres gestantes.
- Niños y ancianos.
- Diabetes.
- Inmunosupresión.
- Infecciones relacionadas con el cuidado o atención sanitaria (healthcare associated), en pacientes hospitalizados o no.
- Obstrucción urinaria.
- Cuerpo extraño en la vía urinaria, incluidos los catéteres urinarios.
- Vaciado vesical incompleto (residuo postmiccional, vejiga neurógena)
- Reflujo vesicoureteral.
- Instrumentación o manipulación reciente de la vía urinaria.

Los enteropatógenos más frecuentes causantes de ITU-c son las enterobacterias (60-75%) como E coli, Proteus y Klebsiella, siendo también frecuentes Pseudomonas, Serratia y Enterococos.

En el medio hospitalario es habitual encontrar gérmenes multirresistentes (enterobacterias BLEE, SAMR, etc), por lo que se deben considerar como posibles causantes de ITU-c en pacientes hospitalizados, así como aquellos sometidos a manipulación reciente de la vía urinaria, pacientes portadores de sonda vesical permanente, pacientes con antecedente de infección o colonización por gérmenes multirresistentes y pacientes que hayan recibido tratamientos antibióticos en los últimos 3 meses.

Ante una ITU-c es mandatorio realizar urocultivo y prueba de imagen (ecografía y/o TAC), con el fin

de identificar posibles factores predisponentes anatómicos o complicaciones del proceso infeccioso.

El manejo terapéutico incluye la corrección de la alteración subyacente si es posible (litiasis, obstrucción urinaria, etc...) y tratamiento antibiótico empírico inicial. La elección del antibiótico dependerá de la severidad de la presentación clínica, del patrón de resistencias de la flora local en nuestro medio y de los factores específicos del huésped. Posteriormente, tras la obtención del resultado del urocultivo y antibiograma, se instaurará la antibioterapia dirigida contra el patógeno específico. En las situaciones clínicas que requieren tratamiento inicial parenteral, si la infección evoluciona favorablemente posteriormente se podrá desescalar a vía oral con los fármacos encontrados más sensibles en el antibiograma. La duración del tratamiento debe ser 7-14 días.

Como antibióticos empíricos, debido al aumento de las resistencias mundiales, se deben evitar: amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol y fluorquinolonas. Se recomienda además, estar informados y familiarizados con los PROA locales (Programas de Optimización del Uso de Antibióticos). Es conveniente recordar que para usar cualquier antibiótico como tratamiento empírico de las ITUs, se acepta que la resistencia local al mismo debe ser:

- En ITU de vía urinaria baja: < 20 %
- En ITU de vía urinaria alta: < 10 %

Las opciones empíricas para el tratamiento antibiótico parenteral de las ITU-c son [\[8\]](#) [\[20\]](#) [\[23\]](#) [\[25\]](#) (Tabla 7):

- En pacientes sin riesgo de infecciones por gérmenes multirresistentes:

Cefalosporina de tercera generación, por ejemplo, ceftriaxona 2g iv c/24h

Cefalosporina de 2ª generación o amoxicilina, en combinación con aminoglucósidos. Por ejemplo, cefoxitina 2g iv c/8h + amikacina 20 mg/kg iv c/24h.

- En pacientes con riesgo de infección por gérmenes multirresistentes (hospitalizados, manipulación reciente de la vía urinaria, sonda vesical permanente, infección o colonización previa por gérmenes multirresistentes, tratamientos antibióticos en los últimos 3 meses).

Meropenem 1g iv c/8h o Ertapenem 1g iv c/8h

Piperacilina/tazobactam 4g/0.5g iv c/6-8h

- En casos graves, con sepsis grave o shock séptico, se puede recurrir a la combinación de Meropenem 1g iv c/8h (1ª infusión en 30 minutos y las siguientes extendidas en 3 horas) o Ertapenem 1g iv c/24h, junto a Amikacina 20mg/kg iv c/24h. En pacientes portadores de sonda vesical o patología valvular cardíaca, añadir también un fármaco que cubra enterococos, por ejemplo, Vancomicina 15-20 mg/kg iv c/8h.

ITU en gestantes.

La ITU es la infección bacteriana más común durante la gestación, y tiene un impacto negativo en la morbilidad materno-fetal. Algunos cambios funcionales y estructurales que ocurren durante la gestación, favorecen la aparición de ITU:

- Cambios estructurales de la vía urinaria, que favorecen el éstasis urinario y la presencia de reflujo vésico-ureteral. Desde la 7ª semana de gestación, los uréteres comienzan a dilatarse debido a la acción hormonal de la progesterona sobre el músculo liso (hidrouréter). A partir de las semanas 22-26 de gestación, el efecto compresivo del útero grávido favorece la hidronefrosis. Además, el aumento de volemia durante el embarazo lleva a una reducción de la concentración urinaria y a un aumento del volumen vesical.
- Cambios en la composición urinaria, que favorecen el crecimiento bacteriano. Son los cambios en el pH urinario, osmolaridad y la glucosuria inducida por la gestación.

La bacteriuria asintomática es muy frecuente (2-15%), siendo un factor de riesgo determinante en la aparición de ITU sintomática (sin tratamiento, un 20-40% progresarán a ITU sintomática). La ITU sintomática aparece en 1-2% de las gestaciones, ya sea en forma de cistitis o de pielonefritis. Otro factor de riesgo importante es el antecedente de ITU previa a la gestación.

Los gérmenes más frecuentemente aislados son similares a los de la población general, predominando E coli (86%), aunque también Estafilococo saprofítico, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Enterococo, Streptococo del grupo B.

Debido al impacto negativo en términos de morbilidad materno-fetal, en la gestación es mandatorio realizar screening con urocultivo y tratamiento de la bacteriuria asintomática [8] [34], así como confirmar la negatividad del urocultivo 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento de cualquier ITU que ocurra durante la gestación.

En las mujeres gestantes se deben prescribir antibióticos con especial precaución, debido a los

posibles efectos indeseables fetales:

- Evitar fluorquinolonas, por elevada tasa de abortos.
- Evitar nitrofurantoína en el primer trimestre, por interferencia por la organogénesis; y entre las semanas 38-42 por anemia hemolítica fetal. Es segura en el 2º trimestre.
- Evitar trimetoprim en el primer trimestre, por ser antagonista de folatos necesarios para el correcto desarrollo del tubo neural.
- Evitar ceftriaxona en los días anteriores al parto, por kernícterus fetal.
- Evitar imipenem-cilastatina, por efectos adversos fetales.
- Son fármacos seguros los betalactámicos (ampicilina, amoxicilina, cefalexina, cefazolina, etc...) y la fosfomicina para bacteriuria asintomática e ITU leves. Para casos graves, con necesidad de antibióticos parenterales también se podrán usar piperacilina/tazobactam y los carbapenemes (excepto imipenem).

Se recomienda una duración del tratamiento corta, de 4-7 días, para bacteriuria asintomática e ITU sintomática leve (cistitis), y ciclo largo de 10-14 días para ITU sintomática más severas (pielonefritis, urosepsis). En caso de infecciones recurrentes en embarazadas en relación a la actividad sexual, también se puede recurrir a una profilaxis postcoital [\[8\]](#) [\[34\]](#).

ITU en ancianos.

En la población geriátrica las ITUs representan un problema clínico relevante [\[35\]](#) [\[36\]](#). Suponen el 25% de las infecciones, un 15% de las hospitalizaciones y un 6% de las muertes atribuidas a infección en este subgrupo de pacientes. La edad avanzada, en sí misma, representa un factor de riesgo de padecer ITU debido a:

- Mayor comorbilidad: diabetes, deterioro cognitivo, atrofia vaginal y disminución de *Lactobacillus* en mujeres postmenopáusicas, etc...
- Mayor tasa de hospitalizaciones, que generalmente conllevan cateterización de vía urinaria
- Alta frecuencia de patología vesical: incontinencia, retención urinaria, hiperplasia prostática, cistocele, residuo postmiccional, divertículos vesicales, etc...

- Senescencia inmunológica
- Institucionalización de población geriátrica.

En pacientes ancianos es frecuente la bacteriuria asintomática (20% en ancianas >80 años, 5-10% en ancianos >80 años), llegando al 15-50% en institucionalizados. El tratamiento de la bacteriuria asintomática en ancianos no ha demostrado beneficios, y paradójicamente puede aumentar el riesgo de ITU sintomática. También aumenta la aparición de resistencias a antibióticos, la aparición de infección por *Clostridium difficile* y de otros efectos adversos farmacológicos.

Los gérmenes causantes de ITU más frecuentemente aislados son las bacterias gram negativas: *E coli* (60%), *Klebsiella oxytoca* (15%), *Proteus mirabilis* (7%). En ancianos son más altas las tasas de resistencia antibiótica y más frecuente la colonización e infección por gérmenes multirresistentes.

La forma de presentación clínica de ITU comunitaria en ancianos independientes, con sus habilidades comunicativas preservadas, suele ser la clásica (disuria, polaquiuria, urgencia miccional, molestias suprapúbicas, nicturia y ocasionalmente hematuria).

Mayor confusión se produce en el diagnóstico de ITU en ancianos institucionalizados o en aquellos con deterioro cognitivo, incapaces de comunicar los síntomas. Para ello se requieren tres condiciones [35]:

- Síntomas localizadores de foco infeccioso urinario, o síntomas inespecíficos de infección en ausencia de otros focos.
- Evidencia de piuria y bacteriuria.
- Ausencia de otro proceso infeccioso o no infeccioso que pueda explicar los síntomas.

Hoy en día se acepta por consenso la actitud de iniciar tratamiento antibiótico empírico en presencia de disuria aguda (como único síntoma), o si aparece fiebre, confusión aguda o tiritona en presencia de, al menos, 1 síntoma urinario nuevo o empeoramiento del síntoma ya existente (urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, hematuria macroscópica, dolor en fosa lumbar, incontinencia urinaria). Si el diagnóstico no está claro, por ejemplo cuando el paciente presenta únicamente síntomas inespecíficos como deterioro mental, decaimiento, disminución de la funcionalidad, confusión, etc... pero sin síntomas localizadores urinarios, se recomienda hidratación abundante y vigilancia evolutiva.

Si el análisis de orina no demuestra piuria o bacteriuria, no se debe comenzar un tratamiento antibiótico (ITU improbable). Cuando la presentación clínica es infección severa, pero el paciente no presenta un claro foco urinario, se recomienda manejar como una sepsis de foco desconocido [35] [36].

Las opciones antibióticas son similares a las descritas para cistitis y PNA en población general [8].

ITU asociada a catéter urinario (CA-UTI).

Un catéter urinario es un dispositivo (de látex, poliuretano o silicona) que se usa para evacuar orina. Pueden ser permanentes o transitorios, y colocarse por vía transuretral, suprapúbica o a través de la pelvis renal (percutáneamente). Aunque en general se utiliza el término catéter urinario para referirse a la sonda vesical de Foley, también son ejemplos de catéteres urinarios la sonda vesical tipo condón, la talla vesical suprapúbica, los catéteres doble jota, la nefrostomía y los catéteres interno-externos, entre otros.

Con la cateterización urinaria se alteran los mecanismos de defensa del huésped, además de proporcionar a los patógenos una vía rápida de acceso al aparato urinario. Ofrecen superficies donde los uropatógenos pueden adherirse fácilmente, y lesionan la mucosa urotelial. Si se mantienen el tiempo suficiente, acaba formándose una capa biofilm con agregados de bacterias y matriz extracelular polimérica, compuesta de biomoléculas como polisacáridos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. El biofilm se comporta como un nicho bacteriano que escapa a las defensas del huésped, además de dificultar la penetración de antibióticos [37].

En Europa, cada año, 4 millones de personas contraen una infección “evitable” como consecuencia de procedimientos o cuidados médicos (Healthcare-Associated Infection, HCAI). En Estados Unidos, The US Center for Disease Control and Prevention estima que 1.7 millones de hospitalizados contraen este tipo de infecciones, falleciendo 1 de cada 17 casos y representando una de las 10 causas más frecuentes de mortalidad en este país. El término HCAI se refiere a infecciones contraídas ≥ 48 h del ingreso hospitalario o en los 30 días posteriores a haber recibido cuidados médicos en otros centros sanitarios (atención ambulatoria, domiciliaria o en centros sanitarios de larga estancia). De cada 100 pacientes hospitalizados, adquirirán HCAI 7 pacientes en países desarrollados y 10 pacientes en países en vías de desarrollo. En las Unidades de Cuidados Intensivos, con pacientes críticos y generalmente inmunocomprometidos, esta cifra puede llegar al 37% [37] [38].

Entre los patógenos que causan HCAI, en más de un 80% de los casos se trata de *S. aureus*, *Enterococcus* spp (*faecalis*, *faecium*), *E. coli*, *Estafilococos coagulasa* negativos, *Cándida* spp (*albicans*, *glabrata*), *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, levaduras NOS, *Bacteroides* spp. Cabe destacar que un 20% de estos patógenos presentan fenotipos de multirresistencia.

Las ITUs son unas de las HCAI más prevalentes (40%), y en 70-80% de los casos se trata de ITUs asociadas a cateterización de la vía urinaria (CA-UTI). Aproximadamente a un 25% de los pacientes que son hospitalizados se les coloca una sonda vesical, en ocasiones injustificadamente, exponiéndolos al riesgo de desarrollar CA-UTI [39].

Las CA-UTI suelen ser polimicrobianas y producidas por bacterias multirresistentes. Los patógenos que se aíslan con mayor frecuencia son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Providentia rettgeri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

El factor de riesgo más importante de desarrollo de CA-UTI es el tiempo en que el catéter urinario permanezca en el paciente, por esto deben mantenerse el mínimo tiempo posible. El 100% de los pacientes sondados presentará colonización a los 30 días, por lo que no se debe realizar urocultivo de rutina, ni un urocultivo positivo implica CA-UTI, sino bacteriuria asintomática que no debe ser tratada. De la misma manera, una orina turbia, maloliente o piúrica en un paciente sondado no debe interpretarse como CA-UTI [8].

Únicamente está indicado el tratamiento antibiótico de las CA-UTI sintomáticas. Los síntomas clásicos de ITU (cistitis o PNA) están presentes en <10% de los pacientes con CA-UTI. Se suelen manifestar clínicamente como fiebre, tiritona, malestar general, letargia o cambio en el estado mental sin otra causa aparente, dolor en flanco o fosa lumbar, hematuria macroscópica o discomfort pélvico. Si se sospecha CA-UTI por estos síntomas, se debe realizar UC, que será diagnóstico (criterio microbiológico) si se aíslan = 10³ UFC/mL de una o más especies bacterianas en una muestra de orina obtenida a través de la sonda, o en orina evacuada cuando se ha retirado la sonda hace menos de 48h. En pacientes con sondaje vesical permanente y sospecha de CA-UTI, el UC se recogerá tras el recambio de la sonda (a través de la “nueva” sonda).

Para la elección del tratamiento antibiótico inicial, se deben seguir las directrices dadas para las ITU

complicadas (ITU-c), y posteriormente redirigir el tratamiento por antibiograma [8] [37] [38] [39]. Antes de comenzar el tratamiento antibiótico se recomienda recambiar o retirar el catéter urinario. También se debe evitar aplicar antisépticos o antimicrobianos tópicos al catéter, uretra o meato. La duración del tratamiento no debe ser inferior a 7 días, pudiendo prolongarse a 14 días en aquellos pacientes con respuesta más lenta. Al finalizar el tratamiento antibiótico, no es necesario realizar UC si la evolución clínica ha sido favorable.

En pacientes con indicación de sondaje vesical permanente, no está indicado realizar UC en los recambios de la sonda ni se debe realizar profilaxis antibiótica.

Actualmente, gracias al mejor conocimiento de la formación y estructura de los biofilms, se están desarrollando y aplicando al diseño de los catéteres distintas estrategias antimicrobianas con el fin de evitar o minimizar el riesgo de CA-UTI. Estas estrategias se basan en cinco mecanismos: bactericida, muerte por contacto, anti-incrustantes, rotura de biofilm e interferencia bacteriana. La eficacia clínica de estos catéteres de sofisticado diseño antibacteriano está aún por determinar [37] [40].

TABLAS

Germen	ITU no complicada	ITU complicada
E coli	75%	65%
Klebsiella pneumoniae	6%	8%
Estafilococo saprofítico	6%	-
Enterococo spp	5%	11%
Streptococo grupo B	3%	2%
Proteus mirabilis	2%	2%
Pseudomona aeruginosa	1%	2%
Estafilococo aureus	1%	3%
Cándida spp	1%	7%

Tabla 1. Etiología de las ITUs.

- Abundante ingesta de agua.
- No retrasar la evacuación de la vejiga.
- Evitar el estreñimiento.
- Limpieza genital desde delante hacia atrás después de orinar o defecar.
- Higiene genital pre y postcoital (vaciar la vejiga tras el coito).
- Evitar el uso diario de desodorantes íntimos, duchas vaginales, u otros irritantes (óvulos, espermicidas, diafragmas, etc...).
- Priorizar la ducha frente al baño, evitando sales espumosas, aceites de baño, perfumes u otros irritantes químicos en el agua.
- Usar preferiblemente ropa interior de algodón.
- Evitar la ropa interior o bañador húmedo durante tiempo prolongado.
- Disminuir o evitar consumir sustancias conocidas irritantes vesicales (café, té, alcohol).
- Utilizar probióticos orales con alto contenido en Lactobacilos.

Tabla 3. Medidas generales preventivas y cambios de hábitos.

1. Medidas generales preventivas y cambios de hábito (resumidos en la Tabla 3)
2. Profilaxis no antibiótica.
Óvulos estrogénicos vaginales (mujeres postmenopáusicas).
Profilaxis inmunoactiva: vacunas de OM-89 o vacuna individualizada.
Probióticos (Lactobacillus vía oral o vía vaginal).
Extracto de arándanos, D-manosa.
Instilaciones vesicales (ácido hialurónico, condroitin-sulfato).
3. Profilaxis antibiótica.
Postcoital (únicamente tras la actividad sexual).
Continuada con ATB a bajas dosis (durante 3-6 meses)
ATB: Fosfomicina trometamol 3g postcoital, o 3g c/10 días
ATB: Nitrofurantoína 50 - 100 mg postcoital, o a diario.
ATB: en gestantes usar cefalosporinas (cefalexina 125 mg o 250mg, cefaclor 250mg)

Tabla 4. Opciones preventivas en las ITUs recurrentes.

Mujeres sanas no gestantes, tracto urinario normal. Incidenia anual 10.5-25 millones casos; suponen 10% de las bacteriemias. Hospitalización < 20%. FR: actividad sexual, espermicidas, nueva pareja sexual, antecedentes familiares, ITU infancia. < 3% bacteriuria asintomática o cistitis progresan a PNA. Diagnóstico clínico: síntomas sistémicos de infección (fiebre, malestar, vómitos, dolor fosa renal) con síntomas de vía urinaria baja en 80%. E coli (> 90%), E saprofiticus, K pneumoniae, Enterococo, Estreptococo, P mirabilis UC siempre, también HC. Ecografía renal y vías urinarias (descartar factores de ITU-complicada). TAC si fiebre persistente > 48-72h tras ATB. UC positivo si crecimiento de $\geq 10^3$ UFC/mL (hombres); $\geq 10^2$ UFC/mL (mujeres). Tratamiento empírico: hidratación, sintomático y antibióticos (7-10 días).
1. Si el paciente tolera la vía oral, clínica leve: 1ª opción: • Cefixima 400 mg vo c/24h x 7-10 días. • Cefditoreno pivoxilo 400 mg vo c/24h x 7-10 días. • Cefpodoxima proxetilo 200 mg vo c/12h x 7-10 días. • Ceftibuteno 400mg vo c/24h x 10 días. • Ciprofloxacino 500-750 mg vo c/12h x 7 días (si resistencia local <10%) • Levofloxacino 750 mg vo c/24h x 5 días (si resistencia local <10%) Como alternativa, en pacientes alérgicos, se podría emplear cotrimoxazol 800/160mg vo c/12h x14 días; o un betalactámico hasta obtener el resultado del urocultivo.
2. Si el paciente no tolera vía oral, clínica moderada o severa: 1ª Opción: • Ceftriaxona 2g iv c/24h. • Cefotaxima 2g iv c/8h • Ciprofloxacino 400 mg iv c/12h (si resistencia local <10%) • Levofloxacino 750 mg iv c/24h (si resistencia local <10%) 2ª Opción: • Cefepime 2g iv c/12h • Piperacilina/tazobactam 4.5g iv c/8h • Ceftazidima/avibactam 2.5g iv c/8h. • Gentamicina 5mg/kg iv c/24h • Amikacina 15 mg/kg iv c/24h Como alternativa, en pacientes con riesgo/infección previa por bacteria multiresistente o urocultivo precoz (+) a una de estas bacterias: carbapenems • Imipenem/cilastatina 0.5g iv c/8h • Meropenem 1g iv c/8h No es preciso realizar UC al finalizar ATB si la evolución ha sido favorable. Evitar fosfomicina, nitrofurantoina, pivmecillinam. Consultar tasa de resistencias locales y seguir recomendaciones de los PROA Para usar cualquier antibiótico como tratamiento empírico de las ITUs, se acepta que la resistencia local al mismo debe ser: - En ITU de vía urinaria baja: < 20 % - En ITU de vía urinaria alta: < 10 % Informar sobre medidas generales preventivas y cambios de hábitos. Vigilar posible aparición de complicaciones en la evolución: PNA bacteriana focal, absceso renal o perinéfrico, necrosis papilar, etc...

Tabla 5. Resumen Pielonefritis Aguda no complicada.

- Hombres
- Mujeres gestantes.
- Niños y ancianos.
- Diabetes.
- Inmunosupresión.
- Infecciones relacionadas con el cuidado o atención sanitaria (<i>healthcare associated</i>), en pacientes hospitalizados o no.
- Obstrucción urinaria.
- Cuerpo extraño en la vía urinaria, incluidos los catéteres urinarios.
- Vaciado vesical incompleto (residuo postmiccional, vejiga neurógena)
- Reflujo vesicoureteral.
- Instrumentación o manipulación reciente de la vía urinaria.

Tabla 6. Factores predisponentes de ITU-complicada.

Existe un factor predisponente (Tabla 6).
Pueden ser cistitis o PNA (más frecuente). Mayor gravedad que ITU no complicada.
Diagnóstico clínico y microbiológico (UC siempre). Ecografía y/o TAC.
E coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomona, Serratia, Enterococos. En hospital: multirresistentes.
Riesgo de patógeno multirresistente en hospitalizados, manipulación reciente de la vía urinaria, sonda vesical permanente, antecedente de infección o colonización por bacteria multirresistente, tratamiento ATB últimos 3m.
Tratamiento empírico: hidratación, sintomático y ATB empírico parenteral. 7-14 días. Corregir factor predisponente cuando sea posible.
1. Paciente SIN riesgo de infección por bacterias multirresistentes:
o Cefalosporina de tercera generación (ie, ceftriaxona 2g iv c/24h) Ciclosporina de 2ª generación o amoxicilina, en combinación con aminoglucósidos (ie, ceftiofina 2g iv c/8h + amikacina 20 mg/kg iv c/24h)
2. Paciente CON riesgo de infección por bacterias multirresistentes:
o Meropenem 1g iv c/8h o Ertapenem 1g iv c/8h o Piperacilina/tazobactam 4g/0.5g iv c/6-8h
3. Paciente grave, sepsis grave, shock séptico:
Meropenem 1g iv c/8h (1ª infusión en 30 minutos y las siguientes extendidas en 3 horas) o Ertapenem 1g iv c/24h, junto a Amikacina 20mg/kg iv c/24h. En pacientes portadores de sonda vesical o patología valvular cardíaca, añadir también (enterococos): Vancomicina 15-20 mg/kg iv c/8h.
Evitar: amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol y fluorquinolonas
Para usar cualquier antibiótico como tratamiento empírico de las ITUs, se acepta que la resistencia local al mismo debe ser:
- En ITU de vía urinaria baja: < 20 %
- En ITU de vía urinaria alta: < 10 %
Consultar tasa de resistencias locales y seguir recomendaciones de los PROA

Tabla 7. Resumen de ITU-complicada.

Mujeres sanas no gestantes, tracto urinario normal.
50-60% de las mujeres a lo largo de su vida, 1 de cada 3 antes de los 24 años.
FR: actividad sexual, espermicidas, nueva pareja sexual, antecedentes familiares, ITU infancia.
Diagnóstico clínico: disuria, polaquiuria, urgencia miccional
E coli (75%), E saprofiticus (6%), K pneumoniae (6%), Enterococo (5%), Estreptococo (3%), P mirabilis (2%)
UC si síntomas atípicos, sospecha pielonefritis, mala respuesta al tratamiento.
UC positivo si crecimiento de $\geq 10^3$ UFC/mL uropatógeno
Tratamiento empírico
1ª opción: Fosfomicina trometamol 3g, dosis única.
Nitrofurantoína 100 mg c/12h x 5 días.
Pivmecillinam (autorizado pero no comercializado en España) 200mg c/8h x 3-5 días.
2ª opción: Cotrimoxazol 160/800 mg c/12h x 3 días.
Trimetoprim 200 mg c/12h x 5 días.
Evitar fluorquinolonas, aminopenicilinas, cefalosporinas
Informar sobre medidas generales preventivas y cambios de hábitos.
Cistitis en hombres: cotrimoxazol 160/800mg c/12h x 7 días. Alternativa: quinolonas.

Tabla 2. Resumen de cistitis no complicada

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. J Clin Microbiol. 2014 Mar;52(3):871-6. doi:

10.1128/JCM.02876-13. Epub 2013 Dec 26. [PubMed]

2. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001. Epub 2016 Nov 14. [PubMed]

3. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228. [PubMed]

4. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019 May 2;11:1756287219832172. doi: 10.1177/1756287219832172. eCollection 2019 Jan-Dec.

5. J. Blanquer J, Sole´-Violán J, Carvajal J, Lucena F. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. *Med Intensiva*. 2010;34(6):388-396

6. Molero JM, Gómez M. Tratamiento antibiótico empírico de las principales infecciones comunitarias atendidas por el médico de familia. *AMF* 2017;13(7):383-393

7. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.

8. G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2018.

<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> [PubMed]

9. Nicolle, L. (2016). The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathogens*, 5(2), 38. doi:10.3390/pathogens5020038

10. Cai T, Bartoletti R. Asymptomatic bacteriuria in recurrent UTI - to treat or not to treat. *GMS Infect Dis*. 2017 Dec 28;5:Doc09. doi: 10.3205/id000035. eCollection 2017. [PubMed]

11. Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, Pickard R, Seisen T, Lam TB, Yuan CY, Bruyere F, Wagenlehner F, Bartoletti R, Geerlings SE, Pilatz A, Pradere B, Hofmann F, Bonkat G, Wullt B. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017 Dec;72(6):865-868. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.014. Epub 2017 Jul 25. [PubMed]

12. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):1611-1615. doi: 10.1093/cid/ciz021. [PubMed]

13. Prieto L, Esteban M, Salinas J, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Cozar JM; Grupo de trabajo para las recomendaciones en el diagnóstico y manejo de las infecciones del tracto urinario recurrentes no complicadas. Realizado bajo los auspicios de la Asociación Española de Urología 2013. Consensus document of the Spanish Urological Association on the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Actas Urol Esp*. 2015 Jul-Aug;39(6):339-48. doi: 10.1016/j.acuro.2014.10.003. Epub 2014 Nov 14. English, Spanish. [PubMed]

14. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney MV, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):960-5. doi: 10.1093/cid/ciw396. Epub 2016 Jun 16. [PubMed]

15. Santoni N, Ng A, Skews R, Aboumarzouk OM. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: What Is the Evidence for Investigating with Flexible Cystoscopy, Imaging and Urodynamics? *Urol Int*. 2018;101(4):373-381. doi: 10.1159/000490918. Epub 2018 Jul 17. [PubMed]
16. Ortega Martell JA, Naber KG, Milhem Haddad J, Tirán Saucedo J, Domínguez Burgos JA. Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America. *Ther Adv Urol*. 2019 May 2;11:1756287218824089. doi: 10.1177/1756287218824089. eCollection 2019 Jan-Dec.
17. Akgül T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018 Sep;44(5):377-383. doi: 10.5152/tud.2018.48742. Epub 2018 Sep 1. [PubMed]
18. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol*. 2019 Apr;108:56-67. doi: 10.1016/j.molimm.2019.02.007. Epub 2019 Feb 18. [PubMed]
19. Jepson RG, Williams G and Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: Cd001321 [PubMed]
20. Johnson JR, Russo T1. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):48-59. PMID: 29298155 DOI: 10.1056/nejmcp1702758
21. Guella A, Khan A, Jarrah D. Acute Focal Bacterial Nephritis: Two Cases and Review of the Literature. *Can J Kidney Health Dis*. 2019 Oct 25;6:2054358119884310. doi: 10.1177/2054358119884310. eCollection 2019. [PubMed]
22. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2019 Oct 24;1-17. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052. [Epub ahead of print] [PubMed]
23. Pitiriga V, Vrioni G, Saroglou G, Tsakris A. The Impact of Antibiotic Stewardship Programs in Combating Quinolone Resistance: A Systematic Review and Recommendations for More Efficient Interventions. *Adv Ther*. 2017 Apr;34(4):854-865. doi: 10.1007/s12325-017-0514-y. Epub 2017 Mar 16. [PubMed]
24. Craig WD, Wagner BJ, Travis MD. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiographics*. 2008 Jan-Feb;28(1):255-77; quiz 327-8. doi: 10.1148/rg.281075171.
25. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol Spectr*. 2015 Oct;3(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0003-2012.
26. Jung DC, Kim SH, Jung SI, Hwang SI, Kim SH. Renal papillary necrosis: review and comparison of findings at multi-detector row CT and intravenous urography. *Radiographics*. 2006 Nov-Dec;26(6):1827-36. [PubMed]
27. Jain A, Manikandan R, Dorairajan LN, Sreenivasan SK, Bokka S. Emphysematous pyelonephritis: Does a standard management algorithm and a prognostic scoring model optimize patient outcomes? *Urol Ann*. 2019 Oct-Dec;11(4):414-420. doi: 10.4103/UA.UA_17_19.
28. Hung CM, Tsai IT, Yang PJ. Emphysematous pyelonephritis. *CJEM*. 2017 Jan;19(1):63-64. doi: 10.1017/cem.2016.17. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26988263 DOI: 10.1017/cem.2016.17 [PubMed]
29. Hirose Y, Kaida H. Emphysematous Pyelonephritis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1671. PMID: 27783923 DOI: 10.1056/NEJMicm1501812
30. Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol*. 2019 Sep 16. pii: S1477-5131(19)30296-7. doi:

10.1016/j.jpuro.2019.09.010. [Epub ahead of print] [Pubmed]

31. Kuo CC, Wu CF, Huang CC, Lee YJ, Lin WC, Tsai CW, Wu VC, Chen YM, Wu MS, Chu TS, Wu KD. Xanthogranulomatous pyelonephritis: critical analysis of 30 patients. *Int Urol Nephrol*. 2011 Mar;43(1):15-22. doi: 10.1007/s11255-010-9778-8. Epub 2010 Jun 11. [Pubmed]

32. Marinacci LX, Rosales I. Xanthogranulomatous Pyelonephritis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):940. doi: 10.1056/NEJMicm1710400.

33. Ghos HM, Williams M, Perepletchikov A, James N, Babeir AA. An unusual presentation of xanthogranulomatous pyelonephritis: psoas abscess with reno-colic fistula. *Oxf Med Case Reports*. 2016 Jul 27;2016(7):150-3. doi: 10.1093/omcr/omw063. eCollection 2016 Jul. [Pubmed]

34. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*. 2018 May;38(4):448-453. doi: 10.1080/01443615.2017.1370579. Epub 2018 Feb 6. [Pubmed]

35. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Dec;31(4):673-688. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.002. [Pubmed]

36. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med*. 2016 Aug;32(3):523-38. doi: 10.1016/j.cger.2016.03.002. Epub 2016 Apr 18. [Pubmed]

37. Zhu Z, Wang Z, Li S, Yuan X. Antimicrobial strategies for urinary catheters. *J Biomed Mater Res A*. 2019 Feb;107(2):445-467. doi: 10.1002/jbm.a.36561. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30468560 [Pubmed]

38. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018 Nov 15;11:2321-2333. doi: 10.2147/IDR.S177247. eCollection 2018. PMID: 30532565 [Pubmed]

39. Clarke K, Hall CL, Wiley Z, Tejedor SC, Kim JS, Reif L, Witt L, Jacob JT. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adults: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J Hosp Med*. 2019 Sep 18;14:E1-E5. doi: 10.12788/jhm.3292. [Epub ahead of print] PMID: 31532742

40. Al-Qahtani M, Safan A, Jassim G, Abadla S. Efficacy of anti-microbial catheters in preventing catheter associated urinary tract infections in hospitalized patients: A review on recent updates. *J Infect Public Health*. 2019 Nov - Dec;12(6):760-766. doi: 10.1016/j.jiph.2019.09.009. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31628048 [Pubmed]
