

Guía de práctica clínica para la infección de vías urinarias complicada

Jorge Alberto Cortés^{1,2,3*}, Nairo Cano Arenas^{1,4}, José Danilo Camero Blanco^{1,5}, Martha Carolina Valderrama-Rios^{1,6}, Cándida Diaz Brochero^{1,7}, Wilfredo Donoso Donoso^{8,9}, Andrés Felipe Puentes Bernal^{8,10}, German Esparza¹¹, Sonia Isabel Cuervo-Maldonado^{1,12}, Patricia Reyes Pabón¹³, Catalina Torres-Espinosa^{1,14}, Walter Gabriel Chaves¹⁵, Sugeich Del Mar Meléndez Rhenals^{1,16}, Kateir Mariel Contreras^{1,17}, Fredy Orlando Guevara¹⁸, Juan Sebastián Bravo-Ojeda^{1,2,19}, Felipe García López²⁰

Resumen

La infección de vías urinarias complicada es la infección que ocurre en alguna de las estructuras del tracto urinario, en pacientes con comorbilidad, o con anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario. La infección de vías urinarias complicada tiene un alto impacto en morbilidad, mortalidad y en la problemática actual de resistencia a los antimicrobianos, por lo que resulta de importancia generar directrices que permitan orientar el adecuado diagnóstico y tratamiento en este grupo de pacientes, con el objetivo de obtener mejores desenlaces clínicos y propender por un uso racional de antibióticos. La presente guía contiene recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con infección de vías urinarias complicada, basadas en la evidencia, realizadas mediante el proceso de adaptación de guías de práctica clínica para el contexto colombiano.

Palabras Clave: Guías de Práctica Clínica como Asunto; Infecciones urinarias; Pielonefritis; Antibacterianos; Antiinfecciosos Urinarios; Colombia.

Clinical Practice Guideline for complicated urinary tract infection

Abstract

Complicated urinary tract infection is the infection that occurs in any of the structures of the urinary tract, in patients with comorbidity, or those with structural or functional abnormalities of the urinary tract. Complicated urinary tract infection has a high impact on morbidity, mortality, and the current problem of antimicrobial resistance, and it is important to generate guidelines to guide the adequate diagnosis and treatment in this group of patients, with the aim of obtaining better clinical outcomes and promoting antimicrobial stewardship. This guide contains evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with complicated urinary tract infection, made through the process of adapting clinical practice guidelines for the Colombian context.

Key words: Clinical guidelines as Topic; Urinary tract infections; Pyelonephritis; Anti-Bacterial Agents; Anti-Infective Agents, Urinary; Colombia

- 1 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- 2 Unidad de Infectología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- 3 <https://orcid.org/0000-0002-0882-9652>
- 4 <https://orcid.org/0000-0001-8466-6499>
- 5 <https://orcid.org/0000-0003-4971-9692>
- 6 <https://orcid.org/0000-0003-4971-9692>
- 7 <https://orcid.org/0000-0002-2176-7388>
- 8 Servicio de Urología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- 9 Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-0864-421X>
- 10 Director Sección de Guías Clínicas - Sociedad Colombiana de Urología. <https://orcid.org/0000-0003-2109-6665>
- 11 PROASECAL SAS - Programa de Aseguramiento de la Calidad en el Laboratorio, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8395-6803>
- 12 <https://orcid.org/0000-0001-5676-880X>
- 13 Departamento de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universitaria Colombia y Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6628-8815>
- 14 Unidad de Geriatria, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-8462-9129>

- 15 Asociación Colombiana de Medicina Interna. <https://orcid.org/0000-0002-3446-9048>
 - 16 <https://orcid.org/0000-0002-4593-3125>
 - 17 Unidad de Nefrología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8892-9652>
 - 18 Departamento de Vigilancia y Control en Enfermedades Infecciosas, Clínica Colsanitas, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6256-4130>
 - 19 Departamento de Vigilancia y Control en Enfermedades Infecciosas, Clínica Colsanitas, Clínica Infantil Santa María del Lago, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8767-7609>
 - 20 Auditoría Médica, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-2623-1689>
- * Autor para correspondencia:
Correo electrónico: jacortesl@unal.edu.co

Recibido: 02/06/2022; Aceptado: 20/10/2022

Cómo citar este artículo: J.A. Cortés, *et al.* Guía de práctica clínica para la infección de vías urinarias complicada. *Infectio* 2023; 27(1): 52-68

Introducción

La infección de vías urinarias (IVU) es la infección que ocurre en alguna de las estructuras del tracto urinario, incluyendo uretra (uretritis), vejiga (cistitis), uréteres (ureteritis) y riñones (pielonefritis); se define la IVU complicada como la infección que ocurre en pacientes con comorbilidades o con anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario que pueden condicionar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, un curso clínico grave, fracaso terapéutico o recurrencia de la infección, la cual incluye un amplio grupo de pacientes y patologías (ej. mujeres posmenopáusicas, hombres adultos, pacientes con patología urológica, usuarios de catéter urinario, adultos mayores, pacientes con diagnóstico de diabetes, entre otros)¹⁻⁴. Teniendo en cuenta la amplia gama de pacientes incluidos en la definición de IVU complicada, la información disponible sobre su incidencia puede variar según la comorbilidad o grupo poblacional en el que se realice la estimación, derivándose de estudios realizados en pacientes hospitalizados en la mayoría de oportunidades, los cuales han permitido documentar tasas significativas de ingreso hospitalario, morbilidad, mortalidad e incremento en costos asociadas a la IVU complicada⁴⁻⁷.

Adicional a este impacto en morbilidad y mortalidad, dado el uso de agentes antimicrobianos como parte del tratamiento de la IVU complicada, su adecuado diagnóstico y tratamiento tiene un impacto en el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos, situación considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el 2014 como un problema de salud pública, incluyendo en el listado de patógenos multirresistentes prioritarios especies como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido y/o con resistencia a carbapenémicos, los cuales son algunos de los principales agentes etiológicos de la IVU complicada^{8,9}.

Por lo anterior resulta de importancia generar directrices que permitan orientar el tratamiento de este grupo de pacientes, con el objetivo de obtener mejores desenlaces clínicos y propender por un uso racional de antibióticos

Alcance de la guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica (GPC) está dirigida al personal de la salud involucrado en la atención de pacientes adultos mayores de 18 años, con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de infección de vías urinarias complicada, y a los tomadores de decisiones o entes involucrados en la generación de políticas en salud. Esta GPC incluye los temas de diagnóstico y tratamiento para la infección de vías urinarias complicada en el contexto colombiano. Se excluyen en estas recomendaciones las pacientes con infección urinaria en el contexto de la gestación.

Objetivo de la guía de práctica clínica

Desarrollar de manera sistemática recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de infección de vías urinarias complicada, con el fin de optimizar la calidad de la atención para obtener mejores desenlaces clínicos, y promover el uso adecuado y seguro de los antimicrobianos.

Pacientes considerados en la guía de práctica clínica

Las recomendaciones contenidas en esta GPC van dirigidas a los siguientes grupos de pacientes: Pacientes adultos (> 18 años), pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de infección de vías urinarias complicada: (1) Mujeres posmenopáusicas, (2) Hombres adultos, (3) Adultos mayores, (4) Pacientes con anormalidad urológica, (5) Pacientes portadores de catéter urinario, (6) Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus o enfermedad renal crónica.

Pacientes no considerados en la guía de práctica clínica

Las recomendaciones contenidas en esta GPC no se dirigen a los siguientes grupos poblacionales: Población pediátrica (< 18 años), mujeres en gestación, pacientes con trasplante renal, pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de infección de vías urinarias asociada a la atención en salud.

Usuarios a quienes se dirige la guía de práctica clínica

Las recomendaciones incluidas en la presente guía van dirigidas a los profesionales de la salud vinculados en el proceso de atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de infección de vías urinarias complicada en los diferentes niveles de atención del Sistema General de Seguridad Social en Salud (I, II, III y IV) entre los que se encuentran médicos generales, especialistas con formación en medicina de urgencias, medicina familiar, medicina interna, geriatría, urología, nefrología, infectología, enfermeras profesionales, personal de laboratorio clínico, químicos farmacéuticos y demás personal involucrado en el proceso de diagnóstico y de tratamiento de pacientes con infección de vías urinarias complicada.

Metodología

Para el desarrollo de la presente guía se siguieron los lineamientos presentados en la Guía Metodológica Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia del ministerio de salud y protección social de Colombia (10), como se describe a continuación:

Conformación del grupo desarrollador de la guía

El grupo desarrollador (GDG) se conformó por cinco miembros entre expertos temáticos y metodológicos: un especialista con formación en enfermedades infecciosas de adultos (JAC), dos especialistas con formación en medicina inter-

na (NCA, JDCB), un especialista con formación en urología (WDD), dos epidemiólogos clínicos con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de la literatura, síntesis y calificación de la evidencia y procesos participativos (JAC, MCV). Cada uno de los miembros del GDG previo al inicio de actividades, realizó la declaración de conflictos de interés mediante el diligenciamiento del formulario diseñado para tal fin. En los casos en que se declaró algún conflicto, se realizó el respectivo análisis a fin de definir su implicación en la participación.

Búsqueda de guías de práctica clínica

A continuación, se realizó la búsqueda sistemática de GPC orientada a identificar guías relacionadas con el alcance de la presente guía, publicadas entre el 2016 y el 2021, sin restricción por idioma.

La búsqueda se realizó en los sitios web de los siguientes organismos compiladores y desarrolladores de GPC: Guidelines International Network, Agency for Healthcare Research and Quality/ National Guidelines Clearinghouse, CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines, Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud, National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group y American College of Physicians (ACP).

También se realizó la búsqueda en las bases de datos Medline, Embase y Lilacs mediante estrategias de búsqueda adaptadas para cada motor de búsqueda utilizando operadores booleanos, de truncamiento y de proximidad, términos en texto libre y vocabulario controlado, empleando términos clave como "urinary tract infections", "postmenopause", "ureteral obstruction" y "urinary catheters".

Tamización, evaluación de calidad y selección de las guías de práctica clínica a utilizar

Una vez obtenidos los resultados de la búsqueda, se realizó la tamización primaria de referencias por título y resumen, seleccionando aquellas correspondientes a GPC o recomendaciones basadas en la evidencia, que abordaran al menos uno de los aspectos definidos en el alcance de la presente guía. Posteriormente dos revisores de forma independiente realizaron la tamización secundaria en texto completo de las referencias seleccionadas en el paso anterior, resolviendo los desacuerdos por consenso, o con la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores. No se restringió la búsqueda por idioma, sin embargo, en la selección en texto completo se excluyeron las publicaciones en idiomas alemán, japonés o coreano.

Las GPC seleccionadas luego de la tamización descrita se presentaron al grupo desarrollador con el fin de realizar la evaluación de calidad con la herramienta AGREE II (11). Cada una de las guías se evaluó por dos revisores de forma inde-

pendiente, siempre con la participación de un experto clínico y un experto metodológico, en los casos en los que se identificaron dudas en relación con la información disponible para la evaluación de la GPC, se realizó por correo electrónico la solicitud de información complementaria a los grupos desarrolladores. Como resultado del proceso de evaluación de calidad, se seleccionaron las GPC con un puntaje $\geq 60\%$ en los dominios de rigor metodológico y de independencia editorial. Finalmente, acorde a las recomendaciones de la Guía Metodológica Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia del ministerio de salud y protección social de Colombia¹⁰, con el objetivo de seleccionar las GPC a utilizar en el proceso de adaptación, el GDG analizó las guías seleccionadas teniendo en cuenta: los temas abordados en la guía, el uso de la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), el año de publicación y la fecha de la última búsqueda.

Con la metodología descrita se seleccionaron tres guías de práctica clínica para el proceso de adaptación: las guías del Instituto Nacional de Salud y *Excelencia Clínica* del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés), publicadas en el año 2018: Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing¹², Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing¹³ y Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing¹⁴.

Adaptación de las recomendaciones

El grupo desarrollador realizó el proceso de adaptación a través de la metodología GRADE, y los marcos GRADE de la evidencia a la recomendación (EtD, por sus siglas en inglés)^{15,16} con base en la información proporcionada por las GPC seleccionadas, incluyendo los perfiles de evidencia GRADE con la evaluación de la certeza de la evidencia realizada mediante el análisis de cada uno de los dominios: número y diseño de los estudios, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones; y teniendo en cuenta las consideraciones específicas del contexto colombiano, los beneficios y daños de las diferentes opciones, el uso de recursos, el impacto en equidad y la factibilidad de implementación.

Consenso de expertos

Finalmente, las recomendaciones adaptadas se llevaron a un consenso de expertos en el cual participaron representantes de diferentes disciplinas del área de la salud incluyendo cinco especialistas con formación en enfermedades infecciosas, dos especialistas con formación en urología, un especialista con formación en geriatría, un especialista con formación en nefrología, cinco especialistas con formación en medicina interna, y profesionales de las áreas de microbiología clínica, y auditoría entre otros. Algunos de los participantes del consenso como representantes de sociedades científicas colombianas como la Asociación Colombiana de Infectología [ACIN], la Sociedad Colombiana de Urología [SCU], y la Asociación Colombiana de Medicina Interna [ACMI], incluyendo de esta manera la perspectiva de diferentes partes interesadas.

En el consenso teniendo en cuenta la información y evidencia proporcionada por las dos GPC seleccionadas y las consideraciones específicas del contexto colombiano aportadas por los asistentes, mediante un proceso participativo con metodología Delphi en tiempo real, se formularon las recomendaciones, la graduación de las mismas de acuerdo a la metodología GRADE (17) y se generaron puntos de buena práctica, orientados a brindar una mejor atención de los pacientes.

La votación durante el consenso fue de forma anónima, por medio electrónico. Se definió acuerdo como una votación mayor al 50 %, en los casos en los cuales no hubo acuerdo en la primera ronda, se realizó una sesión de discusión y una nueva ronda de votación, con un número máximo de rondas permitidas de tres.

Niveles de certeza en la evidencia

- **Alta:** El grupo está muy seguro de que el verdadero efecto se acerca a la estimación del efecto.
- **Moderada:** El grupo tiene una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
- **Baja:** La confianza del grupo en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
- **Muy baja:** El grupo tiene muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Implicaciones de la fuerza de la recomendación

Las implicaciones de una recomendación fuerte son:

- **Para los pacientes:** la mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría; los pacientes solicitarían una discusión si no se ofrece la intervención.
- **Para los médicos:** la mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado.
- **Para los responsables de la formulación de políticas:** la recomendación se puede adoptar como política en la mayoría de las situaciones.

Las implicaciones de una recomendación (sugerencia) débil (condicional) son:

- **Para los pacientes:** la mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado, pero muchas no.
- **Para los médicos:** debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias.
- **Para los formuladores de políticas:** la formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchas partes interesadas.

Preguntas abordadas en la guía

1. ¿Cuáles son las estrategias diagnósticas más adecuadas para la IVU complicada en pacientes adultos?
2. ¿Cuál es el tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado en pacientes adultos con IVU complicada?
3. ¿Cuál es la vía de administración del tratamiento antimicrobiano más adecuada en pacientes adultos con IVU complicada?
4. ¿Cuál es la duración del tratamiento antimicrobiano más adecuada en pacientes adultos con IVU complicada?
5. ¿Cuál es el manejo del catéter urinario más adecuado en pacientes adultos portadores de catéter urinario con IVU complicada?

Recomendaciones y revisión de la evidencia

Pregunta Nº 1: ¿Cuáles son las estrategias diagnósticas más adecuadas para la IVU complicada en pacientes adultos?

Puntos de buena práctica:

- Considerar la sospecha clínica de IVU en pacientes que presenten dos o más síntomas urinarios bajos (disuria, polaquiuria, urgencia, dolor suprapúbico, hematuria).
- Considerar la sospecha clínica de IVU en pacientes con fiebre y dolor en flanco, incluso en ausencia de síntomas urinarios bajos.
- En pacientes adultos mayores:
 - Con patología neurocognitiva, trastorno de la comunicación, o que no presenten síntomas típicos de IVU, considerar la IVU como un diagnóstico de exclusión.
 - Considerar el diagnóstico de IVU aun en ausencia de fiebre.
 - Realizar la sospecha clínica de IVU teniendo en cuenta las manifestaciones atípicas de infección como la presencia de delirium, caída centinela, alteraciones en el patrón de incontinencia, y/o síntomas gastrointestinales.
- Utilizar los parámetros de la tira reactiva y el Gram de orina sin centrifugar como herramientas para realizar el diagnóstico de IVU.
- No usar la apariencia de la orina, ni el hallazgo de piuria, como herramientas únicas para realizar el diagnóstico de IVU, especialmente en pacientes portadores de catéter urinario.
- En pacientes portadores de catéter urinario tomar la muestra de orina con las medidas de asepsia y antisepsia apropiadas o a partir del reservorio destinado para tal efecto.
- Tomar urocultivo con antibiograma previo al inicio del tratamiento antimicrobiano.
- No tomar urocultivo en pacientes con catéter urinario sin sospecha clínica de IVU.
- Considerar la toma de imágenes diagnósticas del tracto urinario (ultrasonografía renal y de vías urinarias, uroTAC, o urografía por TAC) para identificar trastornos urológicos que requieran manejo complementario.
- Considerar la toma de hemocultivos en pacientes con sepsis y sospecha clínica de IVU.

Justificación de la recomendación:

A pesar de que las guías seleccionadas no abordaron los aspectos sobre el diagnóstico de la IVU complicada, el consenso consideró pertinente establecer algunos puntos de buena práctica para el proceso diagnóstico.

El diagnóstico de cistitis se basa principalmente en la presencia de al menos dos síntomas urinarios bajos (como disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical, hematuria, entre otros). En hombres con estos síntomas se debe considerar el diagnóstico diferencial de prostatitis¹⁸. La presencia de fiebre y dolor en el flanco son sugestivos de pielonefritis, incluso en ausencia de síntomas urinarios bajos² (Figura 1).

En pacientes con disfunción vesical, portadores de catéteres, o adultos mayores que presentan fragilidad, deterioro cognitivo o alta carga de comorbilidad, es necesario tomar en consideración otros hallazgos clínicos al momento de considerar la sospecha clínica de IVU complicada, ya que pueden no manifestar síntomas típicos o localizadores¹⁹.

En adultos mayores que pueden no manifestar fiebre, se debe tener en cuenta la elevación de la temperatura con respecto a la basal²⁰. Entre los síntomas atípicos descritos en estos pacientes se encuentran: anorexia, deterioro funcional, cambios en estado mental, síntomas gastrointestinales, cambios en la continencia urinaria y episodios de caída centine-

la²¹. Ante la presencia de estos síntomas atípicos, se puede considerar la IVU como diagnóstico de exclusión, habiendo evaluado y descartado otros focos infecciosos y otras causas. El examen de orina mediante el método de la tira reactiva es una herramienta de apoyo en el proceso diagnóstico. En conjunto, la detección de esterasa leucocitaria y la prueba de nitritos tienen una adecuada precisión diagnóstica, principalmente para predecir la ausencia de bacteriuria con respecto al urocultivo²². De la misma forma, el Gram de orina sin centrifugar tiene una buena sensibilidad para detectar la positividad del urocultivo con recuentos de colonias > 10⁵ UFC/mL, con la ventaja de que puede proveer información inicial rápida del tipo de microorganismo causante de la infección^{23,24}. Un estudio realizado en Medellín, Colombia analizó 10.917 muestras de orina encontrando que el Gram de orina sin centrifugar presenta un valor predictivo negativo del 97% para bacteriuria significativa en el urocultivo²⁵.

Es importante tener en cuenta que la bacteriuria y piuria en ausencia de infección es un hallazgo frecuente, sobre todo en adultos mayores y usuarios de dispositivos invasivos de la vía urinaria, de manera que los paraclínicos siempre se deben interpretar en el contexto de una probabilidad preprueba a partir de los datos clínicos²⁶, siendo la tira reactiva y el Gram de orina sin centrifugar de mayor utilidad para descartar la IVU. El urocultivo y antibiograma son elementos claves en el diagnóstico de la infección urinaria, especialmente cuando hay

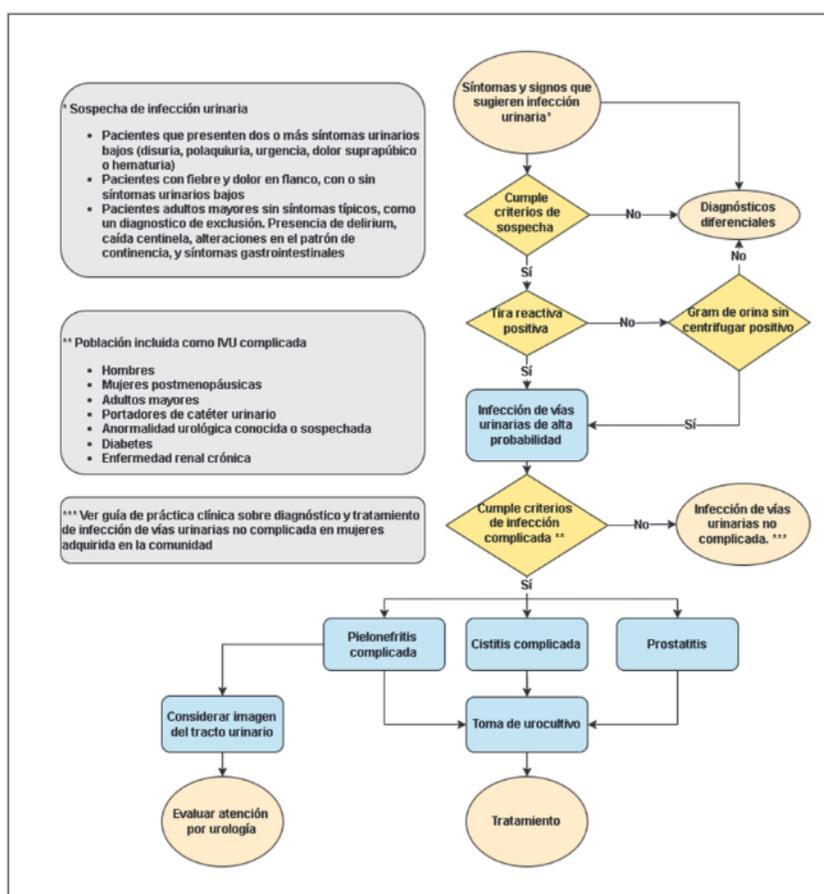


Figura 1. Algoritmo diagnóstico

Tabla 1. Frecuencia de microorganismos causantes de IVU en Colombia.

Microorganismo	Aislamientos (%)						
	Bogotá 2002-2003 ⁴⁰	Barranquilla 2006 ⁴¹	Medellín 2011-2012 ⁴²	Cali 2014 ⁴³	Risaralda 2015 ⁴⁴	Cartagena 2016 ⁴⁵	Bucaramanga 2017-2018 ⁴⁶
<i>Escherichia coli</i>	88,9 %	85,47%	68,9%	61,8%	72,6%	64,63%	83%
<i>Klebsiella spp.</i>	3,7%	1,75%	8,1%	15,4%	10,9%	14,66%	15%
<i>Proteus spp.</i>	5,1%	5,29%	3,3%	-	4,9%	2,78%	1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	0,34%	1,8%	4,5%	3,3%	10,86%	-
Grupo SPACE **	2%	4,32%	1,2%	5,2%	5,4%	7,33%	1%
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-	10,7%	-	1,2%	3,28%	-

*Los estudios registrados analizaron pacientes con IVU complicada y no complicada

** Se Incluye: *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.* y *Enterobacter spp.*

duda. Además, permiten realizar ajustes en el tratamiento antimicrobiano empírico instaurado, en caso de ser necesario, por lo que se considera una buena práctica, realizarlos a todos los pacientes con sospecha clínica de IVU complicada²⁰⁻²⁸. En el caso que el paciente curse con sepsis también es mandatorio la realización de hemocultivos de acuerdo con las guías actuales²⁹.

Adicionalmente, es necesario tener en cuenta las recomendaciones para la recolección adecuada de muestras de orina, con el fin de lograr un resultado confiable y realizar una interpretación adecuada (28-30):

- En pacientes que pueden tener micción espontánea, se indica la toma de la muestra de chorro medio.
- Sólo si el paciente no puede lograr micción espontánea sin contaminación se indica realizar cateterismo vesical para la toma de la muestra.
- En pacientes portadores de catéter urinario la toma de la muestra de orina se debe realizar a través del puerto destinado para tal fin. Si al paciente le fue cambiado el catéter se debe tomar la muestra del nuevo dispositivo.

En cuanto a las ayudas diagnósticas imagenológicas, estas permiten la caracterización de anomalías urológicas subyacentes a la infección urinaria complicada. De la misma forma, permiten excluir condiciones que requieren intervenciones adicionales como pielonefritis o cistitis enfisematosa, obstrucción del tracto urinario, litiasis y abscesos. De acuerdo con las guías del Colegio Americano de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés) sobre criterios de idoneidad de procedimientos de imagen en pielonefritis complicada, y teniendo en cuenta la disponibilidad; pueden indicarse la ultrasonografía o la tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis con y/o sin contraste^{27,31}.

Pregunta N° 2: ¿Cuál es el tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado en adultos con IVU complicada?

Recomendaciones:

Pielonefritis complicada (Tabla 2. Figura 2):

- Se sugiere el uso de cefalosporina de primera generación (cefazolina IV, cefalexina oral) en pacientes sin uso previo

de antibióticos, o sin instrumentación de la vía urinaria en los últimos 3 meses (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

- Se sugiere el uso de cefalosporina de segunda generación (cefuroxima IV u oral) en pacientes con uso previo de antibióticos en los últimos 3 meses (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).
- Se sugiere el uso de cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona IV) en pacientes con diagnóstico de urolitiasis e instrumentación de la vía urinaria, o en pacientes portadores de catéteres de la vía urinaria alta (nefrostomías, catéteres ureterales) (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Cistitis complicada (Tabla 2. Figura 3):

- Se sugiere el uso de nitrofurantoína como primera opción en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 45 ml/min (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad)
- Se sugiere el uso de fosfomicina-trometamol como alternativa (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).
- Se sugiere el uso de cefalosporina de primera generación (cefazolina IV) como alternativa en pacientes con manejo intrahospitalario. (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Puntos de buena práctica:

- Si se dispone del resultado de urocultivo y antibiograma tomado en los últimos 3 meses, se puede utilizar para decidir el tratamiento antimicrobiano a instaurar.
- En caso de alergia a beta-lactámicos utilizar aztreonam para el tratamiento de la IVU alta.
- Para la elección y ajuste de dosis de los antimicrobianos, estimar la TFG usando las ecuaciones basadas en creatinina sérica.
- No usar nitrofurantoína ni fosfomicina-trometamol para el tratamiento antimicrobiano de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de pielonefritis.
- No usar como tratamiento antimicrobiano empírico amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina, ampicilina/sulfamatoxazol, trimetoprim/sulfamatoxazol o fluoroquinolonas.

Tabla 2. Antimicrobianos y dosis para el manejo de la IVU complicada

Antimicrobiano	Dosis	Intervalo	Ajuste renal
Intravenosos			
Cefazolina	2 g	8 horas	TFG < 50 ml/min
Cefuroxima sódica	750 mg	8 horas	TFG < 30 ml/min
Ceftriaxona	2 g	24 horas	No
Aztreonam	1 g	8 horas	TFG < 30 ml/min
Orales			
Cefalexina	1 g	8 horas	TFG < 50 ml/min
Cefuroxima axetil	1 g	12 horas	TFG < 30 ml/min
Nitrofurantoína macrocristales	100 mg	6 – 8 horas	Contraindicado en TFG < 45 ml/min
Fosfomicina-trometamol	3 g	Dosis única	Precaución en TFG < 10 ml/min

Adaptado de: (106, 107).

- Realizar seguimiento de los eventos adversos de los antimicrobianos empleados incluyendo la resistencia bacteriana.
- Revalorar a las 48 horas del inicio de la terapia antimicrobiana, y en caso de mala respuesta considerar posibles causas o diagnósticos adicionales.
- En pacientes con evolución clínica favorable, mantener la terapia antimicrobiana empírica, independientemente del reporte del antibiograma aun cuando se presente resistencia al antimicrobiano instaurado.
- Ajustar el tratamiento antimicrobiano de acuerdo con el resultado del urocultivo y el antibiograma, en cuanto esté disponible, usando el antibiótico de espectro más estrecho posible.

Justificación de la recomendación:

E. coli es el microorganismo causal más frecuente tanto en IVU complicada como en la no complicada. Sin embargo, algunos factores como la presencia de anomalías urológicas, instrumentación del tracto urinario, presencia de catéter urinario y comorbilidades influyen en una mayor prevalencia de otros microorganismos e infección polimicrobiana, entre ellos *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* y *Candida spp.*³².

Actualmente las cefalosporinas de primera, segunda o tercera generación se consideran antibióticos de primera línea para el tratamiento de pielonefritis^{37,12,14,33-37} mostrando un adecuado perfil de seguridad y caracterizándose por alcanzar altas concentraciones a nivel renal^{38,39}. Los datos de susceptibilidad antimicrobiana en Colombia se tuvieron en cuenta durante la formulación de estas recomendaciones⁴⁰⁻⁴⁶ (ver tabla 1). En Colombia, la amplia disponibilidad de cefalosporinas de primera y segunda generación en formas orales permite el cambio de la vía de administración de endovenosa a oral para dar continuidad del tratamiento de forma ambulatoria, facilitando así un egreso temprano (Tabla 2, Figura 2 y Figura 3).

De acuerdo a recomendaciones de expertos, si la resistencia local a quinolonas es mayor al 10% se debería limitar su uso como terapia empírica en infecciones urinarias^{3,47}. De la misma forma, en cuanto a trimetoprim, estudios y recomendaciones en guías soportan no usar este grupo farmacológico empíricamente si la resistencia en la población es mayor al > 20%. En contraste, en la actualidad no se ha descrito un umbral de resistencia en la población que lleve a la recomendación de no usar cefalosporinas como terapia empírica en el contexto de infección de vías urinarias.

Estudios realizados en población colombiana reportan tasas de resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y ampicilina/sulbactam que superan el 20%, lo cual puede limitar la utilidad de estos antimicrobianos^{40-46, 48-52}. En cuanto al uso de trimetoprim-sulfametoxazol, múltiples estudios sugieren que este fármaco tiene una incidencia de efectos adversos de 2 a 3 veces mayor en relación con la ofloxacina y la ciprofloxacina para el tratamiento de infecciones similares, principalmente efectos secundarios gastrointestinales y cutáneos⁵³. En relación con el grupo de las fluoroquinolonas, es importante tener en consideración su utilidad en el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente, por lo que se tiene especial prudencia en su uso con fin de disminuir el impacto en la selección de resistencia. Así mismo teniendo en cuenta las alertas de agencias regulatorias sobre el riesgo de eventos adversos discapacitantes relacionados al uso de este grupo farmacológico^{54,55}, el consenso considera como punto de buena práctica no usar las fluoroquinolonas ni TMP/SMX de forma empírica para el tratamiento de la IVU complicada.

En relación con el uso de aminoglucósidos, este grupo de medicamentos muestran en general un adecuado perfil de susceptibilidad en microorganismos Gram negativos, sin embargo, su utilidad como primera línea de tratamiento empírico está limitada principalmente por aspectos de seguridad, dado el potencial riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, eventos adversos que restringen su uso en pacientes con comorbilidades como enfermedad renal, edad avanzada, o uso concomitante de otros nefrotóxicos o neurotóxicos⁵⁶.

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación relacionada con el aislamiento de microorganismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) es un problema en incremento. Los factores más relacionados con infecciones urinarias por microorganismos productores de BLEE incluyen el uso previo de antimicrobianos u hospitalización reciente, el uso de dispositivos urinarios, y la presencia de comorbilidades⁵⁷⁻⁵⁹. Aunque algunos instrumentos como el puntaje de Tumbarello y otros se han sugerido, su real utilidad para predecir la presencia de dicha resistencia en IVU en nuestro medio es baja^{60,61}.

Existen datos que sugieren que la bacteriemia por microorganismos productores de BLEE se puede relacionar con peores desenlaces clínicos⁶², sin embargo, en el escenario de IVU la presencia de BLEE no se ha relacionado de la misma forma⁶³. Estudios realizados en pacientes con IVU complicada

no han reportado que el uso de una terapia antimicrobiana empírica inapropiada según el reporte de perfil de susceptibilidad se relacione con desenlaces adversos en cuanto a falla terapéutica o mortalidad a 30 días⁶⁴, reportándose hallazgos similares en IVU bacteriémica⁶⁵. Una revisión sistemática reciente que incluyó estudios observacionales de pacientes adultos con pielonefritis aguda adquirida en la comunidad por microorganismos productores de BLEE no encontró diferencia en los desenlaces de falla clínica o microbiológica, recurrencia, recidiva, estancia hospitalaria, ni mortalidad entre el manejo empírico no activo (principalmente ceftriaxona y cefuroxima) comparado con un tratamiento empírico activo (piperacilina/tazobactam y carbapenémicos)^{66,67}.

En el caso de *Enterobacterales* productores de AmpC cromosómica inducible (Ej. *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, etc), aunque se conoce el potencial de las cefalosporinas de tercera generación para generar desrepresión y posiblemente falla en el tratamiento, en el

caso de infecciones urinarias esto no está establecido completamente. Algunos estudios con ceftriaxona han demostrado efectividad clínica equivalente comparada con agentes antipseudomonas^{68,69}. En este sentido, en el escenario de IVU la resistencia reportada en el cultivo no debería ser el único determinante en la respuesta clínica al antimicrobiano. Algunos pacientes pueden responder favorablemente a pesar de un tratamiento empírico inapropiado y en caso que no, el reconocimiento y cambio oportuno de antimicrobiano de acuerdo con el antibiograma permitiría obtener un buen desenlace clínico independiente del perfil de resistencia⁷⁰.

Estos datos sugieren que en pacientes hospitalizados se justifica limitar el uso de antibióticos de mayor espectro como los carbapenémicos, siendo las cefalosporinas una terapia empírica razonable. Localmente se tiene experiencia en el uso de cefalosporinas de primera y segunda generación como manejo empírico en pielonefritis complicada. Un estudio observacional en un centro de tercer nivel en Bogotá evaluó la

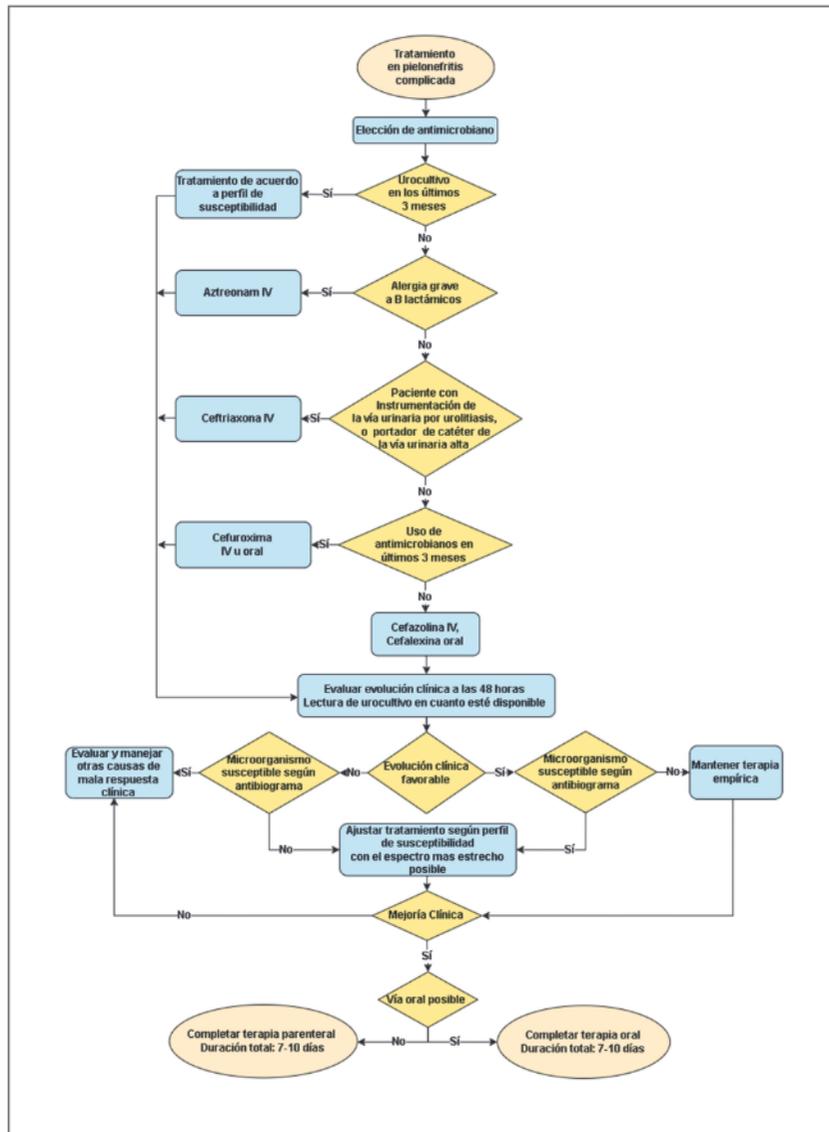


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la pielonefritis complicada

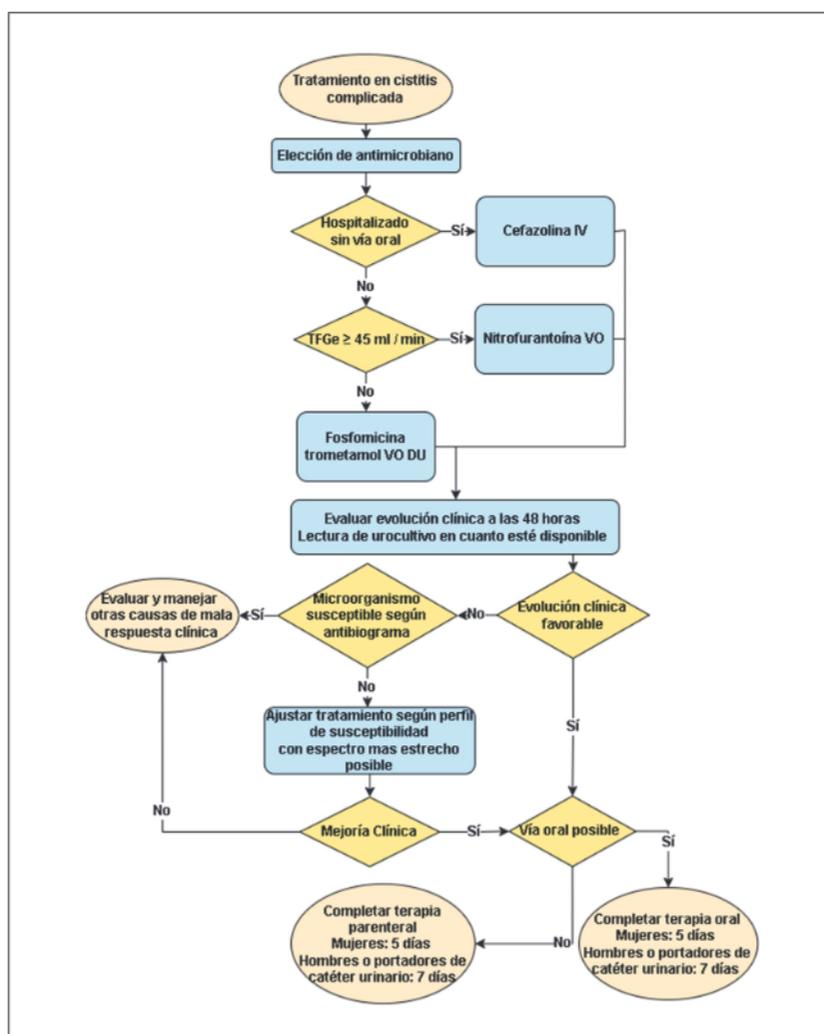


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la cistitis complicada

terapia empírica con cefuroxima en adultos con pielonefritis encontrando que la terapia empírica inapropiada de acuerdo al cultivo no se asoció con una mayor estancia hospitalaria, o reingreso por pielonefritis⁷¹.

Para el caso de pielonefritis complicada, de acuerdo con la evidencia disponible, el grupo de consenso acordó como primera elección, el uso de cefalosporinas de primera generación, tomando en consideración el uso de cefuroxima para los casos en los que se hayan usado previamente antibióticos. Debe tenerse en cuenta que la determinación microbiológica de susceptibilidad a cefuroxima no es una práctica frecuente en el contexto local. La susceptibilidad a cefazolina puede emplearse como subrogado de la susceptibilidad a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, y debe tenerse en cuenta que todos los aislamientos productores de BLEE son resistentes a cefalosporinas de primera y segunda generación^{72,73}.

Reconociendo la poca disponibilidad de datos locales, el consenso consideró que en la población con pielonefritis relacionada con urolitiasis que requirió instrumentación de la vía urinaria alta y en pacientes con catéteres ureterales o

nefrostomía, existe la posibilidad de mayor carga polimicrobiana y de resistencia, por lo que se generó la recomendación de manejo empírico con ceftriaxona en este grupo de pacientes⁶¹. A pesar de que se conoce que el uso de cefalosporinas de tercera generación puede tener un impacto en la selección de cepas productoras de BLEE, este no parece ser diferente con el uso de cefuroxima⁷⁴.

Por otro lado, si el paciente tiene urocultivo previo en los últimos tres meses se justificaría dirigir el antimicrobiano según este aislamiento, dada la posibilidad de recaída o reinfección. Ertapenem ha sido estudiado como tratamiento inicial en infecciones urinarias complicadas, demostrando una eficacia similar a ceftriaxona⁷⁵⁻⁷⁷. Por lo tanto, en el caso de aislamiento previo de microorganismos BLEE en los últimos 3 meses, este antimicrobiano se considera una alternativa terapéutica adecuada.

Como punto de buena práctica se resalta entonces la indicación de toma urocultivo en pacientes con IVU complicada, con seguimiento de la respuesta clínica a las 48 horas y revisión del antibiograma para evaluar la necesidad de ajustar el tratamiento en caso de evolución tórpida.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible en pacientes con infección urinaria y tratamiento inapropiado (resultado resistente en el antibiograma al antimicrobiano instaurado), no parece haber un beneficio de ajustar el esquema antibiótico en pacientes con evolución favorable, y éste, si puede prolongar la estancia y dificultar el tratamiento ambulatorio por la necesidad de uso de medicamentos intravenosos. Por eso, si la evolución clínica es favorable, la conducta es continuar con el tratamiento antimicrobiano que ha sido exitoso, sin cambios y poder ajustar a la vía de administración oral.

En caso de una contraindicación para el uso de cefalosporinas como antecedentes de alergia grave, estudios sugieren aztreonam como una estrategia adecuada de manejo empírico por lo cual se sugirió como punto de buena práctica su uso en este contexto⁷⁸.

En cuanto a la cistitis complicada, como alternativa a los beta-lactámicos se encuentran disponibles antibióticos como nitrofurantoína y fosfomicina-trometamol, los cuales tienen un espectro antimicrobiano más estrecho, con un buen perfil de susceptibilidad para Enterobacterales y bajas tasas de resistencia local. Teniendo en cuenta lo anterior, el hecho de que las cefalosporinas no se consideren de primera elección en estos casos permitiría potencialmente disminuir el impacto de la resistencia de estos antibióticos⁷⁹.

Se enfatiza que la nitrofurantoína y la fosfomicina-trometamol son medicamentos con indicación para el manejo exclusivo de IVU baja, los cuales por su pobre penetración renal no se encuentran indicados en los casos que exista sospecha de pielonefritis^{3,12,13}. Adicionalmente, la nitrofurantoína no tiene indicación si existe sospecha de prostatitis, y tiene limitación en cuanto a la resistencia natural en *Proteus spp.* y *P. aeruginosa* y en pacientes con TFGe < 45 ml/min^{13,80}.

Adicionalmente, es importante calcular la TFGe para el ajuste de dosis de antimicrobianos, históricamente se ha usado Cockcroft Gault que es un cálculo estimado de depuración de creatinina con el cual se han realizado la mayor parte de estudios de ajuste de medicamentos, sin embargo, en la práctica clínica actual se han usado las fórmulas de TFG CKD-EPI y MDRD con alguna correlación⁸¹, aunque su validación en pacientes de cuidado crítico es limitada. Se hace énfasis en que, independientemente de la fórmula a usar, su cálculo no es confiable en la evolución de una lesión renal aguda, por lo cual el ajuste del antimicrobiano se debería realizar de acuerdo con la TFGe basal.

Resumen de la evidencia

Para esta recomendación el grupo de consenso evaluó estudios realizados en pacientes con IVU complicada en el escenario intrahospitalario y ambulatorio. Se reconoce la limitación dada por pocos estudios disponibles, y la baja calidad de la evidencia de manera general. Adicionalmente algunas de las comparaciones en estudios de superioridad o no inferioridad incluyen antimicrobianos de amplio espectro, lo cual

no se correlaciona con la práctica clínica habitual en la que generalmente estos antimicrobianos no se consideran como terapia empírica.

En el caso de cefalosporinas de primera generación, una revisión sistemática de ensayos clínicos en adultos con pielonefritis complicada incluyó un total de 6 estudios. Los comparadores fueron cefamicinas, cefalosporinas de tercera generación y quinolonas. Algunos estudios reportaron un mayor riesgo de falla microbiológica con cefalosporinas de primera generación, sin embargo, se encontró que la eficacia clínica fue similar a los comparadores, sin diferencia en los desenlaces de cura clínica, recaída y reinfección³⁷.

Un ensayo clínico realizado por Pasiechnikov y colaboradores comparó el uso de ceftazidima frente a ciprofloxacina en pacientes adultos con pielonefritis aguda obstructiva, demostrando superioridad con el uso de la cefalosporina en el desenlace de cura clínica (RR 1.14, IC 95% 1.01 a 1.29) y microbiológica (RR 1.16, IC 95% 1.0 a 1.35) en pacientes a los que se les realizó nefrostomía; sin encontrar diferencias en los desenlaces de cura clínica ni microbiológica en pacientes que recibieron manejo con catéter ureteral (RR 1.17, IC 95% 0.97 a 1.40; RR 1.19, IC 95% 0.95 a 1.49, respectivamente). Sin embargo, se encontraron mayores eventos adversos en el grupo de fluoroquinolona (RR 3.0, IC 95% 1.73 a 5.21)^{14,82}.

Park y colaboradores compararon el uso de ertapenem frente a ceftriaxona en pacientes adultos hospitalizados con pielonefritis u otra IVU complicada sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en cuanto a respuesta microbiológica (RR 0.99, IC 95% 0.88 a 1.12), ni eventos adversos (RR 2.39, IC 95% 0.95 a 6.02)^{14,83}. Otro estudio comparó dos clases de fluoroquinolonas (levofloxacina y ciprofloxacina) en pacientes adultos hospitalizados y no hospitalizados con pielonefritis y/o IVU complicada, sin encontrar diferencias en los desenlaces de eficacia y seguridad⁸⁴.

Wagenlehner y colaboradores compararon el uso de ceftolozano-tazobactam frente a levofloxacina en pacientes adultos con pielonefritis o IVU complicada, encontrando un efecto favorecedor del uso de ceftolozano-tazobactam para el desenlace compuesto de cura clínica y microbiológica, con similares eventos adversos entre ambos medicamentos⁸⁵. De manera similar, el estudio de Vázquez y colaboradores comparó ceftazidima/avibactam frente a imipenem cilastatina en pacientes hospitalizados con IVU complicada incluyendo pielonefritis, sin encontrar diferencias significativas en términos de eficacia y seguridad de ambos antibióticos⁸⁶.

Es importante mencionar que existe información limitada sobre la frecuencia de los diferentes uropatógenos y el perfil de resistencia para IVU complicada en nuestro medio. Los estudios clínicos son heterogéneos, representan en su mayoría muestras pequeñas y algunos de ellos no aportan información clínica que permita diferenciar el tipo de infección. De igual manera, en varios estudios no se informan o no son

vigentes los parámetros utilizados para definir la resistencia o los puntos de corte utilizados de acuerdo con las recomendaciones del Instituto Americano de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus iniciales en inglés), lo cual limita su interpretación^{72,73,87}. Los puntos de corte vigentes para la interpretación de la resistencia a cefazolina son diferentes en aislamientos urinarios con respecto a otras infecciones y estos fueron actualizados en 2014, debiéndose interpretar sensible un aislamiento urinario con MIC < 16 mcg/mL o halo de inhibición \geq 15 mm y resistente si tiene MIC > 32 mcg/mL o halo de inhibición \leq 14 mm^{70,71,82}.

En general, los estudios muestran que el porcentaje de sensibilidad de *E. coli* en aislamientos urinarios es bajo para ciprofloxacina (57.1% a 86.0%), al igual que para sulfametoxazol (5.7% - 60.8 %) y para ampicilina/sulbactam (27.9%-87.5%). La mayoría de los estudios muestran un perfil adecuado de susceptibilidad para nitrofurantoína con reportes entre 78.8% y 97.12%, así como un adecuado perfil de susceptibilidad in vitro para fosfomicina con reportes entre 88% y 97%. La sensibilidad a aminoglucósidos en el caso de amikacina se encuentra entre 88.2% y 100% y gentamicina entre 71.5% y 92.3%^{40-42, 44-46, 48-52, 88}.

Pregunta N° 3: ¿Cuál es la vía de administración del tratamiento antimicrobiano más adecuada en pacientes adultos con IVU complicada?

Recomendaciones:

- Se sugiere como primera línea el uso de antimicrobianos orales, teniendo en cuenta la tolerancia a la vía oral, y la severidad de la infección (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).
- En pacientes con tratamiento intravenoso, se sugiere revalorar a las 48 horas de inicio de la terapia antimicrobiana, para considerar la posibilidad del cambio a antimicrobiano oral (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Justificación de la recomendación:

La evidencia disponible no ha demostrado que los esquemas antimicrobianos orales sean inferiores a los esquemas intravenosos en cuanto a desenlaces clínicos. Si bien en los estudios no se reportan mayores diferencias en eventos adversos, el tratamiento intravenoso puede relacionarse con prolongación de la estancia hospitalaria y mayores costos asociados a la atención en salud⁸⁹. Por lo anterior, se favorece la elección del tratamiento antimicrobiano oral como primera posibilidad, siempre y cuando el estado clínico del paciente permita su administración adecuada, y tomando en consideración la biodisponibilidad de las opciones terapéuticas disponibles.

En caso de que se inicien esquemas de tratamiento antimicrobiano intravenosos, se debe reevaluar la evolución clínica del paciente con el fin de realizar oportunamente el cambio de vía de administración a oral y de esta manera favorecer un pronto egreso hospitalario. Así mismo la aplicación de los

medicamentos intravenosos en casa ha mostrado una reducción en los costos asociados a la atención en salud con desenlaces clínicos similares comparado con la continuación de manera intrahospitalaria⁹⁰.

Resumen de la evidencia:

Para esta recomendación el grupo de consenso evaluó la revisión sistemática y metaanálisis de Pohl y colaboradores⁹¹, que incluyó 15 ensayos clínicos comparando cuatro esquemas de administración del tratamiento antimicrobiano: todo el esquema de tratamiento con antibióticos parenterales; todo el tratamiento con antibióticos orales; inicio del tratamiento parenteral con cambio a vía oral; o dosis única parenteral para continuar con tratamiento vía oral. Los estudios incluían pacientes con IVU complicada en el escenario intrahospitalario y ambulatorio y la duración de los esquemas de tratamiento varió entre 4-14 días.

Los principales antimicrobianos incluidos en los esquemas parenterales fueron amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino, cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) y aminoglucósidos (netilmicina, amikacina y gentamicina). Los esquemas orales fueron amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino, cefixima y cefbuteno.

En cuanto al cambio secuencial de antibiótico endovenoso a oral contra esquema completo endovenoso, no se encontraron diferencias respecto a los desenlaces de cura clínica (RR 1.01, IC 95% 0.94 a 1.1), cura microbiológica (RR 1.05; IC 95% 0.95 a 1.17), o eventos adversos (RR 0.85, IC 95% 0.19 a 3.83). La comparación del cambio secuencial de antibiótico IV a vía oral contra el esquema completo vía oral tampoco mostró diferencias en cura clínica o microbiológica (RR 1.00, IC 95% 0,98 a 1.02), ni en eventos adversos (RR 0,96, IC 95% 0,06 a 15.02).

Sólo uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática comparó la administración del esquema completo vía parenteral frente a vía oral (aztreonam IM frente a norfloxacino oral)⁹², reportando mayor cura microbiológica en el grupo de pacientes con esquema inyectable (RR 1.37, IC 95% 1.02 a 1.84).

En la comparación de una dosis única inicial intramuscular previo al tratamiento oral, frente a todo el tratamiento vía oral, (ceftriaxona dosis única más trimetoprim oral frente a trimetoprim oral únicamente)⁹³, no se encontró diferencia para el desenlace de cura clínica o microbiológica (RR 0.97, IC 95% 0.81 a 1.17) y los eventos adversos reportados fueron similares. En cuanto a la comparación de tratamiento secuencial de antibiótico endovenoso a oral contra esquema de dosis única parenteral con continuación oral (94, 95), tampoco se encontró diferencia en la cura clínica y microbiológica (RR 1.00, IC 95% 0.98 a 1.02) o eventos adversos (RR 0.96, IC 95% 0.06 a 15.02).

Pregunta N° 4: ¿Cuál es la duración del tratamiento antimicrobiano más adecuada en pacientes adultos con IVU complicada?

Recomendaciones:

Pielonefritis complicada:

- Se sugiere que la duración del tratamiento antimicrobiano sea de mínimo 7 días y máximo 10 días (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Cistitis complicada:

- Se sugiere que la duración del tratamiento con nitrofurantoina o cefalosporina sea de 5 días en mujeres postmenopáusicas. (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad)
- Se sugiere que la duración del tratamiento sea de 7 días en pacientes hombres o en pacientes con IVU baja asociada a catéter (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).
- Se sugiere que el tratamiento con fosfomicina-trometamol sea administrado en una dosis única (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Punto de buena práctica:

- Considere extender la duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes:
 - Inmunosuprimidos.
 - Presencia de colecciones aún no drenadas.
 - Usuarios de dispositivos urinarios.
- No realizar urocultivo posterior a la finalización del tratamiento antimicrobiano en pacientes con respuesta clínica adecuada.

Justificación de la recomendación:

En los estudios clínicos que han comparado el uso de esquemas de tratamiento antimicrobiano cortos frente a esquemas largos en el contexto de la IVU complicada, en general, no se han documentado diferencias significativas para los desenlaces clínicos⁹⁶⁻⁹⁹. Una mayor duración del tratamiento antimicrobiano puede llevar a una exposición innecesaria de estos medicamentos, favoreciendo el desarrollo de eventos adversos, dentro de los que se deben considerar la presión selectiva y los cambios en la microbiota¹⁰⁰. De la misma forma, esquemas prolongados también pueden derivar en menor satisfacción para el paciente y mayores costos para el sistema de salud^{101,102}.

De acuerdo con el análisis de la evidencia disponible, el panel consideró adecuada para la mayoría de los casos de pielonefritis complicada una duración del tratamiento antimicrobiano de 7 días. En algunas situaciones, de acuerdo con el juicio médico se puede considerar extender el tratamiento antimicrobiano hasta máximo 10 días, teniendo en cuenta características del paciente como la presencia de anomalías urológicas, el estado inmunológico, la gravedad y evolución del cuadro clínico.

En el escenario de la cistitis complicada, para el caso de mujeres postmenopáusicas, se estableció como recomendación una duración de 5 días para nitrofurantoina y cefalosporinas,

considerando que existe poca información de esquemas de menor duración. En hombres y en pacientes con catéter urinario, teniendo en cuenta que tienen mayor complejidad en la vía urinaria se justificaría una duración de 7 días.

Si se opta por el uso de fosfomicina-trometamol, la dosis única muestra ser suficiente, sin embargo, se resalta la importancia de la educación al paciente en la adecuada toma del medicamento, el cual se debe diluir en medio vaso de agua y tomar inmediatamente con el estómago vacío (al menos 2 horas separado de alimentos), al momento de acostarse y después de haber vaciado la vejiga¹⁰³.

Adicionalmente, es importante mencionar que existe una población de pacientes con IVU complicada la cual no se encuentra representada en los estudios, entre estos se resaltan los individuos inmunosuprimidos, pacientes con colecciones no drenadas, y aquellos portadores de catéteres urinarios en quienes no se ha realizado el cambio o éste no es posible. En estos escenarios se justifica considerar una duración mayor del tratamiento de acuerdo al juicio clínico.

Como punto de buena práctica se aclara que el seguimiento en pacientes con IVU complicada se debería basar en la respuesta clínica y no en la respuesta microbiológica por lo cual no se indica la realización de urocultivo de control.

Resumen de la evidencia:

Para esta recomendación el grupo de consenso evaluó los estudios identificados entre los cuales se incluían pacientes con pielonefritis, cistitis complicada e infección asociada a catéter en los escenarios intrahospitalario y ambulatorio, encontrando en general evidencia de baja calidad.

La revisión sistemática y metaanálisis de Eliakim-Raz, et al. incluyó 8 ensayos clínicos que compararon la duración de 7 o menos días frente a más de 7 días en pacientes con pielonefritis y sepsis urinaria, utilizando fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y betalactámicos, sin encontrar diferencias en los desenlaces de falla clínica (RR 0.63, IC 95% 0.33 a 1.18) y falla microbiológica (RR 1.16, IC 95% 0.83 a 1.62). Evidenciando solo en uno de los estudios incluidos en el análisis (en el cual más de 20% de pacientes presentaban una anomalía urológica), un mayor riesgo de falla microbiológica (RR 1.78, IC 95% 1.02 a 3.10). Tampoco encontraron diferencias en eventos adversos ni mortalidad⁹⁶.

La revisión sistemática y metaanálisis de Kyriakidou, et al. incluyó 4 ensayos clínicos en pacientes adultos con pielonefritis comparando esquemas de tratamiento de 7 a 14 días contra esquemas de 14 a 42 días. Se usaron grupos de antibióticos como fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y betalactámicos, sin encontrar diferencias en cura clínica (RR 1.04, IC 95% 0.91 a 1.19), cura microbiológica (RR 0.93, IC 95% 0.63 a 1.37), o eventos adversos (RR 0.71, IC 95% 0.42 a 1.20)^{14,97}.

En cuanto a IVU asociada a catéter urinario, el ensayo clínico de Darouiche, et al. evaluó 55 pacientes adultos con lesión de la médula espinal hospitalizados por infección urinaria que portaban catéter transuretral o suprapúbico, comparando duración de 5 días del esquema antimicrobiano y cambio de catéter, frente a 10 días con mantenimiento del catéter. Los resultados de este estudio, evidenciaron no inferioridad del esquema corto comparado con el esquema largo para los desenlaces de cura clínica y cura microbiológica (RR 1.0, IC 95% 0.93 a 1.07; RR 0.92, IC 95% 0.74 a 1.15, respectivamente)¹²; y una menor frecuencia de recurrencia de la infección con el esquema largo (HR 0.76, IC 95% 0.56 a 0.99)⁹⁸.

En cuanto al escenario de IVU baja, el estudio de Lutters et al. incluyó 15 ensayos clínicos en los que se analizó la población de mujeres mayores de 60 años, comparando tres esquemas antibióticos: dosis única, ciclo corto de tres a seis días y ciclo prolongado de siete a 14 días. Los antimicrobianos utilizados fueron fosfomicina-trometamol, trimetoprim/sulfametoxazol, cefalexina y fluoroquinolonas⁹⁹. La dosis única no tuvo diferencias en el desenlace de falla clínica con respecto al tratamiento corto (RR 1.69, IC 95% 0.08 a 3.26) o prolongado (RR 1.94, IC 95% 0.68 a 5.57). En los pacientes que recibieron dosis única se evidenció un mayor riesgo de IVU persistente a corto plazo en comparación con el esquema corto (RR 2.01, IC 95% 1.05 a 3.84) y esquema prolongado (RR 1.93, IC 95% 1.01 a 3.70). Por otro lado, se evidenció una mayor preferencia de los pacientes por los esquemas de tratamiento de dosis única en comparación con esquemas prolongados (RR 0.73, IC 95% 0.60 a 0.88). La comparación entre el esquema corto (3-6 días) y largo (7-14 días) no mostró diferencias en los diferentes desenlaces de falla clínica (RR 0.98, IC 95% 0.62 a 1.54), ni eventos adversos (RR 0.87, IC 95% 0.26 a 2.93).

No se identificaron estudios económicos que permitan evaluar la costo-efectividad de las diferentes opciones en el escenario colombiano. Se espera que la utilización de tratamiento oral facilite el egreso hospitalario y tenga un impacto favorable sobre los costos de atención en salud, adicionales a la mejor aceptación por parte de los pacientes. Para la fecha de la publicación de esta guía las distintas opciones presentadas se encuentran disponibles en el plan de beneficios en salud (PBS), por lo que se considera que su utilización no afectaría la equidad de las recomendaciones planteadas.

Pregunta N° 5: ¿Cuál es el manejo más adecuado del catéter urinario en pacientes adultos portadores de catéter urinario con IVU complicada?

Recomendaciones:

- Se sugiere retirar o cambiar el catéter urinario tan pronto como sea posible en pacientes con IVU asociada a catéter si éste ha estado puesto por más de 7 días (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

Punto de buena práctica:

- No retrasar el tratamiento antimicrobiano en caso de no ser posible el retiro o cambio inmediato del catéter.

Justificación de la recomendación:

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, se favorece la recomendación de realizar el cambio del dispositivo urinario en pacientes con IVU asociada a catéter, en la medida de lo posible, previo al inicio del tratamiento antimicrobiano. De acuerdo a consensos internacionales se acoge la indicación de realizar el cambio si el dispositivo se encuentra insertado por más de 7 días¹².

Se resalta además la importancia de la adherencia a las recomendaciones para la prevención de infecciones del tracto urinario asociadas a catéteres urinarios teniendo en cuenta: uso apropiado del catéter, técnica aséptica durante la inserción y mantenimiento, y procurar su retiro temprano¹⁰⁴, siempre reevaluando si la indicación del dispositivo urinario persiste.

Resumen de la evidencia:

En el ensayo clínico realizado por Raz et al. que incluyó 54 pacientes adultos mayores con IVU complicada, residentes en centros de cuidado crónico, con indicación de catéter urinario permanente, los pacientes recibieron manejo antimicrobiano con fluoroquinolonas y se evaluó el impacto clínico del cambio del catéter previo inicio del tratamiento antimicrobiano frente a el no cambio de catéter¹⁰⁵. Con el cambio del catéter se evidenció una mayor tasa de cura a las 72 horas (RR 2.27, IC 95% 1.42 a 3.63) y a los 28 días (RR 1.5, IC 95% 1.07 a 2.11)¹². En el grupo de no cambio de catéter se reportaron 2 fallecimientos por urosepsis y ningún caso en el grupo a quienes se les cambió el dispositivo. Globalmente se consideró baja calidad de la evidencia.

Este aspecto se considera importante por la frecuencia de utilización de este dispositivo. Como en otras preguntas, no se identificaron estudios económicos ni información para realizar una evaluación de costo efectividad y equidad de la recomendación.

Implementación y actualización de la guía de práctica clínica

En las instituciones con atención de pacientes con IVU complicada se propone la implementación de la presente guía con el fin de apoyar las actividades de atención y los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), considerando para su gestión la medición de los indicadores que se presentan en la tabla 3, con la frecuencia y obligatoriedad de reporte que cada institución considere pertinente.

Con el objetivo de facilitar la implementación de la presente guía, se emplearán como herramientas de difusión que faciliten su acceso a los profesionales de la salud, la publicación de la guía en la revista *Infectio* de la Asociación Colombiana de Infectología.

La actualización de la presente guía se considera debe realizarse en un plazo no mayor de 5 años, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo

Tabla 3. Indicadores de gestión de la guía

Indicador	Numerador	Denominador	Interpretación
Toma de urocultivo previo inicio de tratamiento antimicrobiano	Número de pacientes con IVU complicada con toma de urocultivo con antibiograma previo al inicio de tratamiento antimicrobiano	Número total de pacientes con IVU complicada	Identifica el uso del urocultivo con antibiograma en pacientes con IVU complicada
Tratamiento antimicrobiano empírico pielonefritis	Número de pacientes con IVU complicada alta con indicación de tratamiento antimicrobiano empírico con cefalosporina de 1 ^a , 2 ^a , o 3 ^a generación.	Número total de paciente con IVU complicada alta	Identifica el uso apropiado de antibióticos en pacientes con IVU complicada alta
Duración del tratamiento antimicrobiano pielonefritis	Número de pacientes con IVU complicada alta con indicación de tratamiento antibiótico por 7 – 10 días	Número total de paciente con IVU complicada alta	Identifica la duración del tratamiento antimicrobiano más adecuada en pacientes con IVU complicada alta
Terapia antimicrobiana vía oral	Número de pacientes con IVU complicada hospitalizados en sala general en manejo inicial con tratamiento antibiótico vía oral	Número total de pacientes con IVU complicada hospitalizados en sala general que toleran vía oral	Identifica el uso de la vía de administración de antibióticos más adecuada en pacientes con IVU complicada hospitalizados en sala general que toleran vía oral
Retiro o cambio de catéter urinario	Número de pacientes con IVU complicada asociada a catéter a quienes se realiza retiro o cambio del catéter urinario	Número total de pacientes con IVU complicada portadores de catéter urinario por más de 7 días en quienes es posible el cambio de catéter	Identifica el manejo adecuado de pacientes con IVU complicada asociada a catéter urinario.
Ajuste de tratamiento antimicrobiano dirigido por urocultivo	Número de pacientes con IVU complicada con ajuste de tratamiento antimicrobiano dirigido por urocultivo con antibiograma dentro de las 36 horas siguientes al reporte	Número total de pacientes con IVU complicada y reporte de urocultivo con antibiograma que requieren ajuste de tratamiento antimicrobiano	Identifica el ajuste oportuno del tratamiento antimicrobiano dirigido por urocultivo con antibiograma en pacientes con IVU complicada

de la misma. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía.

Responsabilidades éticas

El presente documento fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Nacional, acta: CEI-HUN-ACTA-2022-09.

Agradecimientos. Apoyo administrativo: Fabiam Andrés Ariza, Instituto de investigaciones clínicas. Facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Fuente de financiación. Este documento se elaboró en el marco del proyecto de Estándares Clínicos Basados en la Evidencia del Hospital Universitario Nacional de Colombia, HUNC.

Independencia editorial. El contenido de la presente guía fue desarrollado libre de la influencia del patrocinador (Hospital Universitario Nacional de Colombia). Todos los pasos de la metodología para el desarrollo de la presente guía, desde

la conformación del grupo desarrollador hasta la elaboración de las recomendaciones y redacción del documento final fueron realizados en su totalidad y de forma independiente por el grupo desarrollador, sin participaron ni injerencia de HUNC sobre el contenido del presente documento.

Contribución de autores. Diseño, grupo coordinador, búsqueda de información, redacción inicial del documento: JAC, NCA, JDC, MCVR, CB, WD.

Grupo de consenso, generación de recomendaciones, revisión de versión final y aprobación: JAC, NCA, JDC, MCVR, CB, WDD, AFPB, GE, SICM, PRP, CTE, GCH, SMMR, KMC, FOG, JSBO, FG.

Conflictos de interés. Los siguientes autores declararon no tener conflicto de intereses: NCA, JDC, CDB, WDD, SIC, CTE, WGC, SMR, KMC, JSB. Los siguientes autores declararon conflicto de intereses: Los siguientes autores declararon conflicto de intereses: JAC (Pfizer), MCV (Pfizer), AFP (Becton Dickinson, Biotronitech), GE (BioMérieux, Pfizer, Merck Sharp & Dohme), PRP (Merck Sharp & Dohme, Pfizer, GPC Pharma), FOG (Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Fresenius Kabi), FG (Novamed, La Santé).

Referencias

- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis.* 1992;15 Suppl 1:S216-27.
- Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging.* 2001;18(4):243-54.
- Bonkat G BR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, S. Schubert, F. Wagenlehner. EAU guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines. European Association of Urology. 2020;ISBN 978-94-92671-07-3.
- Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10):586-600.
- Marya D Zilberberg BHN, Kate Sulham, Andrew F Shorr. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations With Complicated Urinary Tract Infections in the United States, 2018 Open Forum Infectious Diseases. 2022;9(1).
- Marya D. Zilberberg BHN, Kate Sulham & Andrew F. Shorr Multiple antimicrobial resistance and outcomes among hospitalized patients with complicated urinary tract infections in the US, 2013–2018: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(159).
- de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Resumen ejecutivo del diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2017;35(5):314-20.
- Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. World Health Organization; 2014. Report No.: WHO/HSE/PED/AIP/2014.2.
- Ana L Flores-Mireles JNW, Michael Caparon, Scott J Hultgren. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. Bogotá DC. 2017, Disponible en gpc.minsalud.gov.co
- Melissa C. Brouwers MEK, George P. Browman, Jako S. Burgers FC, Gene Feder, Béatrice Fervers, Ian D. Graham JG, Steven E. Hanna, Peter Littlejohns, Julie Makarski LZ. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18).
- Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing NICE guideline. 2018.
- Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG109]. 2018.
- Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline. 2018.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLEPMENT. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2017;81:101-10.
- Holger J Schünemann RM, Jan Brozek, Nancy Santesso, Pablo Alonso-Coello, Gordon Guyatt, Rob Scholten, Miranda Langendam, Mariska M Leeflang 8, Elie A Akl, Jasvinder A Singh, Joerg Meerpohl, Monica Hultcrantz. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2016;76:89-98.
- Howard Balshem MH, Holger J Schünemann, Andrew D Oxman, Regina Kunz, Jan Brozek, Gunn E Vist, Yngve Falck-Ytter, Joerg Meerpohl, Susan Norris, Gordon H Guyatt. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2011;64(4):401-6.
- Almugbel SK, Alanezi FKB, Alhoshan FM, Alkhalifa RO, Alkhzaim AH, Almohideb MA. Classification and treatment of prostatitis: a review of literature. *International Journal Of Community Medicine And Public Health.* 2018;5(11).
- van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):973-8.
- Norman DC. Fever in the Elderly. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;31(1).
- Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health.* 2013;9(5).
- Dadzie I, Quansah E, Puopelle Dakorah M, Abiade V, Takyi-Amuah E, Adusei R. The Effectiveness of Dipstick for the Detection of Urinary Tract Infection. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2019;2019.
- Wilson Michael L, Gaido L. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;38(8).
- Pérez Díaz CE, Ojeda JSB. Utilidad del gram de orina en patología quirúrgica urológica: una herramienta olvidada. *Urología Colombiana.* 2014;23(1).
- Lopez J, Cuartas M. Utilidad del citoquímico y la coloración de Gram en muestras de orina en el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados. *Iatreia.* 2005;18(4):377-84.
- Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;219(1).
- Nicolle LE. Complicated Urinary Tract Infection in Adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2005;16(6).
- Lopez J, Campuzano G. El urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de la infección del tracto urinario y el uso racional de los antibióticos. *Medicina y laboratorio.* 2013;19(5-6):211-42.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine.* 2021;49(11).
- Leal A, Bocanegra R, Mojica I. Manual de toma de muestras para análisis microbiológico. 2015. p. 1-137.
- Nikolaidis P, Dogra VS, Goldfarb S, Gore JL, Harvin HJ, Heilbrun ME, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis. *Journal of the American College of Radiology.* 2018;15(11).
- Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology: SAGE Publications Inc;* 2019.
- Adriana Fernández Lausi AFG, Claudia Rodríguez, Ana Chattas, Javier Farina, Liliana Clara, Yanina Nuccetelli, Flavia Amalfa. Consenso argentino intersocietario de infección urinaria 2018-2019-Parte 1 Medicina Buenos Aires. 2020;80(3).
- Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, Nakamura T, Miyairi I, Hoshino T, et al. JAI/JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015 – Urinary tract infection/male genital infection. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2017;23(11):733-51.
- Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Medicine et Maladies Infectieuses.* 2018;48(5):327-58.
- Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infection and Chemotherapy.* 2018;50(1):67-100.
- Díaz-Brochero C, Valderrama-Rios MC, Nocua-Báez LC, Cortés JA. First-generation cephalosporins for the treatment of complicated upper urinary tract infection in adults: A systematic literature review. *International Journal of Infectious Diseases.* 2022.
- Griffith RS. The pharmacology of cephalexin. *Postgraduate medical journal.* 1983;59 Suppl 5.
- Bundtzen RW, Toothaker RD, Nielson OS, Madsen P, Welling PG, Craig WA. Pharmacokinetics of Cefuroxime in Normal and Impaired Renal Function: Comparison of High-Pressure Liquid Chromatography and Microbiological Assays. 1981.
- Olga A. Murillo-Rojas ALL-C, Javier H. Eslava-Schmalbach. Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud, Bogotá, Colombia. *Revista salud pública.* 2006;4(2):170-81.
- Carlos L, Barranco A. Urinary tract infections in the Hospital Universidad del Norte. 2007.
- Claudia Patricia Orrego-Marin CPH-M, Cardona-Arias JA. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Med Colomb.* 2014;39(4):352-8.
- Emelíeth Ambuila González LYRL, Andrea Escobar Bedoya, Mónica Chávez. Prevalencia de uropatógenos Gram negativo aislados de pacientes adultos en la ciudad de Cali. *Ciencia & Salud.* 2015;4(13):11-7.
- Daniel Castrillón Spitia J, Enrique Machado-Alba J, Gómez Idarraga S, Gómez Gutierrez M, Remolina León N, José Ríos Gallego J. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. *Infectio;* 2019.
- Alviz-Amador A, Gamero-Tafur K, Caraballo-Marimon R, Gamero-Tafur J. Prevalence of urinary tract infection, uropathogens and susceptibility profile in a hospital of cartagena-Colombia in 2016. *Revista Facultad de Medicina.* 2018;66(3):313-7.
- Delgado-Serrano J, Albarracín Ruiz MJ, Rangel-Vera JA, Galeano-Salazar E, Niño-vargas D, Wilches-Cuadros MA, et al. Perfil de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos en pacientes con infección urinaria de un centro de referencia en Bucaramanga. *MedUNAB.* 2020;23(3).
- Gupta K HT, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America;

- European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
48. Pardo SS, Pabón PR, Bermudez D, Sanitas RM. Microbiological susceptibility of community isolated uropathogens in Colombia from 2009-2013 *RevMedicaSanitas*. 2015;18(2):54-64.
 49. Nocua-Báez LC, Cortés JA, Leal AL, Arias GF, Ovalle-Guerrero MV, Saavedra-Rojas SY, et al. Perfil de sensibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes mellitus en Colombia. *Biomédica (Bogotá)*. 2017;37(3):453-60.
 50. Jorge E, Machado-Alba MMM-M. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Revista de Salud Pública*. 2012;14(4):710-9.
 51. Martínez P, Garzón D, Mattar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(5):420-5.
 52. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(5):298-303.
 53. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):402-10.
 54. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [cited 2022 February, 16th]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM513019.pdf>.
 55. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf].
 56. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G. Giske C, Melhus Å, Nilsson LE, et al. Rational use of aminoglycosides-Review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2013. p. 161-75.
 57. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infectio*. 2017;21(3).
 58. Tumbarello M, Treccarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meo E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: Derivation and validation of a scoring system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(7):3485-90.
 59. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016;34(9):559-65.
 60. Téllez E, Torres F, Saavedra C. Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad- Estudio de prueba diagnóstica. Bogotá 2017.
 61. Nino SF, Maldonado N, Biojo J, Ospina RM, Velasquez P, Aguirre H, et al. [Development and validation of a diagnostic model of antimicrobial resistance by extended-spectrum beta-lactamases in community-acquired urinary tract infections. How to adjust the prediction in variable outcome prevalences? The usefulness of contracting predictors with LASSO regression]. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(6):683-9.
 62. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007. p. 913-20.
 63. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: Comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Infection*. 2012;64(5):478-83.
 64. Eliakim-Raz N, Babitch T, Shaw E, Addy I, Wiegand I, Vank C, et al. Risk factors for treatment failure and mortality among hospitalized patients with complicated urinary tract infection: A multicenter retrospective cohort study (RESCUING study group). *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(1):29-36.
 65. Wiggers JB, Sehgal P, Pinto R, MacFadden D, Daneman N. The association of adequate empirical treatment and time to recovery from bacteraemic urinary tract infections: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(10):1253-8.
 66. Parienti JJ, Lucet JC, Lefort A, Armand-Lefèvre L, Wolff M, Caron F, et al. Empirical therapies among adults hospitalized for community-acquired upper urinary tract infections: A decision-tree analysis of mortality, costs, and resistance. *American Journal of Infection Control*. 2015;43(9):e53-e9.
 67. Castro E, Cortes J. Revisión sistemática de la respuesta a tratamiento no activo en pacientes con pielonefritis aguda adquirida en la comunidad por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido. Bogotá 2021.
 68. David M, Livermore DFJB, John P. Quinn, Yehuda Carmeli, David L. Paterson, Victor L. Yu. Should third-generation cephalosporins be avoided against AmpC-inducible Enterobacteriaceae? *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10:84-7.
 69. Peters DM, Winter JB, Droege CA, Ernst NE, Liao S. Comparison of Ceftriaxone and Antipseudomonal β-Lactam Antibiotics Utilized for Potential AmpC β-Lactamase-Producing Organisms. *Hospital Pharmacy*. 2021;56(5):560-8.
 70. Kitano Y, Wakatake H, Saito H, Tsutsumi K, Yoshida H, Yoshida M, et al. Clinical outcomes of urinary tract infection caused by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a retrospective observational study comparing patients with and without systemic inflammatory response syndrome. *Acute Medicine & Surgery*. 2020;7(1).
 71. Cortes J, Sanchez R, Sanchez L, Rosero Y. Efecto del tratamiento inapropiado de pacientes adultos hospitalizados con pielonefritis por manejo empírico con cefuroxima, un estudio de cohorte. *Biomédica*. 2021;41(3):89-.
 72. Esparza GF, Motoa G, Robledo C, Villegas MV. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio*. 2015;19(4):150-60.
 73. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st Edition. CLSI M100 ED31:2021.
 74. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(4):780-3.
 75. Wells WG WG, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Jun;53 Suppl 2:iii67-74. doi: 10.1093/jac/dkh208.
 76. Tomera KM BE, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM; Protocol 014 Study Group. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Sep;46(9):2895-900. doi: 10.1128/AAC.46.9.2895-2900.2002.
 77. Bai N SC, Wang J, Cai Y, Liang B, Zhang L, Liu Y, Wang R. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of complicated infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(6):1118-25. PMID: 24622445.
 78. Lindsey P, Kolisck a, b James W. Johnson, corresponding author, c James R. Beardsley, a David P. Miller, c John C. Williamson, a, c Vera P. Luther, c and Christopher A. Ohlc. Optimizing Empiric Antibiotic Therapy in Patients with Severe β-Lactam Allergy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(12):5918-23.
 79. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: The revival of old antibiotics. *Frontiers in Microbiology: Frontiers Media S.A.*; 2014.
 80. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy: Oxford University Press*; 2015. p. 2456-64.
 81. Al-Dorzi HM, Alsdahan AA, Almozaini AS, Al MA, Tamim H, Sadat M, et al. The Performance of Equations That Estimate Glomerular Filtration Rate against Measured Urinary Creatinine Clearance in Critically Ill Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:5520653.
 82. Pasichnikov S, Buchok O, Sheremeta R, Banyra O. Empirical Treatment in Patients with Acute Obstructive Pyelonephritis. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2015;15(3).
 83. Park DW, Peck KR, Chung MH, Lee JS, Park YS, Kim HY, et al. Comparison of ertapenem and ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis and other

- complicated urinary tract infections in Korean adults: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(5):476-83.
84. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis. *Urology*. 2008;71(1):17-22.
 85. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet*. 2015;385(9981):1949-56.
 86. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, Duttaroy DD, Kreidly Z, Lipka J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: Results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(12):1921-31.
 87. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramírez CR, De La Cadena E, et al. Strategies for implementation and reporting of current CLSI breakpoints and phenotypic confirmatory tests for ESBLs and carbapenemases in gram-negative bacilli in Colombian clinical laboratories. *Infectio*. 2013;17(2):80-9.
 88. Mojica MF, De La Cadena E, Hernández-Gómez C, Correa A, Appel TM, Pallares CJ, et al. Performance of disk diffusion and broth microdilution for fosfomicin susceptibility testing of multidrug-resistant clinical isolates of Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:391-5.
 89. Larson E. Factors associated with variation in estimates of the cost of resistant infections. *Med Care*. 2010;48(9):767-75.
 90. Lesley Cryer SBS, Melanie Van Amsterdam, Bruce Leff. Costs for 'hospital at home' patients were 19 percent lower, with equal or better outcomes compared to similar inpatients. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(6):1237-43.
 91. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
 92. Puppo P, Germinale F, De Rose AF. Aztreonam vs norfloxacin: a comparative study of the treatment of urinary tract infections in ambulatory and hospitalized patients. *La Clinica terapeutica*. 1989;129(2).
 93. Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The Addition of Ceftriaxone to Oral Therapy Does Not Improve Outcome in Febrile Children With Urinary Tract Infections. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001;155(2).
 94. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4 Pt 1):560-4.
 95. Sanchez M, Collivent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2002;19(1):19-22.
 96. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(10).
 97. Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaïou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short- versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(10).
 98. Darouiche RO, Al Mohajer M, Siddiq DM, Minard CG. Short Versus Long Course of Antibiotics for Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Patients With Spinal Cord Injury: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014;95(2).
 99. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
 100. M Kolár KU, T Látal. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *International Journal Of Antimicrobial Agents*. 2001;17(5):357-63.
 101. Sharon B Meropol KAC, Zhen Chen, Jonathan A Finkelstein, Sean Hennessy, Ebbing Lautenbach, Richard Platt, Stephanie D Schech, Deborah Shatin, Joshua P Metlay. Adverse events associated with prolonged antibiotic use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(5):523-32.
 102. Heianza Y, Ma W, Li X, Cao Y, Chan AT, Rimm EB, et al. Duration and Life-Stage of Antibiotic Use and Risks of All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Cohort Study. *Circ Res*. 2020;126(3):364-73.
 103. Alvarez M, Garcia J. Tratamiento de la cistitis desde la farmacia comunitaria. *OFFARM Elsevier*. 2002:94-9.
 104. Sean Wasserman A, Messina A, Editor del capítulo Gonzalo Bearman B. Guía para el control de infecciones asociadas a la atención en salud: Paquetes para la prevención de infecciones y prácticas seguras. *International Society For Infectious Diseases 2018*, p. 1-16.
 105. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *The Journal of urology*. 2000;164(4).
 106. M. Lindsay Grayson SC, Suzanne Crowe, William Hope. Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs. 7th edition: CRC Press; 2017.
 107. Cunha BA, Editor. *Antibiotic Essentials*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., New Delhi, 2015.