

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

Editor: **Juan J. Picazo**

14.

La Infección
urinaria

2 0 0 2

Coordinador: **Miguel Gobernado y Fernando Jiménez Cruz**

Fernando Dalet

Enrique Broseta

Marina de Cueto

María Santos

Manuel de la Rosa

INDICE

Introducción

1. Diagnóstico microbiológico

- 1.1. Toma de muestras
 - 1.1.1. Obtención por micción
 - 1.1.2. Obtención en bolsa adhesiva
 - 1.1.3. Obtención por sondaje vesical
 - 1.1.4. Obtención por punción suprapúbica
 - 1.1.5. Recolección en pacientes cateterizados
 - 1.1.6. Recolección en situaciones especiales
 - 1.1.7. Conservación y transporte de la muestra

2. Datos informativos al laboratorio

3. Examen del sedimento urinario

4. Cultivos e identificación

- 4.1. Cultivo de orina
- 4.2. Interpretación de los resultados
- 4.3. Etiología de la infección urinaria
- 4.4. Piuria estéril

5. Pruebas de sensibilidad (antibiograma)

6. Métodos rápidos de detección de bacteriuria

- 6.1. Métodos químicos
 - 6.1.1. Reducción de nitratos
 - 6.1.2. Producción de catalasa
 - 6.1.3. Reducción del tetrazolium
 - 6.1.4. Presencia de glucosa
 - 6.1.5. Esterasa leucocitaria
 - 6.1.6. Bioluminiscencia
- 6.2. Métodos físicos
 - 6.2.1. Conteo de partículas
 - 6.2.2. Fotometría
 - 6.2.3. Bioimpedometría
 - 6.2.4. Microcalorimetría
 - 6.2.5. Radiometría
- 6.3. Métodos microbiológicos

7. Localización de la infección urinaria

- 7.1. Métodos directos
- 7.2. Métodos indirectos
 - 7.2.1. Diagnóstico por imagen
 - 7.2.2. Capacidad de concentración osmolar
 - 7.2.3. Determinación de enzimas
 - 7.2.4. Determinación de alfa2-microglobulina

7.2.5. Investigación de cilindros bacterianos

7.2.6. Anticuerpos unidos a bacterias (ACB)

7.2.7. Título de anticuerpos séricos frente a la proteína de Tamm-Horsfall

8. Caracterización de las cepas pielonefritógenas

9. Situaciones clínicas

9.1. Bases microbiológicas y tratamiento

9.2. Terminología

9.3. Clasificación

9.4. Infección urinaria no complicada

9.4.1. Bacteriuria asintomática

9.4.2. Bacteriuria sintomática

9.5. Infección urinaria complicada

9.6. Infección urinaria de repetición

10. Bibliografía seleccionada

14. LA INFECCIÓN URINARIA 2002

INTRODUCCIÓN

Entre todas las infecciones humanas, las del aparato urinario son una de las más frecuentes. En cualquier comunidad social suelen ocupar el segundo lugar después de las respiratorias. Hay un patrón característico y definido relacionado con las distintas etapas de la vida de los seres humanos. Son frecuentes en la infancia en ambos sexos, en la edad preescolar y en la escolar para las niñas, a menudo son asintomáticas y recurrentes; en los adultos su incidencia es muy bajas en el varón, y más alta en la mujer, sobre todo si es activa sexualmente, lleva dispositivos intrauterinos o está embarazada; en el varón, a partir de los 50-60 años, aumenta la incidencia, por la obstrucción causada por la próstata y posible instrumentación urológica; en el anciano, tanto varón como mujer, las alteraciones anatómicas y funcionales aumentan el porcentaje. Además de la edad hay otras circunstancias que influyen en la epidemiología de la infección urinaria, como son determinadas enfermedades, los cateterismos y otro tipo de instrumentación en el tracto genitourinario, la estancia hospitalaria, y otras. Esto datos se ampliarán en cada tipo de infección concreta.

1. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Excepto algunos microorganismos que se pueden encontrar en la uretra anterior, el aparato urinario está libre de microorganismos, por lo tanto, su presencia en la orina probablemente será indicativo de infección. Ante este hecho, el diagnóstico microbiológico de infección urinaria no es tarea fácil. No se trata de cultivar microorganismos sin más. Hay que tener presente que, aunque se basa en demostrar la presencia de microorganismos en la orina, que normalmente es estéril, presenta varias dificultades, la principal estriba en la valoración de lo encontrado en los cultivos ya que, de manera natural, existen microorganismos en la uretra, región genital y periné que pueden, accidentalmente, contaminar la orina y multiplicarse en ella, incluso a temperatura ambiente, pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas de los hallazgos. Por otra parte, en muchas ocasiones, hay que dirigir las técnicas a búsquedas concretas y específicas para hallar microorganismos poco habituales o inesperados y también se debe tener presente que la sintomatología clínica orientativa de las infecciones urinarias es, a veces, confusa, presentado síntomas similares a las infecciones de otra localización, incluso genital.

El diagnóstico microbiológico de una infección urinaria se compone secuencialmente de una serie de fases

bien diferenciadas cuyo informe puede detenerse en alguna de ellas. Cuantas más se hayan cumplido más completo y valioso será el informe final. Razones económicas y de estructura del laboratorio pueden obligar a soslayar alguna fase y entonces el diagnóstico microbiológico será, con certeza, incompleto. Esto no supone una imposibilidad de diagnóstico aunque su fiabilidad se reduce drásticamente.

Las fases que componen un diagnóstico microbiológico son : toma de muestras, su transporte, estudio del sedimento de la orina en fresco y por tinción, cultivo de orina, identificación del agente aislado y la realización de una prueba de sensibilidad a los antibióticos. Como variantes o métodos complementarios se encuentran la detección rápida de la bacteriuria, la localización no invasora de la infección urinaria y la caracterización de las cepas pielonefritógenas.

1.1. TOMA DE MUESTRAS*

El objetivo es recolectar una muestra que refleje lo mejor posible las características de la orina presente en la vejiga urinaria. Se ha comentado en repetidas ocasiones que el reservorio natural de los uropatógenos es el intestino y que el área perineo-vaginal de la mujer y el surco balano- prepucial del hombre, sobre todo fimótico es, a menudo, un reservorio secundario. Además, la orina debido a sus componentes químicos es un medio de cultivo adecuado para el crecimiento la toma de muestras de la orina para que la colonización accidental sea restringida al máximo.

Por ello, durante mucho tiempo, se pensó que la obtención solo se podría realizar en las mujeres mediante el uso de un catéter uretral. Ahora sabemos que siguiendo técnicas bien definidas de recolección por micción limpia pueden obtenerse muestras de confianza sin el riesgo concomitante de la instrumentación.

1.1.1. Toma de muestras por micción

Es una técnica fácil, barata, no invasora y de rápida ejecución que tiene una alta fiabilidad en la mayoría de los casos si se realiza bajo unas estrictas condiciones. Es la usada entre nosotros en el 80 % de las ocasiones. Se basa en recoger en un recipiente estéril la orina, preferible la de primera hora de la mañana por estar más concentrada, pero no imprescindible, procedente del chorro medio de la micción previo lavado escrupuloso de los genitales externos (en

especial de la mujer) con detergentes sin antisépticos. Es un método indicado para adultos y niños mayores de ambos sexos e ideal en los centros con procesamiento de grandes cantidades de muestras.

Debe usarse siempre que sea posible teniendo presente que la fiabilidad de las muestras obtenidas en mujeres es de alrededor del 80 %, cifra que aumenta hasta algo más del 90 % cuando se valoran dos muestras consecutivas con el mismo resultado y virtualmente el 100 % cuando se valoran tres muestras.

Este método de micción limpia consiste en :

- Dotar al sujeto de una toallita impregnada de detergente para el lavado de los genitales externos en la mujer y surco balano-prepucial en el hombre, junto con una segunda toallita seca para secado del área lavada. O bien un simple lavado de genitales con abundante agua y jabón, antes de acudir al laboratorio.
- Suministrarle un recipiente estéril, preferiblemente de boca ancha (alrededor de 6 cm) para una cómoda y fácil recolección de la orina.
- Antes de orinar debe retraer el prepucio el varón o separar los labios con los dedos la mujer.
- Explicarle que debe recoger la porción de orina que corresponda aproximadamente a la mitad de la micción sin tocar con las manos o los genitales la superficie interna ni los bordes del recipiente.

El seguimiento de estas normas puede ser dificultosa o imposible en hombres con fimosis importante, enfermos con incontinencia de orina, de edad muy avanzada y niños pequeños todavía sin control voluntario de la micción. En estos casos deben realizarse simples modificaciones del método o utilizar otras técnicas.

1.1.2. Recolección de la orina en bolsa adhesiva

Es evidente que para los pacientes seniles y los niños pequeños, los requerimientos para una micción limpia supera su capacidad de comprensión. Una sencilla alternativa consiste en la adaptación de bolsas de plástico estériles, con una zona adhesiva, a los genitales externos previamente lavados y secados, comercializadas en las farmacias y distribuidores de material sanitario.

Es muy útil para niños que todavía no controlan la micción voluntaria o son lo suficientemente sensibles/rebeldes al ambiente sanitario que impide la micción en las condiciones mínimas aceptables de asepsia. Para evitar largas esperas, es aconsejable que los acompañantes traigan al niño hidratado y

observen, en el momento de colocar la bolsa, si el pañal está húmedo o no. En el primer caso, con toda lógica, la vejiga estará vacía, por lo que para evitar nerviosismos es mejor salir a pasear con el niño fuera del laboratorio o de la consulta, durante al menos una hora. En el segundo caso, se procede sin dilaciones a la instauración de la bolsa, teniendo cuidado de avisar enseguida que se produzca la salida de orina. De todas formas, si no se ha obtenido una muestra de orina es necesario cambiar la bolsa cada 30-45 minutos, limpiando de nuevo la zona.

1.1.3. Obtención de orina por sondaje vesical transuretral

En menos del 10 % de los casos, la micción limpia y su variante (bolsa adhesiva) será imposible, bien porque la cooperación del paciente no es suficiente, o bien, porque se obtengan orinas muy contaminadas de forma repetida por agentes ajenos al aparato urinario (materia fecal, microorganismos no uropatógenos), en los enfermos neurológicos o con problemas urológicos obstructivos. En estos pacientes se hace imprescindible a la obtención por sondaje vesical. Debe hacerse siempre por personal especializado, sin traumatizar la uretra y con rigurosa asepsia. Se utilizarán sondas finas estériles preferiblemente de un solo uso, desechando la primera parte de la orina. Se trata de una técnica invasora y por lo tanto susceptible de iatrogenia si está incorrectamente realizada como falsas vías por rotura uretral e infecciones urinarias secundarias hasta en un 6 % de las ocasiones.

1.1.4. Obtención de orina por punción suprapúbica

Consiste en la recolección de orina directamente de la vejiga, mediante la punción y aspiración del líquido contenido en su interior. Técnica invasora recomendada en recién nacidos, lactantes y niños pequeños en los que la bolsa adhesiva haya fracasado, bien por la obtención de orina insuficiente, o bien, por la repetida y manifiesta contaminación. Puede estar también indicada en varones de cualquier edad con fimosis puntiforme, en los que existe la casi segura anidación de uropatógenos en el surco balano-prepucial, o en mujeres con bacteriurias de repetición de dudosa procedencia.

La técnica debe ser practicada por un especialista y la preparación del campo y la persona ejecutora debe observar una asepsia tipo quirófano. Básicamente, consiste en, previa desinfección de la piel con povidona yodada, estando el enfermo en decúbito supino y en ligero Trendelenburg, la introducción de una aguja en la línea media unos 2 cm. por encima de la sínfisis del pubis, hasta la vejiga palpable (vejiga llena por previa hidratación), y aspiración del contenido vesical. Con la introducción de los ultrasonidos, la técnica se ha simplificado mucho puesto que se puede realizar con aguja ecodirigida. Se evitan así los problemas de la localización manual de

la vejiga, en ocasiones de gran dificultad en las mujeres, dado el inferior tono muscular que poseen respecto al varón. Es necesario tener la precaución de averiguar si el enfermo tiene problemás de hemostasis, en cuyo caso estaría contraindicada. A veces se produce hematuria y hematoma de la pared abdominal.

1.1.5. Recolección de orina en pacientes cateterizados con sonda permanente

Es muy frecuente en los ambientes hospitalarios de la especialidad urológica y relativamente en los ambulatorios que los pacientes soporten la presencia de sondas / catéteres en la vía urinaria (sonda vesical) con salida natural, o como drenaje de la vía a través de la piel (catéteres percutáneos) a distintos niveles del aparato urinario (sonda de cistotomía, sonda de nefrostomía, sonda de ureterostomía).

La recolección de orina en pacientes con sondas de salida por la vía natural y las de cistotomía es fácil y consiste en pinzar la sonda durante al menos 1 hora y recoger en frasco estéril una porción de orina después de dejarla fluir libremente por unos instantes a través de la sonda desconectada. Para evitar posibles iatrogenias infecciosas en el acto de conexión y desconexión de la sonda, la mayoría de los fabricantes han colocado en la sonda un dispositivo especial para que la orina pueda ser extraída con la ayuda de una jeringa mediante punción de la goma o plástico.

No es posible realizar la técnica del pinzamiento en aquellos pacientes con sondas de nefrostomía o ureterostomía por el peligro de iatrogenia ascendente que comporta. Se recomienda la extracción de orina por punción del dispositivo previo a la bolsa colectora. En caso de una sonda con ausencia del dispositivo mencionado, no queda otra alternativa que desconectar asépticamente la sonda de su bolsa colectora, desinfectar la boca de ambas, secar la boca de la sonda, dejar gotear libremente durante un minuto, después recolectar en frasco estéril durante no más de 10 minutos y finalmente volver a conectar el circuito. Nunca se deben aceptar las orinas procedentes de las bolsas colectoras porque la contaminación es tan elevada que invalida cualquier intento de valoración, o, si se usa la técnica de añadir antisépticos a las bolsas, sucede todo lo contrario y se corre el peligro de informar resultados negativos erróneamente.

1.1.6. Recolección de orina en situaciones especiales

En los ambientes uronefrológicos existen algunos grupos de enfermos que muestran características especiales a la hora de recolectar orina y de su valoración.

En los ambientes uronefrológicos existen algunos

grupos de enfermos que muestran características especiales a la hora de recolectar orina y de su valoración.

- Enfermos con vejigas de sustitución Este grupo de enfermos están adscritos a la especialidad

Este grupo de enfermos están adscritos a la especialidad de urología y son portadores de vejiga ileal, vejigas de sustitución intestinal, con micción por la uretra, abocamientos de los uréteres al sigma (uretero-sigmoidostomía), con micción rectal. En el primer caso, la orina es expelida al exterior por un estoma cutáneo y recogida en una bolsa colectora. Sí se recomienda la recolección de orina para un estudio citobacteriológico, utilizar las bolsas adhesivas previo lavado aséptico y secado del estoma. Sí la evacuación de la orina se efectúa a través del esfínter anal (que actúa como cuello vesical) hay consiguiente contaminación fecal de la misma. La toma para el examen de la orina puede hacerse por recogida directa sobre un frasco no necesariamente estéril de boca ancha. El valor bacteriológico de estos análisis es muy limitado y el citológico discutible. En las neovejigas con micción uretral, el método será el de la micción media.

- Enfermos con insuficiencia renal terminal Constituye un grupo proveniente del ambiente nefrológico que están adscritos a un programa de diálisis o trasplante renal en su fase inmediata. Parte de ellos conserva una diuresis isotónica suficiente como para efectuar una toma por micción del chorro medio; sin embargo, otros solo conservan una mínima diuresis (inferior a 200 ml/día), lo que hace difícil esta técnica. Se admite la toma de muestras durante la micción sin separación de fases.

- Anurias obstructivas En estos casos, la orina es recogida por especialistas por punción directa por encima del nivel de obstrucción. La técnica de ejecución es paralela a la de la punción suprapúbica. Cualquier volumen obtenido es válido para el examen.

- Enfermos con prostatitis crónica Se requiere una toma secuencial de varias orinas y también de semen. De ello nos ocuparemos en el apartado 9 de situaciones clínicas.

1.1.7. Conservación y transporte de la orina

Una vez obtenida la orina por cualquier método debe remitirse rápidamente al laboratorio, antes de dos horas o menos tiempo en verano, o refrigerarse a $\pm 4^{\circ}$ C, temperatura en la que se puede conservar hasta 24 horas. Cuando la refrigeración no es posible, existe la posibilidad de usar tubos con un medio conservador

(B-D, Becton-Dickinson, Cockeyville), que aunque encarece la prueba, permite la conservación de la orina durante 24 horas y evita, en muchas ocasiones, falsos resultados positivos.

2. DATOS INFORMATIVOS AL LABORATORIO

Cuando se envía una muestra al laboratorio, además de la filiación del enfermo e información demográfica, identificación del solicitante del estudio y otros datos administrativos, es imprescindible acompañarla de datos adicionales, que incluyan: forma de la toma de la orina y procedencia, enfermedad de base, factores de riesgo, tratamiento antibiótico y todos aquellos orientativos para el mejor procesamiento de la orina en cuanto a sistema de cultivo y medios a elegir, tiempo de incubación, antibióticos a incorporar en las pruebas de sensibilidad microbiana, e interpretación posterior de los resultados obtenidos.

3. EXÁMEN DEL SEDIMENTO URINARIO

El sedimento de orina es quizás el análisis más solicitado por los clínicos, y el más fácil de realizar, porque no precisa de instrumentaciones complejas, y el más útil para la rápida sospecha de una infección urinaria, pero posiblemente, el que mayor número de errores diagnósticos lleva consigo. Dos son las principales fuentes de error (ambas contrapuestas) cuando se examina un sedimento de orina : la sobrevaloración y la infravaloración de los elementos observados.

Los uropatógenos desarrollan para su supervivencia en la orina una frenética fase de multiplicación. Inapreciables contaminaciones en el momento de la recogida por potenciales uropatógenos residentes en el área perineo-vaginal en la mujer y surco balano-prepucial/uretra anterior en el hombre, rápidamente llevan, si la orina no se procesa de forma inmediata, a la presencia de un ingente número de bacterias que puede confundir al microbiólogo y posteriormente al clínico. Por esta razón, la realidad es que teliales de descamación cuyo número o profundidad dan una acertada idea de la extensión de la agresión microbiana, la investigación de cilindros leucocitarios o bacterianos que pueden localizar la infección y la interpretación de la presencia de ciertos cristales (fosfato amónico-magnésico, urato amónico, carboapatita) que en orinas frescas indican la presencia de bacterias ureolíticas.

En niños pequeños, mujeres de higiene dudosa y varones portadores de sonda vesical permanente es relativamente frecuente observar la presencia de restos fecales. Carece de significado patológico y solo indica una inadecuada recogida de la muestra urinaria. En estos casos la presencia de microbiontes de varios tipos es la norma y no deben ser considerados para

ulteriores estudios.

Existe una situación quirúrgica en sujetos de ambos sexos, el abocamiento de los uréteres al sigma (ureterosigmoidostomía uni o bilateral), que comporta la presencia de materia fecal en la orina sin que sea una situación patológica ni una incorrecta recogida de muestras.

Si en las mejores condiciones de recogida y en ausencia de los factores quirúrgicos anteriores se observan restos fecales, deben ser tomados en consideración, porque constituyen un elemento diagnóstico de extraordinario valor en las fístulas intestino-urinarias a cualquier nivel. En estos casos, es preceptivo la recogida de varias muestras (no menos de tres), extremando, si cabe, las precauciones higiénicas o obteniéndolas por sondaje vesical o punción suprapúbica.

4. CULTIVO E IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

4.1. CULTIVO DE LA ORINA

Una vez examinada la orina en fresco o teñida se procede a la fase siguiente cual es el cultivo. Por razones económicas o colapso del laboratorio se admite que las orinas sin proteinuria, leucocituria, microhematuria y ausencia de bacterias en la observación directa sean consideradas sin interés bacteriológico (como cultivos negativos), por lo que no se prosigue la investigación. La fiabilidad de este proceder alcanza alrededor del 90 % de los casos. Se exceptúan aquellas orinas obtenidas por punciones directas (vesical o renal), ya que se consideran como muestras únicas y valor diagnóstico definitivo. No obstante, dada la mayor fiabilidad del cultivo, en la práctica clínica se prefiere el cultivo de orina independientemente del resultado del sedimento.

El cultivo es muy interesante ya que permite conocer el número de colonias, y por lo tanto de bacterias vivas en la muestra sembrada, la posterior identificación del género, especie, fenotipo, biotipo y genotipo en su caso de la bacteria involucrada, imprescindibles desde un punto de vista clínico y epidemiológico, para conocer la etiología de la infección urinaria, tratamiento adecuado, diferenciar reinfecciones de recaídas, y, también, la posibilidad de realizar pruebas de sensibilidad bacteriana a los diferentes antimicrobianos.

Habitualmente se usan dos tipos de cultivos, el sistema clásico en placas de Petri, sembradas con asas de platino calibradas, que permite recuento y aislamiento, y recientemente, sobre todo en los hospitales y centros con muchas muestras, los sistemas automatizados, de gran valor como muestreo y detección de bacterias de crecimiento rápido. En el método clásico se emplea dos medios de cultivo. Con

un asa de platino calibrada se deposita 0,01 ml de orina en un medio rico de crecimiento, habitualmente agar-sangre, que permite, al cabo de 18-20 horas de incubación a 35'5 ° C, el conteo de las bacterias vivas que había en la orina, por extrapolación del número de colonias detectadas en la placa, ufc/mm. Una cantidad igual de orina se siembra en otro medio, este selectivo, como puede ser el EMB de Levine o McConkey, que impiden el crecimiento de bacterias contaminantes, facilitan el desarrollo de la mayoría de las enterobacterias como *Escherichia coli* y evitan el crecimiento en sábana al que tiende *Proteus mirabilis*. Las dos placas pueden sustituirse por una única con medio de CLED (Cistina Lactosa Electrolito Deficiente), un medio diferencial no selectivo que permite el crecimiento de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Candida* y el desarrollo como colonias puntiformes de *Streptococcus agalactiae*, inhibiendo además el fenómeno de "swarming" de *Proteus spp.* En muchos laboratorios se utiliza como único medio de cultivo éste agar.

La observación de ciertos tipos de bacterias en el exámen directo (por ejemplo bacilos grampositivos o cocos gramnegativos) pondrá en guardia al bacteriólogo para el uso complementario de medios de cultivo y atmósfera especiales.

Una vez transcurrido el periodo de incubación se podrá informar semicuantitativamente del número de unidades formadoras de colonias por ml de orina (ucf/ml), multiplicando el factor de la alícuota tomada por el número de colonias contadas en la placa. Las cifras obtenidas se comparan con las ya definidas en la literatura, que tratan de soslayar las posibles contaminaciones.

Los medios generales y selectivos comentados, o similares, pueden ir incorporados en las caras opuestas de una lámina de plástico, que está dentro de un recipiente estéril; tras sumergirse en la orina e incubando puede observarse la formación de colonias bacterianas. Es un medio práctico utilizado como muestreo en muchas consultas y laboratorios pequeños, aunque en caso de positividad debe comprobarse con el sistema clásico.

4.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS

A la hora de valorar el número de colonias que se aíslan en un cultivo, clásicamente, según los criterios de Kass, del año 1956, se ha considerado que recuentos iguales o superiores a 10^5 ufc/ml, en una orina obtenida por micción espontánea, son indicativos de bacteriuria significativa en un 80% de los casos, porcentaje que se eleva al 95% cuando se repite en más de un cultivo o se acompaña de síntomas de

infección. Conteos inferiores a 10^3 ufc/ml se han considerado como de contaminación, y entre las dos cifras, dudosos o indicativos de otras circunstancias. Cuando la orina se obtiene por cateterismo, un solo conteo de 10^4 ufc/ml ya es indicativo de bacteriuria significativa, e inferior habla de una probable infección. En el caso de que la orina se hubiese obtenida por punción vesical suprapúbica o renal percutánea lumbar, cualquier recuento debe considerarse como significativo de bacteriuria; no obstante, estos criterios, universalmente admitidos hasta ahora, están en revisión desde hace algunos años, sobre todo desde 1992 de acuerdo con los criterios de un comité de expertos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, ya que son frecuentes las circunstancias clínicas en que no se cumplen. Son muchas las ocasiones en que recuentos por debajo de los indicados responden a una auténtica infección urinaria y, por lo tanto, no pueden considerarse sólo como excepciones. Tal es el caso de las orinas muy diluidas, o las que tienen pH extremos, incompatibles con la vida bacteriana, o cuando existen microorganismos de crecimiento lento como *Corynebacterium spp.*, que requieren más de 18-24 horas para su desarrollo, tiempo habitual que se mantienen en incubación los cultivos de orina, o el caso de las uretritis o las prostatitis, de lo que nos ocuparemos más adelante, o cuando existe obstrucción ureteral, pielonefritis crónica, etc.; y sobre todo, dos circunstancias demasiado comunes en la práctica diaria como para considerarlas excepciones, como son el síndrome uretral femenino y los enfermos que, por su sintomatología específica, u otra causa, están siendo tratados con antibióticos. En el síndrome uretral femenino es común encontrar conteos bajos de enterobacterias o de *Staphylococcus saprophyticus*, a veces *Chlamydia trachomatis* y, cada vez menos en nuestro medio, *Neisseria gonorrhoeae*, con síntomas poco específicos, datos a tener en cuenta a la hora de procesar los cultivos. Estos últimos casos, así como algunos de cistitis en mujeres jóvenes han hecho que, hoy día, se deba considerar recuentos de 10^3 ufc/ml e, incluso inferiores, como indicadores de infección ante una mujer con síntomas del tramo urinario inferior.

Una vez aislado el agente causante, por motivos asistenciales, epidemiológicos y científicos obvios se procede a su identificación mediante una serie de pruebas bioquímicas o de otra índole preestablecidas, no necesariamente iguales en cada laboratorio de microbiología.

4.3. ETIOLOGÍA BACTERIANA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

La invasión del aparato urinario sano esta restringido a un grupo muy selecto de microorganismos, llamados "uropatógenos", que son capaces, mediante la expresión de factores de virulencia, de sobrepasar,

soslayar o minimizar los mecanismos de defensa del huésped. En el diagnóstico microbiológico también hay que tener en cuenta que el tipo de los microorganismos que se aíslan van a variar dependiendo de las circunstancias del paciente y de sus enfermedades de base.

En la infección adquirida en la comunidad, en enfermos sin factores de riesgo específicos o enfermedades de base, *Escherichia coli*, cuya extremada y sofisticada adaptación para alcanzar las estructuras del aparato urinario son en la actualidad muy bien conocidas, es la bacteria que se aísla en más del 70% de los casos, seguida de *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*.

En los hospitalizados, con enfermedad de base obstructiva, sometidos a manipulaciones instrumentales y/o con tratamiento antibiótico, el porcentaje de *Escherichia coli* desciende a favor de otras bacterias detectándose con frecuencia *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* y otros microorganismos como levaduras, la más frecuente *Candida albicans*; en este caso las infecciones cruzadas juegan un papel importante en el tipo de flora aislada.

Cuando, además de estas circunstancias, el enfermo está inmunodeprimido es posible que otros microorganismos como, *Aeromonas spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Mycobacterium spp.* y hongos sean los causantes de la infección. El aislamiento de bacterias anaerobias, así como otros microorganismos tales como adenovirus y el BK virus, frecuente en las cistitis hemorrágicas, también es posible, pero de manera poco frecuente.

Es de esperar microorganismos diferentes ante enfermos distintos, como lesionados medulares, receptores de transplantes de órganos, neutropénicos, adictos a drogas por vía parenteral, o afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

De los datos anteriores se deduce la importancia de que cuando se solicite un cultivo de orina a un laboratorio se acompañe, junto con los datos demográficos, información concreta de las circunstancias clínicas del enfermo, de sus enfermedades de base y factores de riesgo. Esto hará posible que una orina de un enfermo, con cálculos u otra enfermedad obstructiva o inmunosupresión no sea cultivada en un medio automatizado rutinario que despacha los cultivos en poco más de cinco horas, o que se considere como patógenas a especies del género *Corynebacterium* que de otra manera serían desechadas como contaminantes, o que se valoren conteos inferiores a 10^3 ufc/ml, o el aislamiento de *Staphylococcus saprophyticus* en una mujer con molestias miccionales típicas del llamado síndrome

uretral femenino.

Deducimos, entonces, que puede ser posible el diagnóstico bacteriológico empírico en la infección adquirida en la comunidad en enfermos sin factores de riesgo, dudoso en la infección nosocomial, y prácticamente imposible en aquellos con múltiples factores de riesgo o inmunocomprometidos; en estos dos últimos casos el cultivo diagnóstico es imprescindible.

4.4. PIURIA ESTÉRIL

Hay circunstancias en que, ante la presencia de una clara piuria, detectada en el examen del sedimento, no se aíslan bacterias en la orina, algunas de las razones ya las hemos comentado, como es el caso de bacterias de crecimiento lento o que requieran medios especiales para crecer o están en pequeña cantidad, pero también puede deberse a que los leucocitos sean de procedencia uretral o vaginal derivados de una infección bacteriana no buscada como las causadas por *Chlamydia* o *Mycoplasma*, o como manifestación de una reacción inmunológica, o la respuesta ante la agresión de agentes no bacterianos como analgésicos u otros fármacos. Estas posibles circunstancias deben tenerse en cuenta y aplicar el sentido común clínico cuando aparentemente los datos obtenidos no encajen con nuestra sospecha inicial.

5. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD (ANTIBIOGRAMA)

A partir de las bacterias aisladas se procede a la práctica de un antibiograma. Raramente se admite usar orina directa para el mismo. La técnica sólo sería posible en infecciones no complicadas de mujeres donde el porcentaje de aislamientos de *Escherichia coli* es muy alto y la tasa de cultivos mixtos prácticamente despreciable, y también por razones de urgencia y gravedad del enfermo, previa tinción de Gram y observación de bacilos gramnegativos puros, aunque no es muy fiable ya que los leucocitos suelen interferir el crecimiento.

El antibiograma es ineludible en las infecciones urinarias complicadas porque los agentes etiológicos son variados, muchos con resistencia seleccionada, y por consiguiente su sensibilidad a los antibióticos imprevisible, y sólo necesario en infecciones urinarias no complicadas porque los agentes causantes son restringidos y su sensibilidad conocida y bastante constante en periodos largos de tiempo.

Se practica, la mayoría de las veces, por razones de costo y eficiencia, como técnica cualitativa, por el método de difusión de la bacteria en medio sólido, utilizando para ello discos de papel o comprimidos con una carga determinada de antibiótico. Salvo casos excepcionales o laboratorios muy preparados no es aconsejable la fabricación "casera" de los discos

porque, en general, la carga de antibiótico absorbida no es uniforme. Después de una incubación en estufa a 36,5° C durante 18-24 horas, se miden los halos de inhibición de cada antibiótico y extrapolando la CMI por medio de redes de regresión. En favor de la reproductibilidad y fiabilidad de este método de antibiograma, tanto la técnica, como la carga de los discos, diámetro de los halos e informe de resultados, hay que decir que han sido normatizadas internacionalmente.

Las principales ventajas de usar comprimidos comprende la estabilidad (ausencia de pérdidas de potencia durante el almacenaje) a temperatura ambiente (alcanza hasta 5 años) y dosificación exacta (incorporación de microcristales del antibiótico). La incorporación del disco o comprimido al medio de cultivo puede realizarse por métodos manuales o automáticos. Actualmente se dispone en el mercado de un gran número de variantes, más o menos automatizados para el procesamiento de cantidades importantes de muestras.

Las técnicas cuantitativas se realizan en medio sólido o líquido con diluciones conocidas del o los antibióticos a probar. Las primeras se usan para ensayos de gran número de cepas para un determinado antibiótico y las segundas para lo contrario, diversos antibióticos para solo una cepa. Como las concentraciones de antibióticos alcanzadas en el tracto urinario son muy elevadas, solo se practican estas técnicas en modalidades infecciosas seleccionadas (por ejemplo en las prostatitis/orquiepididimitis crónicas) donde la penetración del antibacteriano puede estar muy restringida.

Dada la profusión de antibióticos existentes en el arsenal terapéutico actual con tendencia a aumentar todavía más, un punto interesante a comentar son los antimicrobianos que deben probarse para obtener una máxima información y un menor coste económico. La idea se sustenta en los siguientes puntos :

a) No es conveniente probar aquellos antibióticos de probada ineficacia sobre el agente etiológico porque es antieconómico y su valor clínico nulo. Se exceptúan aquellos casos en los que el antimicrobiano se coloca a propósito con fines de identificación y que no se informan al clínico.

b) No deben probarse aquellos antibióticos cuya eliminación renal bioactiva sea inferior al 10 %, independientemente de su eficacia *in vitro*, como macrólidos y lincosaminas, cloranfenicol y ácido fusídico

c) En infecciones urinarias no complicadas se utilizarán solo los cabezas de serie más simples. Si

estos son activos (alta probabilidad) también lo serán sus congéneres más sofisticados. Por ejemplo, si un *Escherichia coli* es sensible a la cefazolina o ácido pipemídico, también lo será a las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, o fluoquinolonas, respectivamente. En caso contrario, el antibiograma debe completarse adecuadamente. Se han comunicado dispersiones considerables de resultados cuando se prueban discos de papel impregnados con β -lactámicos e inhibidor de β -lactamasas (amoxi/clav y ampicilina/ sulbactam) respecto a las técnicas cuantitativas, debido a la relativa inestabilidad de estos inhibidores en los discos de papel (tendencia a la hidrólisis), lo que se puede evitar sustituyendo por comprimidos los discos de papel.

d) Todas estas consideraciones conducen a la conclusión de que es necesario el planteo de varios antibiogramas base, según el agente etiológico aislado:

- Antibiograma "reducido" para cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* en infección urinaria no complicada. Consta de un máximo de 7 antimicrobianos cabezas de serie. Resistencia a cefazolina, ácido pipemídico o gentamicina implica la ampliación del mismo.

- Antibiograma "ampliado" para otros bacilos gramnegativos (excluidas *Pseudomonas spp.*, y *Acinetobacter spp.*), cepas con resistencias del grupo anterior y en infecciones complicadas, pielonefritis y sepsis de origen urológico. Se ha sugerido formalmente que para probar la actividad sobre gramnegativos de todas las fluoquinolonas actuales basta la inclusión de norfloxacin y ciprofloxacina, pudiéndose extrapolar los resultados para el resto de la serie, considerando, sobre todo para gramnegativos, la resistencia cruzada entre ellas.

- Antibiograma "selectivo" para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*.

- Antibiograma "selectivo" para grampositivos.

- Antibiograma "selectivo" para prostatitis.

Es evidente que estas sugerencias sólo son válidas para el caso de que la única infección sea la del aparato urinario, algo que a veces no sucede en los enfermos hospitalizados con más de un foco de infección, y también depende mucho de la organización de cada laboratorio, del uso rutinario de pruebas de sensibilidad automatizadas, con paneles fijos de antibióticos, y otra serie de circunstancias variables en cada laboratorio. No cabe duda, por ejemplo, que el antibiograma secuencial alarga el tiempo de respuesta.

6. MÉTODOS RÁPIDOS DE DETECCIÓN DE LA BACTERIURIA

El tradicional largo periodo de tiempo que se necesita para la realización de las pruebas microbiológicas, conduce a menudo a los clínicos a confiar exclusivamente en su propia experiencia, en especial frente a una emergencia. De esta forma, se considera el informe microbiológico como un elemento, que en el mejor de los casos, sirve solamente para confirmar o excluir una hipótesis etiopatogénica y una decisión terapéutica.

Este estado de cosas penaliza el estudio de las enfermedades infecciosas que son frecuentemente imposibles de diagnosticar en el laboratorio en un periodo de tiempo adecuado. Todo ello ha contribuido negativamente en el significado y valor del informe microbiológico, que es a menudo subestimado e incluso simplemente ignorado.

El esfuerzo tecnológico realizado ha cristalizado en la aparición de una serie de técnicas más o menos costosas que han permitido mejorar sustancialmente los tiempos de un laboratorio microbiológico. Se define como método rápido toda aquella técnica que hace posible disponer de un informe, aunque solo sea en fase preliminar durante las primeras 4 horas. En el contexto de las enfermedades infecciosas en general, este informe preliminar no será en muchas ocasiones único, sino que ira seguido de otros confirmativos y más precisos en pocas horas, acortando la duración del informe definitivo.

En el capítulo de la detección de infecciones urinarias, los métodos y las etapas se han simplificado ostensiblemente por dos razones fundamentales; en primer lugar, porque pueden obtenerse respuestas finales casi inmediatas cuando los casos son negativos; y en segundo, porque el conocimiento que da el informe preliminar en los casos positivos es lo suficientemente valioso como para efectuar un diagnóstico de firme sospecha e iniciar una terapia razonada.

Los métodos rápidos aplicados al diagnóstico de las infecciones urinarias detectan la presencia de microorganismos en la orina en un tiempo que varía entre pocos minutos a varias horas. Están diseñados de forma que amplían su utilidad en dos vertientes distintas. Una de ellas se refiere a la construcción de aparatos de diagnóstico rápido que permiten la posibilidad de procesar grandes cantidades de muestras de orina (más de 100 muestras/día) en un tiempo relativamente corto (máximo de 4 horas). La segunda vertiente ha proporcionado métodos rápidos de realización muy simple que incluso permiten su práctica en la propia consulta del médico por personal no especializado.

Esto constituye un importante avance diagnóstico porque se pueden efectuar controles de enfermos rápidamente, enviando al especialista microbiólogo solo aquellos casos en los que la prueba ha resultado positiva. Se consiguen con ello tres objetivos fundamentales : mejor control del enfermo, abaratamiento de los costes y, todo esto, unido a una mayor rapidez (a veces minutos).

Los métodos rápidos de detección de la bacteriuria se dividen en tres grandes grupos : métodos físicos, químicos y microscópicos.

6.1. MÉTODOS QUÍMICOS

Se han desarrollado numerosos métodos químicos para la rápida detección de la presencia de bacterias en la orina. Todos ellos se fundamentan en reacciones químicas que el microorganismo produce frente a sustratos propios de la orina, o bien, añadiendo (la forma más común) sustratos específicos que cambian de color por la acción química de la bacteria, la mayoría de las veces incorporados a "tiritas" de celulosa. En general, en la misma "tirita" se incorporan sustratos para detectar densidad, proteínas, pH, glucosa, acetona, sangre, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos, esterasa leucocitaria y otros parámetros. Todos, excepto la bioluminiscencia, son métodos muy simples y rápidos, que no precisan de utillaje ninguno, de bajo coste económico y que pueden ser realizados por personal sanitario no especializado.

6.1.1. Reducción de nitratos

El principio se basa en la adición a la orina problema de nitratos que en presencia de bacterias serán reducidos a nitritos o nitrógeno molecular. La reacción en medio ácido con ácido sulfanílico y alfa-naftilamina proporciona un compuesto de color rojo (aril-hidracina). En la práctica se realiza mediante tiras reactivas de papel (incoloras) que llevan incorporado el sustrato y los reactivos. En caso de cambio de color a rojo se interpreta como una prueba positiva (presencia de bacteriuria). El tiempo de lectura es inferior a 2 minutos, por lo que puede ser conectado a un procesador automático para grandes cantidades de muestras.

Los principales inconvenientes se hallan en que no todos los uropatógenos reducen los nitratos, como los enterococos, dando resultados negativos falsos, hecho similar ante pequeño número de bacterias. Por otro lado, la presencia de saprofitos contaminantes, puede dar resultados positivos. Es por tanto un método rápido y barato, aunque poco sensible y específico.

6.1.2. Producción de catalasa

La enzima catalasa se encuentra en la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias. El ensayo consiste en introducir en la orina problema una tira reactiva impregnada con agua oxigenada, la cual en presencia de bacterias desprenderá burbujas de gas. Es un

método muy sencillo y rápido cuyo principal inconveniente es la de no detectar (falsos negativos) la presencia de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* (no productores de catalasa), bacterias que son con bastante frecuencia agentes causales de infecciones urinarias. También debe tenerse en cuenta que bacteriurias con escaso número de bacterias pueden dar lugar a resultados de difícil interpretación. Es, por lo tanto, bastante sensible, rápido y barato, pero poco específico.

6.1.3. Reducción del tetrazolium

El clorhidrato de tetrazolium (incoloro) es un compuesto químico que actúa como aceptor artificial de electrones en la cadena oxidativa biológica. Esta reducción da lugar a un compuesto, el formazán, que es de color rojo. La introducción en la orina problema de una tira impregnada con dicho compuesto detecta rápidamente la presencia de bacterias por cambio de color. Es tal vez el mejor método químico, aunque tampoco distingue las bacterias contaminantes (falsos positivos). Es sensible, específico y barato, pero solo con relativa rapidez.

6.1.4. Presencia de glucosa

La orina contiene normalmente cantidades de glucosa muy pequeñas, que han escapado a la acción reabsorptiva del túbulo proximal. Por otra parte, prácticamente todos los uropatógenos utilizan la glucosa en su ciclo oxidativo. Esto significa que en una orina con bacteriuria no se detectará glucosa por haber sido consumida por las mismas. La determinación de glucosa se realiza por métodos enzimáticos muy sensibles y específicos, que evitan las interferencias que se producen cuando se utilizan los métodos reductores. La introducción de una tira reactiva debe dar, en caso negativo, un cambio de color al detectar la presencia de glucosa; en caso contrario, significa la existencia de bacterias. El principal inconveniente reside en aquellos enfermos con glucosurias no fisiológicas, tales como diabéticos o sobrecarga de glucosa (sueros glucosados) que dan lugar a falsos negativos. Tampoco distingue la posible presencia de agentes contaminantes (falsos positivos). Es un método muy sensible, poco específico, rápido y barato.

6.1.5. Esterasa leucocitaria

Es otra prueba rápida basada en el hecho de que la presencia de leucocitos suele asociarse, como respuesta inflamatoria, a la infección urinaria. Detecta, por lo tanto, so-lo leucocituria o piuria de manera indirecta, que evidentemente, también es común en la mayor parte de los procesos inflamatorios por cualquier circunstancia, en los tumores, contaminación vaginal y otras situaciones clínicas. La "tirita" está impregnada con un éster del ácido indoxil carboxílico y sal de diazonio, que al exponerse a la esterasa leucocitaria reaccionan a color azul, detectando tanto

leucocitos intactos como los lisados. La sensibilidad y la especificidad son altas, pero se pueden aplicar a la prueba todas las limitaciones que tiene el examen microscópico de la orina.

6.1.6. Bioluminiscencia

Este método precisa de una costosa instrumentación (sistemas 3M/Lumac, 535 Luminometer y Monolight), y se fundamenta en que el ATP bacteriano en presencia del sistema enzimático luciferin-luciferasa trae consigo la emisión de luz, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de ATP y en consecuencia a la concentración microbiana en una muestra dada. Esta técnica posee una innegable ventaja cual es la rapidez y sensibilidad; sin embargo presenta la dificultad de encontrar un método de extracción del ATP que sea exclusivamente de origen bacteriano, ya que los leucocitos y otras células también lo tienen, y obviar el llamado fenómeno del apagón debido a esta causa. También hay que contar con la presencia en la orina de inhibidores del sistema luciferinasa (urea, sulfatos, cloruros). La sensibilidad se coloca en el umbral de 10^4 - 10^5 bacterias/ml de orina, que comparados con las técnicas fotométricas muestran un 6% de falsos negativos. El valor predictivo negativo llega al 97%.

Algunos sistemas basados en métodos de tinción o químicos se han automatizado, entre ellos disponemos del Uriscreen, que detecta la producción de catalasa por las bacterias y los leucocitos, con una especificidad del 79%, puesto que, aproximadamente, un 10% de las bacterias causantes de las infecciones urinarias no producen catalasa. El Autotrack, informa de bacterias y células en la orina por fluorescencia, después de haberlas hecho pasar por una tira de papel de filtro y teñirlas con naranja de acridina, con un valor predictivo negativo del 100%. El sistema RUS (Rapid Urinary Screen) detecta por colorimetría la producción de enzimas bacterianos y de los leucocitos neutrófilos, con una sensibilidad del 92% y un valor predictivo negativo del 96%. El sistema Ramus (Rapid Automatic Microbiologic Urine Screen) puede, por medio de un contador y distribuidor de partículas e impedancia eléctrica, evidenciar, separadamente, bacterias, leucocitos y hematies, con una sensibilidad del 95,6%, una especificidad del 93,8% y un valor predictivo negativo del 98%; el Bactec-T-Screen es también colorimétrico, semejante al Autotrack, pero usa un colorante no fluorescente en vez del naranja de acridina.

6.2. MÉTODOS FÍSICOS

Las extensas y variadas ofertas comerciales que existen en la actualidad se reducen a tres técnicas: conteo de partículas, fotometría y bioimpedimetría. Son técnicas cuyo utillaje inicial precisa de un desembolso monetario importante, pero permiten el procesamiento de grandes cantidades de muestras en un corto periodo de tiempo.

Se trata de métodos muy interesantes desde el punto de vista de su capacidad para descubrir la presencia de microorganismos en orina, independientemente de su viabilidad y su número; no obstante, quedan todavía algunos problemas por resolver para su total eficacia práctica. En su mayoría son automáticos, los más fiables son los que captan la presencia de bacterias por su crecimiento, avisando cuando han detectado un aumento exponencial. Son fiables para las bacterias de crecimiento rápido y útiles cuando, de manera rutinaria, se ha de procesar un gran número de orinas, pero siempre teniendo presente sus limitaciones. Es importante tener en cuenta que se usan sólo para muestreos de orina y que el principal propósito de los mismos es demostrar, rápidamente, las que no contienen bacterias. La principal razón de su empleo es eliminar 70-80% del trabajo generado por las orinas en un laboratorio que maneje muchas muestras, ahorrando tiempo, personas y espacio y dar, en el caso de verdaderos resultados negativos, un beneficio clínico. Lo que debemos exigir a estos sistemas es que sean rápidos, sencillos, específicos, baratos y de alto poder predictivo.

6.2.1. Conteo de partículas

El conteo de partículas se realiza en un contador que se halla combinado con un analizador de distribución en relación a su tamaño; sin embargo, aunque los resultados parecen buenos, existen numerosas interferencias debido a la presencia en la orina de desperdicios celulares, lo que hace necesario que el tratamiento previo de la muestra con ultrasonidos debería estar exactamente estandarizado. Es una técnica altamente sensible y rápida con el inconveniente de su baja especificidad y alto coste económico respecto al utillaje.

6.2.2. Fotometría

Son sistemas que detectan crecimiento bacteriano por medio de turbidimetría. El principio se basa en remplazar el ojo humano por sensores ópticos, desde un simple fotómetro a microdensitómetros, capaces, con la ayuda de una computadora, la tecnología láser y luz indirecta esparcida, de analizar la imagen que producen los cambios en las densidades ópticas. La técnica es sensible sólo para las bacterias de crecimiento rápido, no pudiéndose aplicar para los casos, como litiasis, inmunodeprimidos, etc. en que se sospeche bacterias de crecimiento lento o que requieran medios especiales, y tampoco diferencia bacterias patógenas de las contaminantes. El principio del método es sencillo y se trata de diluir la orina en un líquido de cultivo adecuado que permita el desarrollo de cualquier microorganismo presente. Buenos sistemas automáticos son el MS2, dejado de comercializarse en España, el AutoMicrobic System (AMS, Vitek), el Cobas-Bact y el AutoBac. El tiempo requerido para obtener un cierto grado de turbidez depende de la concentración inicial de bacterias.

Tienen una sensibilidad superior al 95% y una especificidad aproximada del 90%, relativa rapidez y coste económico medio-alto. El AMS-Vitek, un sistema muy automatizado de los usados en los laboratorios, y además de muestreo de orinas sirve para identificar bacterias y hacer pruebas de sensibilidad. Usa pequeñas tarjetas de plástico, autocargables con la orina (20 pocillos) u otras muestras, con substratos liofilizados como soporte para todas las pruebas. La máquina decide el tiempo de incubación y lectura de acuerdo con la velocidad y crecimiento de las bacterias. Fue propuesto para el muestreo de orinas ya en 1977. La tasa de detección de bacteriuria es superior al 90% considerando todas las bacterias posibles, con un valor predictivo negativo del 98% cuando el punto de corte se establece en 10^5 ufc/ml. Otro buen sistema es el Uro-Quick, basado en el mismo principio, pero con modificaciones en la lectura por medio de rayo de láser polarizado y detectores colocados alrededor de los tubos donde se deposita la muestra. Puede leer simultáneamente hasta 120 orinas, que se incuban dentro de la misma máquina. El medio de cultivo está adaptado para permitir el crecimiento de la mayoría de los patógenos urinarios incluyendo levaduras y *Pseudomonas* hasta una concentración que permita tomar decisiones entre 1 y 3 horas. En cualquier momento se puede visualizar la marcha del cultivo por medio de curvas de crecimiento que se muestran en la pantalla del sistema informático que incorpora el sistema. La sensibilidad es del 94%, la especificidad de 97%, el valor predictivo positivo del 98%, el valor predictivo negativo del 98%, y la eficiencia del 96%.

6.2.3. Bioimpedimetría

Se fundamenta en que la presencia de bacterias, las cuales se están multiplicando en un medio líquido, trae consigo cambios en la composición química del medio, lo que produce variaciones en su conductividad o resistencia eléctrica. Las variaciones que se producen en un determinado periodo de tiempo son proporcionales a la cantidad de bacterias en la muestra. En general se puede afirmar que los instrumentos no son particularmente difíciles de manejar, la muestra no requiere pretratamiento y pueden ser conectados a un microcomputador para la lectura de datos. Su principal inconveniente, al igual que los métodos fotométricos, es la incapacidad de reconocer bacteriurias debidas a bacterias de crecimiento lento. Es un método muy sensible y bastante específico con relativa rapidez y coste económico elevado.

6.2.4. Microcalorimetría

Las bacterias al crecer y desarrollar sus procesos metabólicos desprenden calor que puede medirse con microcalorímetros. Unas 10^5 bacterias de la especie *Escherichia coli* generan hasta 30 U/cal/seg/ml, al cabo de una incubación de 3 horas en un medio de

cultivo adecuado. El sistema se desarrolló principalmente para medir la sensibilidad bacteriana a los antibióticos y se usa muy poco.

6.2.5. Radiometría

El sistema Bactec de Becton-Dickinson, emplea substratos radiomarcados, con ^{14}C , que al ser metabolizados por las bacterias liberan $^{14}\text{CO}_2$ que es medido en un contador radiométrico. El método es complejo y poco práctico para la detección de bacteriurias, pero excelente para el cultivo de micobacterias, tanto en orina como en otras muestras, ganando muchos días a los sistemas convencionales usados para estas bacterias especiales de difícil crecimiento.

De los métodos automatizados disponibles, basados en cualquier procedimiento técnico, se puede decir que la mayoría han alcanzado un buen grado de seguridad en el descarte de orinas negativas, los principales problemas que presentan es que son más caros inicialmente, cuando hay que invertir en la máquina, aunque luego se amortizan enseguida, la presencia de algunas células, cristales, y cilindros pueden modificar, ligeramente, los resultados. Los sistemas que se basan en multiplicación de bacterias no son útiles para las de crecimiento lento y para un buen porcentaje de *Staphylococcus* y levaduras. Los que se apoyan en la colorimetría pueden verse alterados por los pigmentos. Los que utilizan la filtración y tinción no diferencian entre bacterias vivas o muertas, patógenas o no. Por otro lado, esté claro que todo lo que sea automatización y cambiar hábitos y costumbres exige una preparación, distinta a la clásica, sobre todo en la interpretación de los hallazgos, tanto de los microbiólogos como de los clínicos.

6.3. MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS

- Exámenes en fresco y tinciones
Tal como se ha descrito anteriormente, el examen de un sedimento de orina en fresco es una técnica de sospecha de infección urinaria que por su tiempo de realización puede ser considerada como un método rápido. Según se use orina centrifugada o no, teñida o no, existen varias posibilidades que correlacionan el número de microbios observados con los cultivos cuantitativos. La combinación de la visión en fresco y teñida por el método de Gram, imprescindible en los casos graves y urgentes, puede competir en simplicidad y eficacia con las más sofisticadas técnicas mencionadas anteriormente. Estas solo se justifican cuando el número de muestras a procesar es tan elevado que el tiempo que debería emplearse para la investigación microscópica y tinción supera la capacidad técnica del laboratorio.

- Detección de antígenos de uropatógenos
En el caso de sospecha de pielonefritis o sepsis de origen urinario, es importante detectar, por el mismo

método que se buscan otros antígenos en el líquido cefalorraquídeo, la presencia de *Escherichia coli* K1, por cursar la infección con más gravedad.

7. LOCALIZACIÓN DE LA INFECCION URINARIA

Uno de los puntos más interesantes respecto al tratamiento de las infecciones urinarias es el que se refiere a la localización del nivel de invasión. Conocer el lugar de localización de la infección urinaria es de suma importancia porque va a condicionar el tipo de tratamiento antimicrobiano, las dosis y, lo que es muy importante, la duración del mismo. Por ello, siempre se ha tratado de encontrar métodos e indicadores clínicos que ofrezcan cierta seguridad de donde esté localizada la infección del aparato urinario, si es de vías o si es parenquimatosa, y de que tipo de parénquima. Las infecciones urinarias, como ya hemos indicado, se clasifican en dos grupos: infección intersticial o parenquimatosa (mal llamada infección alta), como pielonefritis, prostatitis y orquiepididimitis, e infección del tracto urinario o de vías (mal llamadas infección baja), como cistitis y síndrome uretral femenino. La dificultad principal ante esta clasificación estriba en saber como se van a distinguir ambas entidades.

La sintomatología clínica cuando es completa y florida permite esta diferenciación. Así, en las infecciones urinarias no complicadas, con la excepción de la bacteriuria asintomática y la prostatitis crónicas, son procesos de tipo agudo y los datos clínicos aportados por el enfermo permiten establecer, en la mayoría de los casos, alrededor del 90 % una diferenciación muy segura. Por ello, las técnicas de localización sólo están justificadas en los casos de duda, en la prostatitis crónica y en la bacteriuria asintomática.

El panorama cambia sustancialmente cuando se consideran las infecciones urinarias complicadas. El diagnóstico clínico solo orienta en el 50 % de los casos, puesto que en el resto, los síntomas son incompletos y/o complejos (deformación por la causa complicante) o faltan totalmente (casos crónicos). Además de los datos clínicos orientativos existen métodos directos y métodos indirectos.

Los métodos directos son biopsia, cateterismo uretral, punción renal percutánea y la técnica del lavado vesical. Entre los indirectos citaremos la sintomatología clínica, urografía, presencia de cilindros en la orina, concentración urinaria, excreción de enzimas, distribución del galio ^{67}Ga , y detección de anticuerpos que se unen a las bacterias causantes de la infección, los llamados ACB (antibody coated bacteria).

7.1. MÉTODOS DIRECTOS

La biopsia renal no es segura desde un punto de vista diagnóstico, motivado porque la alteración

parenquimatosa no suele tener distribución homogénea: la pielonefritis, por ejemplo, es una infección focal. El cateterismo ureteral, la punción renal percutánea y el cultivar la orina procedente del colector correspondiente, es un buen método de localización, aunque requiere instrumentación y tiempo. El lavado vesical, método preconizado por Fairley ya en 1967, consiste en instilar en la vejiga, por cateterismo, 2 litros de solución salina fisiológica con un antibiótico aminoglucósido, recogiendo luego el líquido vesical a los 10, 20 y 30 minutos. La localización de la infección es vesical si los 3 cultivos són estériles, mientras que puede ser renal si siguen siendo positivos.

7. 2. MÉTODOS INDIRECTOS

De los datos clínicos que se pueden considerar como indirectos nos ocuparemos ampliamente en el apartado 9.

7.2.1. Diagnóstico por imagen

Entre los estudios, para los casos que por fracaso terapéutico de una infección correctamente tratada existan sospechas de uropatía obstructiva u otras anomalías anatómicas, están las radiografías con o sin contraste, la ecografía, la TAC y la resonancia magnética, con cuyo uso pueden detectarse alteraciones condicionantes de infecciones parenquimatosas crónicas de origen, la mayor parte de las veces, obstructivo. La exploración radiográfica es obligatoria en los neonatos y lactantes, ya que la bacteriuria suele ser secundaria a alteraciones anatómicas, generalmente corregibles y su ignorancia puede llevar, con los años, a situaciones graves de infecciones crónicas e insuficiencia renal.

La utilización de la sustancia radioactiva galio y su posterior distribución por el organismo, da buenos resultados, sobre todo en los niños, pero es un sistema caro y complejo.

7.2.2. Capacidad de concentración osmolar

Pretéritos trabajos demostraron que los pacientes con pielonefritis tenían una capacidad para concentrar la orina menor que los sujetos normales. Se observó en un estudio con 66 pacientes (31 cistitis y 35 pielonefritis) que la media de la máxima concentración osmolar era significativamente menor (784 ± 167 mOsm/Kg en infecciones unilaterales y 721 ± 112 mOsm/Kg en infecciones bilaterales) en el grupo con infección renal respecto del grupo con cistitis (894 ± 163 mOsm/Kg). Incluso se pudo comprobar por recogida selectiva de orina en los casos con infección unilateral que el riñón afectado era el causante del descenso de la capacidad de concentración. método fácil, rápido y barato, pero que adolece de un intervalo diferencial cuantitativo bajo entre un tipo y otro de infecciones, lo que se traduce en un alto porcentaje de casos duda.

7.2.3. Determinación de enzimas

En condiciones fisiológicas, las enzimas que se pueden encontrar en la orina derivan principalmente del riñón y tienen unos niveles conocidos. Cuando se produce una alteración renal, infecciosa o no, muchas enzimas se elevan por encima de los límites normales. Estas pueden tener procedencia preglomerular, de poco interés en las infecciones urinarias; glomerular cuando hay lesión del mismo, pasando, sobre todo, las enzimas de alto peso molecular; tubular, al no reabsorberse las de bajo peso molecular; y postrenal. Entre las enzimas que se liberan cuando hay daño renal, son muchas las que se han buscado, como L-lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, lisozima (LIS), β -glutamyltransferasa (GGT), malonato deshidrogenasa (MDH), aminopeptidasa microsomal, β -N-acetilgalactosaminidasa (NAGT), β -glucuronidasa (GRS), entre otras. Cuando hay pielonefritis suben NAG, GGT, GRS y aminopeptidasa microsomal, en la aguda, y LIS, LDH5 y MDH, en la crónica; en las cistitis solo la LDH, pero la LDH1 en vez de la LDH5; en las glomerulonefritis, las mismas que en las pielonefritis agudas, con la excepción de GGT; y en el caso de necrosis tubular aguda, además de las enzimas anteriores, sube también la fosfatasa alcalina. Para algunos autores, una de las más útiles es la isoenzima LDH-5 (lactato deshidrogenasa) con una fiabilidad de más del 97%, es entre 30 y 50 veces más alta en los casos de pielonefritis que en los de cistitis, se determina por electroforesis del suero del enfermo. La técnica consiste en la práctica de una electroforesis de 40 minutos a 220 V con un frente de 8,5 cm en membrana de cellogel de la orina del enfermo problema. Una vez finalizada la migración se añade el sustrato LDH-revelador, incubándose las tiras en cámara húmeda a 37 °C durante 15-20 minutos. Al cabo de este tiempo, las fracciones aparecerán en color violeta claramente diferenciadas. La valoración cuantitativa puede hacerse por simple observación visual (método semicuantitativo), o bien, empleando un lector adecuado. Tiene el inconveniente de no ser muy específica al elevarse, en las hepatitis, colestiasis, sepsis y otras enfermedades, y subir menos en las pielonefritis agudas que en las crónicas. Así, esta enzima, como otras, se altera rápidamente en la orina, por diferentes inactivadores o activadores, como las simples variaciones de pH o temperatura, lo que obliga a buscar técnicas muy meticulosas y engorrosas, o investigar, en el futuro, métodos menos perfectos pero más rápidos que resulten útiles y orientativos.

7.2.4. Determinación de la alfa2- microglobulina

Hace casi dos décadas se sugirió que el aclaramiento de alfa2-microglobulina estaba incrementado en los enfermos con pielonefritis; sin embargo, se comprobó que muchos otros factores podían también aumentar esta excreción, por lo que su determinación para la localización de la infección ha sido abandonada.

7.2.5. Investigación de cilindros bacterianos

En 1980 Lidner y cols. identificaron con la ayuda del microscopio electrónico de barrido a 5.000 aumentos, una entidad en el sedimento urinario que es específico para el diagnóstico de pielonefritis: el cilindro bacteriano. Según los autores, estos cilindros sólo se han encontrado en enfermos con pielonefritis y están formado por bacterias ligadas por hebras fibrilares de naturaleza proteica, acompañadas con frecuencia de leucocitos en varias etapas de degeneración. Se considera que ya que la microscopía electrónica los ha identificado, el observador experimentado puede detectarlos por técnicas de interferencia diferencial de Normaski o en contraste de fases e, incluso, en los análisis de un sedimento urinario teñido. De esta forma, el diagnóstico de pielonefritis puede realizarse de inmediato con el sencillo y rápido método del análisis de un sedimento urinario. De las tres alternativas propuestas, la tercera parece un tanto peligrosa porque durante el secado y manejo posterior de la técnica tintorial pueden producirse agregados bacterianos que induzcan a un error en el observador. Desde luego, el método presenta la más alta especificidad posible asociada a una extraordinaria sencillez en el método. El principal inconveniente es su sensibilidad, ya que no todas las pielonefritis cursan con la formación de cilindros bacterianos, lo que da una fiabilidad en caso negativo muy baja.

7.2.6. Anticuerpos unidos a bacterias (ACB)

Thomás y Jones describieron un método por inmunofluorescencia para detectar la presencia en la orina de anticuerpos ligados a bacterias. Según los autores, con él se pueden diferenciar las infecciones parenquimatosas de las de vías. Se fundamenta en el hecho de que las infecciones del tracto urinario son superficiales (vía externa del huésped) y por ello no se estimula la producción de inmunoglobulinas. Por el contrario, las infecciones que afectan los parénquimas corresponden al medio interno del huésped, por lo que si la bacteria se encuentra allí localizada, se estimula la síntesis de anticuerpos específicos. Varios autores confirmaron las expectativas en los años siguientes y definieron, además, que los anticuerpos son de síntesis intrarenal, que aparecen a los 11 días de la infección y que están dirigidos contra el antígeno somático O. En una fase posterior se identificó que los anticuerpos iniciales pertenecían al tipo IgA-secretora.

El método de realización es fácil y sencillo, fundamentándose en la demostración de anticuerpos en el sedimento de orina por adición de un suero antigammaglobulínico humano marcado con fluoresceína. En caso de haber anticuerpos ligados a bacterias el antisuero pigmentado queda retenido en la superficie de la bacteria por la reacción antígeno-anticuerpo y no es extraído por el lavado posterior. La observación al microscopio con luz ultravioleta con objetivo seco (40x) o inmersión (100x), permite

observar a las bacterias presentando fluorescencia verde. En este caso se dice que la reacción es positiva, lo que se interpreta como signo de infección parenquimatosas. En caso contrario no se produce la fijación del antisuero y este es extraído durante el lavado. La técnica, no se afecta por la inmunodepresión y, bien hecha, con la técnica normalizada, es fiable, con una sensibilidad superior al 80% y una especificidad mayor del 75%, con valor predictivo positivo del 80% para infecciones parenquimatosas, si da positiva y del 85% para las de vías si el resultado es negativo.

Los títulos son 1/40 en más del 95% de las infecciones de vías e $\geq 1/60$ en las de parénquima, más altos cuando la infección esta producida por *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*, entre 1/640 y 1/320, que cuando está causada por *Pseudomonas*, título 1/160. La prueba es también positiva en prostatitis, epididimitis, cistitis hemorrágica y en algunos casos de uretritis; y puede ser negativa, aunque la infección sea parenquimatosas, cuando la tasa de anticuerpos, debido al tiempo de evolución, sea baja. Todavía no está bien valorada en situaciones especiales como embarazo, lesionados medulares, receptores de órganos y niños muy pequeños.

7.2.7. Título de anticuerpos séricos frente a la proteína de Tamm-Horsfall

Otro método de localización es investigar Ac tipo IgG o IgM frente a una mucoproteína de origen renal, la llamada proteína de Tamm-Horsfall, que se libera cuando hay destrucción de las células tubulares renales; el mejor método es el de enzimoimmunoanálisis (EIA), usando como detector suero de conejo antihumano conjugado con fosfatasa alcalina y p-nitrodifenil fosfato como revelador. Esta determinación se ha mostrado como un método muy seguro para diferenciar infecciones parenquimatosas de las del tracto urinario. La eliminación de estos auto-anticuerpos se incrementa 5 o más veces en casos de infección intersticial renal. Esta elevación es independiente de la presencia o no de sintomatología clínica.

Brevemente, la metodología consiste en incubar con movimiento circular el suero problema en tubos de plástico a temperatura ambiente durante 5 horas. Se lava y se añade un antisuero anti-IgM o anti-IgG humano de conejo conjugado con fosfatasa alcalina. Se incuba durante toda la noche, se lava y se mide espectrofotométricamente la actividad enzimática remanente en los tubos mediante la adición de p-nitrodifenil fosfato disuelto en un buffer de dietilamina (1 mol p-NDF/litro DTA, pH 9,8) como enzima sustrato. Los resultados se expresan en porcentajes respecto de un suero de referencia.

La técnica es lenta, el resultado se conoce a las 24

horas y puede servir tanto para orientar sobre la localización de la infección como para controlar su evolución. La sensibilidad esta condicionada a una lesión tubular previa que haya permitido el acceso de la proteína de Tamm-Horsfall al intersticio renal y la producción de autoanticuerpos. La especificidad es su punto débil ya que esta proteína también puede liberarse cuando hay daño celular renal por otras causas distintas a bacterias, como son el uso de antibióticos aminoglucósidos, fenacetina, fósforo, tetracloruro de carbono, venenos biológicos de reptiles, arácnidos, setas y otros.

7.2.8. Frente a las bacterias infectantes

La presencia de Ac séricos frente a las bacterias infectantes, obtenidas de la orina por centrifugación, es un método antiguo descrito por Needell en 1955 y ampliamente estudiado por Percival basado en la cuantificación sérica de los anticuerpos. Pueden detectarse mediante técnicas de EIA, hemaglutinación u otras. El fundamento fisiopatológico es paralelo al descrito en el apartado anterior, pero en esta ocasión los anticuerpos que se intentan medir son circulantes.

Se hace con bacterias muertas, como antígeno, con el suero del enfermo y con sistemas de detección de la unión Ag-Ac, bien hematíes, conjugado de peroxidasa u otros. La técnica con hematíes es sencilla aunque bastante engorrosa. Se basa en una seroaglutinación usando como revelador biológico a hematíes humanos del grupo 0. El agente causal se suspende densamente en suero fisiológico, se homogeniza con un mezclador y se inactivan las bacterias por ebullición durante 90 minutos y adición de alcohol etílico al 95 %. La suspensión así inactivada es entonces mezclada a partes iguales con una suspensión de hematíes, se incuba a 37° C durante 45 minutos en baño maría y se lava con fisiológico para eliminar el exceso de bacterias que no se han adherido a la superficie del hematíe. A esta suspensión se le añade el suero del enfermo en igual volumen y a dilución progresiva. Se incuba de nuevo durante 45 minutos y se observa la presencia de aglutinación a través de un transiluminador. El último tubo en presentar aglutinación corresponde al título de anticuerpos específicos.

El problema de esta técnica surge en la interpretación clínica de los resultados. ¿Cuál es el valor discriminativo entre infección de vías y parenquimatosa? Los diseñadores del método sugirieron que valores inferiores al título de 1/80 correspondían a infecciones de vías, mientras que los superiores debían ser consideradas como parenquimatosas. Begue y cols. advirtieron que en los niños de menos de 6 meses la frecuencia de reacciones negativas en pielonefritis era muy alta y que esta técnica no podría ser aplicada hasta infantes de edad superior a 1-2 años.

La distribución de los casos (excluidos los niños menores de 2 años) según el diagnóstico y los títulos obtenidos muestra una curva gaussiana bimodal con una zona de inflexión común (títulos de 1/80 y 1/120). La conclusión es que los títulos comprendidos en la zona de inflexión no son concluyentes para definir un diagnóstico. Los títulos inferiores a 1/60 muestran una predicción mínima de infección de vías del 87 %, cifra que aumenta hasta el 100 % para títulos inferiores a 1/15. Los títulos superiores a 1/160 muestran una predicción mínima de infección parenquimatosa del 82 %, cifra que aumenta progresivamente hasta el 100 % para títulos superiores a 1/640.

También, según el microorganismo infectante, existen diferencias en los valores límite que están en relación con el poder antigénico de cada especie. Para *Escherichia coli* la curva es también gaussiana bimodal pero con una zona de inflexión neutra más estrecha. Así, títulos superiores a 1/80 ya indican infección parenquimatosa con una predicción del 70 % y títulos inferiores a 1/80 indican infección de vías con una predicción del 94 %. La distribución en *Proteus mirabilis* es similar, pero con una zona neutra todavía más concreta, de tal forma que títulos de 1/180 predicen infección parenquimatosa en el 80 % de los casos y títulos de 1/60 infección de vías en el 86 %. En el grupo de *Pseudomonas aeruginosa* se observa una distribución anormal con curvas bimodales para cada enfermedad, que muestra una amplia zona neutra, por esta razón el título de anticuerpos no parece un método discriminativo adecuado para esta especie. La curva del grupo *Klebsiella/Enterobacter/Serratia* es muy similar a la observada con *Escherichia coli*.

Los casos de prostatitis inducen también títulos altos de anticuerpos (superiores a 1/120), pero cuantitativamente no alcanzan los valores extremos de la pielonefritis, quedando los primeros restringidos a un máximo de 1/1.280 (88 % en la zona comprendida entre los títulos 1/320 y 1/640). Este hecho es lógico si se tiene en cuenta que la respuesta inmunológica es proporcional a la cantidad de parénquima existente susceptible de ser lesionado. Un punto a tener en cuenta es que la respuesta inmunológica circulante se produce a partir de los 15 días de la agresión bacteriana, por tanto esta técnica no es válida para procesos infecciosos cuya duración sea inferior a las dos semanas.

Otra aplicación, además de la diagnóstica, de la determinación del título de anticuerpos es la de poder controlar la evolución del cuadro infeccioso. Si la cepa original del enfermo se congela, puede enfrentarse en fases posteriores con suero del mismo y seguir la evolución cuantitativa de los títulos. Retornos a la normalidad parecen indicar la completa erradicación de la bacteria del parénquima, mientras que el

mantenimiento de títulos altos señalan una persistencia. Esta característica ha sido empleada para definir la exacta duración de un tratamiento antibiótico. Si bien en las pielonefritis agudas parece claro este proceder, es bastante discutible su eficacia en el control de las pielonefritis crónicas, donde la persistencia o no del antígeno bacteriano puede ser independiente de la progresión de la lesión renal. La correlación entre los métodos TSAE y ACB es muy buena y no se han detectado diferencias significativas entre ambos.

8. CARACTERIZACIÓN DE LAS CEPAS PIELONEFRITÓGENAS

En la actualidad se ha comprobado que existe dentro de la especie *Escherichia coli*, cepas dotadas de un cúmulo de propiedades virulentas que son repetida y significativamente aisladas de casos de pielonefritis. Desde el punto de vista clínico, los sujetos con infecciones urinarias de vías por estas cepas tienen hasta 10 veces más posibilidades de desarrollar un cuadro de pielonefritis. A estas cepas se les ha denominado con el vocablo de "pielonefritógenas". El acúmulo de factores de virulencia aumenta en proporción geométrica su capacidad invasora renal.

Por esta razón se ha propuesto que la determinación de estos factores de virulencia en los *Escherichia coli* aislados de infecciones urinarias podría ser un punto de referencia sobre el riesgo de padecer infección renal. Dado que *Escherichia coli* es el principal causante de pielonefritis es la bacteria más estudiada. No es, por tanto, un método para realizar un diagnóstico diferencial, sino para predecir futuras consecuencias.

El problema reside en que al ser un tema multifactorial no se ha definido exactamente cuales son los factores que debe poseer una cepa de *Escherichia coli* para ser considerada como nefritógena. La ya antigua idea de que la expresión de adhesinas MR tipo P era la característica principal, ha sido hoy sobrepasada. Ahora se sabe que las fimbrias P son ciertamente un factor esencial siempre presente, pero no el único. Incluso se habla de variantes del tipo P, llamados también subtipos P, cuyo tropismo para el riñón es distinto y en ciertos casos superior. Parece ser que la síntesis de hemolisinas, sideróforos (aerobactina) y factor citotóxico necrotizante son junto a la expresión de adhesinas-MR factores de virulencia esenciales que caracterizan una cepa pielonefritógena. Estudios de biología molecular han definido que el operón que codifica la síntesis de las fimbrias P está estrechamente relacionado con los correspondientes a la síntesis de hemolisina, factor 1-necrotizante y aerobactina, por lo que se denominaron a estos elementos cromosómicos como islas de patogenicidad asociada (PAI). Si los investigadores desarrollan una

sonda génica conjunta, el reconocimiento de estas cepas podría ser una tarea fácil e incluso económica, lo que para el clínico constituiría un herramienta muy útil en la adopción de una actitud terapéutica y en el establecimiento de pautas antibióticas. Así, el aislamiento de cepas de *Escherichia coli* portadoras de PAI en mujeres adultas o ancianos con bacteriuria asintomática podría sentar una razonable base para que estos casos fuesen tratados con antibióticos.

9. SITUACIONES CLÍNICAS

9.1. BASES MICROBIOLÓGICAS Y TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones urinarias continúa sometido a controversias dependientes de los resultados inapropiados que, con mayor frecuencia de la deseada, obtenemos. Diversos factores pueden justificar estos hechos:

1. La existencia de un reservorio de patógenos urinarios (intestino) de imposible o difícil erradicación, a partir del cual colonizan introito y vagina en la mujer y prepucio y uretra distal en el varón.
2. Multiplicidad de microorganismos capaces de provocar infección urinaria. Cerca de una veintena de especies bacterianas aerobias, son identificadas diariamente como patógenos urinarios. A ellas habría que añadir la cada vez más frecuente identificación de hongos, anaerobios, clamidias y micoplasmas como causantes de las mismas.
3. El inapropiado uso de antimicrobianos facilita la selección de microorganismos cada vez más resistentes.
4. El substrato orgánico sobre el que se desarrolla la infección urinaria, es en muchas ocasiones, complejo (obstrucción, litiasis, sondas permanentes, etc), lo que obliga a la adopción de terapias combinadas.
5. Nuestras limitaciones diagnósticas que hacen inviable el precoz reconocimiento de aquellos individuos capaces de sufrir recaídas, ya sea por recidiva (mismo microorganismo) o por reinfección (microorganismo distinto).
6. Elevada incidencia de bacteriuria asintomática, sobre todo en edades extremas de la vida, no eliminable y que en un momento dado, provoca un brote sintomático.
7. Dificultad para localizar el origen de la

bacteriuria. Aspecto muy importante pues es diferente el enfoque terapéutico ante una infección parenquimatosa que de vía urinaria.

Si bien varios de los puntos expuestos no son solucionables, otros, pueden ser eliminados o minimizados en su papel, mediante la conjunción de los datos clínicos y microbiológicos, obtenidos en cada paciente, cuyo resultante permitiría un adecuado empleo de la terapia antimicrobiana. El primer paso es alcanzar la adecuada clasificación de una bacteriuria dada.

9.2. TERMINOLOGÍA

Desde hace más de tres décadas se acuñó el concepto de bacteriuria significativa con el objeto de resaltar la importancia del número de colonias aisladas en un cultivo de orina. Así, sólo recuentos superiores a 100.000 unidades formadoras de colonias (ufc)/mL se consideraban como bacteriurias significativas y, por consiguiente, infección urinaria. El principal objeto de esta propuesta pretendía descartar los falsos cultivos positivos por contaminación desde la flora uretral no patógena en el momento de la toma de la orina o de la propia muestra por microorganismos ambientales durante su manipulación. Sin embargo, el problema es más complicado puesto que una bacteriuria significativa no siempre es verdadera. Así, una orina obtenida por micción espontánea en la mujer (chorro medio de la micción) es indicativa de infección sólo en el 80% de los casos, siendo el 20% restante meras contaminaciones. Este porcentaje es aún mayor cuando en lugar de proceder a la siembra con asa se hace por inmersión en placa. Si el recuento se repite (sin mediar tratamiento), en una segunda toma por micción o el paciente tiene sintomatología sugerente de infección urinaria, la posibilidad de acierto diagnóstico microbiológico se eleva al 96%. Cuando la recogida de orina se ha realizado por sondaje uretral estéril la exactitud diagnóstica es del 96%, y 98% en la primera y segunda toma, respectivamente. Cuando la orina la obtenemos por punción suprapúbica de la vejiga o punción lumbar del riñón cualquier número de colonias representa una bacteriuria significativa, ya que al utilizarse una técnica aséptica queda sensiblemente minimizado el riesgo de contaminación. Por el contrario, en determinados procesos, como prostatitis crónica en el varón o en el síndrome uretral femenino excepcionalmente se consiguen recuentos significativos en los cultivos de orina a pesar de una clínica manifiesta. Estos hechos claramente demostrados en la práctica clínica diaria disminuyen el número de tratamientos innecesarios por diagnóstico equivoco.

Por todas estas consideraciones, aquellos postulados de Kass, vigentes durante casi cuatro décadas, han sufrido una modificación de acuerdo con las directrices marcadas por la Sociedad Americana de

Enfermedades Infecciosas que baja el listón de recuentos necesarios para considerar infección a 10^2 ufc/mL en caso de cistitis simple o recurrente y a 10^3 ufc/mL en caso de clínica de pielonefritis, manteniendo la significación de 10^5 ufc/mL para las bacteriurias asintomáticas, complicadas o en pacientes sondados. Estas conclusiones repercuten tanto en los microbiólogos, que deben expresar siempre el microorganismo aislado y el número de ufc/mL (por debajo de 100.000) como en los clínicos, obligados a considerar los recuentos en función de la restante información disponible, representada por los signos/síntomas y las exploraciones complementarias, y en situaciones más complejas ser capaces de evaluar aquellas infecciones por microorganismos especiales o que habitualmente cursan con recuentos bajos.

Aparte del urinocultivo disponemos de otras pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico de la IU. En un metaanálisis sobre los métodos de detección de la IU la mayor sensibilidad de detección la presenta la tinción de Gram (0.93) seguida de la determinación de la esterasa leucocitaria y nitritos (0.88), tras ello la piuria de orina centrifugada (0.67) y la piuria de orina sin centrifugar (0.77) con valores predictivos negativos de 0.05, 0.04, 0.21 y 0.11 respectivamente.

9.3. CLASIFICACIÓN

Infección urinaria parenquimatosa (riñón, próstata, epidídimo, testículo)

Infección urinaria de vías (vejiga y uretra)

Infección urinaria no complicada

- Bacteriuria asintomática a. Infancia b. Embarazo
- Bacteriuria sintomática
 - a. Pielonefritis aguda
 - b. Cistitis aguda
 - c. Epididimitis aguda
 - d. Prostatitis Infección urinaria complicada
- Bacteriuria asintomática
- Bacteriuria sintomática

Infecciones urinarias de repetición

9.4. INFECCIÓN URINARIA NO COMPLICADA

9.4.1. Bacteriuria asintomática

Aparece con relativa frecuencia en las edades extremas de la vida: niños y ancianos. En neonatos y lactantes predomina en varones, luego en el sexo

femenino, hasta la senectud, donde de nuevo, la incidencia es más alta en el hombre. La presencia no siempre obliga a tratamiento, ya que en el adulto y ancianos de ambos sexos, se tolera bien, con escasa o nula agresividad, siempre que no existan alteraciones anatómicas o funcionales. Es caprichosa en su evolución, con tendencia a la desaparición y reaparición espontánea. Su origen suele ser la vía y rara vez el parénquima. Por la carencia de síntomas deben repetirse los estudios microbiológicos para tratarla adecuadamente.

Por el contrario, la bacteriuria asintomática en niños y en la mujer embarazada tiene potencial morbilidad, que exige un enfoque diferente y la exigencia de su tratamiento, al igual que en adultos en situaciones especiales como: cardiopatía valvular, portadores de prótesis, enfermos bajo tratamiento inmunosupresor, instrumentación urológica, etc., en cuyo caso se tratarán previamente, de forma que se consiga una orina estéril, previniendo así, complicaciones infectivas.

a) Infancia.

La bacteriuria puede ser la primera manifestación de una anomalía del aparato urinario, por lo que sería complicada. En otras ocasiones no las hay y es simplemente la consecuencia de la fácil colonización microbiana del tramo urinario inferior. Hay que valorar también que cuanto menor edad tenga el niño menos "urinaria" y más "general" será la expresión clínica de esa bacteriuria; así, anorexia, irritabilidad, insomnio, no ganancia de peso y otras alteraciones, son a veces síntomas que acompañan a aquella y por ende, su búsqueda hay que llevarla a cabo en todo niño en el que surjan cambios en sus hábitos. Una vez confirmado, repitiendo el cultivo y observando su asociación a leucocituria o piuria, el tratamiento es ineludible pues si no se elimina induce frecuentemente, lesiones renales en relación inversa a la edad.

El uso de antimicrobianos lleva implícito una serie de matices que lo diferencian del adulto. En los últimos años se ha basado la antibioterapia del niño en patrones comunes como son: edad, peso y superficie corporal; sin embargo, en el recién nacido este concepto del niño como "adulto en miniatura" es erróneo, pues en ese período es un organismo dinámico en constante cambio, por lo que fiar la terapéutica a esos parámetros implica generalmente una incorrecta dosificación con doble riesgo, ineficacia o toxicidad. Efectivamente la excreción renal de muchos medicamentos en el neonato es inferior a la previsible en función de su peso porque el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular son bajos. Así mismo, existen diferencias en la fijación proteica y en el transporte y metabolización de los fármacos por la inmadurez de los sistemas enzimáticos. Por el contrario, la absorción, ya sea tras administración oral

o parenteral, así como la distribución orgánica, no varían con respecto al niño de más edad. Por tanto, la primera norma a seguir en el recién nacido estriba en disminuir la dosis y aumentar los intervalos, para de esta manera compensar el déficit de excreción renal, confirmando a través de la determinación de niveles séricos del antibiótico utilizado, lo correcto de nuestra posología.

Al existir inmadurez enzimática, que repercute sobre el metabolismo, hay una serie de antimicrobianos que al precisar de metabolización, no pueden ser administrados a estas edades tempranas de la vida. Tal es el caso del cloranfenicol, sulfamidas, tetraciclinas, los tres ya en desuso, rifampicina y anfotericina B. En el lactante, ya estamos en condiciones de recurrir a aquellos parámetros de edad, peso y superficie corporal, para calcular la dosis. En estos niños, puede emplearse cualquier antimicrobiano, excepto las tetraciclinas, ya que se depositan en el esqueleto, deprimiendo el crecimiento óseo, y en los dientes. Tampoco quinolonas, por su posible influencia negativa sobre el cartílago de conjunción, aunque sea un tema en revisión.

La vía de administración en la infancia es muy importante. En infecciones graves hay que recurrir a la parenteral para asegurar altos niveles hemáticos e hísticos. Con la ruta intravenosa obtenemos picos elevados rápidamente pero suelen ser causa de tromboflebitis, por lo que obliga a cambios frecuentes de vena. La administración intramuscular asegura niveles adecuados siendo una alternativa válida y, en muchos casos, deseable. La vía oral, si se controla correctamente es muy efectiva, y más confortable para el niño. Esta requiere buena tolerancia, ajuste de dosis y control de niveles, por la labilidad de la absorción. Para facilitar ésta, es importante efectuar el aporte medicamentoso, con estómago vacío. La duración se basa en ciclos cortos de tratamiento, diez días, con control bacteriológico precoz, 48-72 horas, de la eficacia del mismo pues, en ese plazo, la orina es ya estéril. De existir aún bacterias, aunque hayan disminuido en número, es aconsejable variar de antimicrobiano. Con esta pauta eliminamos la bacteriuria, aunque la incidencia de recurrencias es elevada. Una prolongación de la terapia no reporta mayores beneficios. De igual modo, la instauración de entrada, tras negativizar la orina, de una profilaxis a dosis baja no está justificada, salvo en pacientes con brotes repetitivos. Hay que tener en cuenta, además, que los niños no son dóciles a tratamientos de larga duración, lo que comporta, que no se lleven de forma correcta. Para estos tratamientos profilácticos prolongados hay que elegir antimicrobianos de actividad preferentemente urinaria, poco tóxicos, que no alteren la flora intestinal (para evitar la aparición de resistencias) y de bajo coste: nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprim, y cefalexina,

preferentemente. Se debe administrar una dosis única y nocturna pues con el sueño los mecanismos hidrodinámicos de defensa vesical no actúan. La bacteriuria en niños, dado el elevado número de alteraciones orgánicas a ella asociadas, requiere estudio. En las niñas antes de los cinco años también. En los mayores, esperamos a que se produzca un segundo brote, por la facilidad de colonización que les otorga el sexo.

b) Embarazo

La incidencia de bacteriuria asintomática es de un 4-7%. La gestación induce una serie de cambios que hacen a la mujer más sensible a los microorganismos colonizadores del aparato urinario: atonía del músculo liso de uréter y vejiga (efecto hormonal), compresión ureteral por el útero (sobre todo del derecho), disminución de la capacidad vesical por compresión uterina, modificación del pH vaginal. Todo ello facilita la colonización y posterior multiplicación de los microorganismos hasta vejiga y riñón. Otros a su vez, influyen sobre la farmacocinética de los antimicrobianos y hay que tomarlos en consideración a la hora del tratamiento: rápido aclaramiento de los fármacos, disminución de la concentración plasmática de proteínas, elevación del metabolismo hepático, descenso de la absorción oral, incremento de la difusión a través de la barrera materno-fetal placentaria.

La bacteriuria, que es más frecuente a mayor edad y número de partos, surge en el primer trimestre del embarazo, asintomática y de no eliminarse, produce infecciones sintomáticas, sobre todo, pielonefritis en el curso del segundo-tercer trimestre. Además de este riesgo de infección urinaria sintomática, la bacteriuria induce: anemia, hipotensión, disminución de función renal en la madre y prematuridad, mayor mortalidad e infección en el feto. Por todo ello el control microbiológico de la orina es recomendable durante el embarazo y si aparece bacteriuria confirmada debe tratarse. El período más crítico, por el posible efecto teratógeno, son las primeras catorce semanas (fase de organogénesis) por lo que si es factible, se postpone el tratamiento. Este se basa en ciclos de cinco-siete días (cistitis), pues no está demostrada mayor eficacia con períodos más largos y sí superior número de recaídas. Si estamos ante una pielonefritis, la duración puede ampliarse hasta diez días. Si se presentan más de tres brotes de bacteriuria es conveniente realizar terapia supresiva nocturna, a dosis baja durante todo el resto de la gestación. Los cambios que antes señalábamos y sobre todo los riesgos tóxicos para el feto limitan la elección de los antimicrobianos. Los únicos seguros durante todo el embarazo son las penicilinas, cefalosporinas, monobactanes y fosfomicina, de imprescindible inclusión en el antibiograma para estas mujeres. En los restantes deben sopesarse estrictamente los riesgos de su uso con las ventajas de su elección. El

segundo trimestre es el menos problemático en este sentido. Durante la lactancia hay antimicrobianos que pasan a la leche materna y por ende, al niño (sulfamidas, cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos). Consecuentemente, hay que considerarlo, sobre todo en terapias prolongadas.

9.4.2. Bacteriuria sintomática.

Destacan pielonefritis, prostatitis, epididimitis, con carácter agudo, en las de parénquima, y cistitis y uretritis en las de vías.

a) Pielonefritis aguda

Clínicamente cursa con fiebre, escalofríos, dolor lumbar, a los que suelen asociarse, pero no siempre, síntomas del tramo urinario inferior: polaquiuria, imperiosidad, dolor o escozor miccional. Éste es el cuadro típico del adulto. En neonatos la fiebre falta en la mitad de los casos, destacando el retraso ponderal. En lactantes a la fiebre puede asociarse dolor abdominal difuso, vómitos, irritabilidad y retraso ponderal. A partir de los 2-3 años ya surgen síntomas urinarios. En el anciano, por el contrario, éstos pueden no estar presentes y sí otros: gastrointestinales y pulmonares. Las enterobacterias gramnegativas son, en cualquier caso, las habitualmente causantes: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*. Dentro de las grampositivas, *Enterococcus faecalis*. La pielonefritis aguda es importante porque posibilita bacteriemias y daño renal si no se trata correcta y precozmente. La presencia de microorganismos en el riñón induce una serie de cambios histológicos y metabólicos que, por sí solos, son capaces de lesionar el órgano. El tratamiento requiere antimicrobianos capaces de obtener concentraciones elevadas en orina, suero y tejido renal. Ha de iniciarse en cuanto se produce el diagnóstico, por la rapidez con que se pueden provocar aquellas lesiones. Una vez tomada orina para cultivo y sedimento para efectuar una tinción de Gram (para aproximarnos al microorganismo causal), así como sangre (hemocultivo), se elige un antimicrobiano que, además de reunir aquellas condiciones, sea bactericida, poco tóxico y de administración cómoda. Los antimicrobianos orales que reúnen estas condiciones, son utilizables: fluorquinolonas (un 20 % de cepas de *Escherichia coli* resistentes en España), derivados de penicilina y cefalosporinas. La vía parenteral obtiene, por una mayor biodisponibilidad, niveles más rápidos y mayores. Los aminoglucósidos y cefalosporinas de 2ª generación son los más usados. Los monobactanes y las cefalosporinas de 3ª generación, son restringibles a pielonefritis complicadas o no-complicadas desarrolladas en un paciente hospitalizado previamente. La asociación de antimicrobianos, en esta infección no complicada, no es justificable de inicio. La duración del tratamiento es de 7-14 días. Ciclos más largos, no han mostrado mayor eficacia. A los 2-3 días post-tratamiento, al igual que 1 y 4

semanas después, hemos de efectuar un cultivo de orina para confirmar la curación microbiológica, descartando así, una bacteriuria asintomática, capaz de lesionar el riñón. Si transcurridas 24-48 horas de iniciada la terapia no hay respuesta clínica, debemos replantearnos la misma, orientados ya, por la evolución del cultivo y el antibiograma. A la búsqueda del posible factor causal realizamos radiografía simple de aparato urinario (diagnóstico de litiasis radiopaca) y ecografía renal (dilatación de vías, masas, litiasis, etc.). En un varón por la menor frecuencia de esta infección, haremos urografía. En la mujer sólo aquellas exploraciones y si hay hallazgos, éstos nos guiarán los pasos siguientes, si la bacteriuria persiste o reaparece, la urografía está indicada.

b) Cistitis aguda

La cistitis, en un sentido amplio, se define como cualquier situación inflamatoria aguda o crónica que afecta a la vejiga urinaria en ausencia (no complicada) o presencia (complicada) de enfermedad urológica subyacente. Es la infección sintomática más común en la mujer. La distribución por edades indica una curva gaussiana con un pico máximo comprendido entre los 20-30 años. Distribuidos según el patógeno aislado muestran curvas similares con la excepción de *Staphylococcus saprophyticus* en el cual el 70 % se halla comprendido entre 16-25 años, lo que parece indicar una estrecha relación con el inicio de la actividad sexual.

El diagnóstico clínico es fácil. La cistitis simple se caracteriza por la presencia de síndrome miccional aislado (75% de los casos) o acompañado de dolor hipogástrico (18-20% de los casos). Alrededor del 20% presentan hematuria macroscópica y un 4% refiere, además, molestia lumbar bilateral que no aumenta con la puñopercusión renal. Las cistitis simples son afebriles en el 90% de los casos y el resto cursan con febrícula.

La asociación de la sintomatología con un sedimento en el que se observe piuria y bacteriuria es motivo suficiente para un diagnóstico provisional de cistitis bacteriana. El diagnóstico de confirmación se basa en el cultivo de orina y aislamiento del agente causal. La presencia de microorganismos en la orina, la diferencia de cuadros clínicos similares no microbianos, denominados cistopatías o cistitis no bacterianas. Los cultivos son monomicrobianos en más del 95% de las veces, con recuento de colonias superiores a 10^6 ufc/ml en algo más del 70%, entre 10^5 - 10^6 ufc/ml entre un 5- 10% e inferiores a 10^5 ufc/ml entre un 20- 25% de los casos. La etiología está restringida a cinco patógenos principales que son *Escherichia coli* (>80%), *Staphylococcus saprophyticus* (7-12%), *Proteus mirabilis* (4-6%), *Klebsiella spp.* (1-2%) y *Enterococcus faecalis* (0,5-1%). Los *Escherichia coli* uropatógenos, a diferencia

de los denominados propiamente fecales, expresan siempre uno o varios tipos de adhesinas muy funcionales. Estas pueden ser de tipo fimbriado MS y/o MR (Subtipos P, S y F) y afimbriado o ligandinas superficiales con una gran apetencia por los epitelios del aparato urinario y glándulas anexas (escamoso, transicional, cúbico y glandular prostático). *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus* expresan unas adhesinas superficiales capaces de colonizar muy eficazmente el introito vaginal (especialmente el primero) y las superficies inertes (especialmente el segundo). La vía ascendente es la puerta de entrada para una ulterior invasión de estructuras del árbol urinario sano.

Como tratamiento antibiótico, al corresponder a una infección de la vía urinaria, cualquier antimicrobiano con alta excreción renal y por ello capaz de obtener elevadas concentraciones en orina, es útil, siempre que sea activo frente a gramnegativos. La sintomatología obliga al inicio empírico del tratamiento. Hay que recoger previamente orina para cultivo y sedimento (Gram, siempre que sea posible). La pauta clásica es la administración de un antimicrobiano de exclusiva eliminación renal, sin niveles séricos o hísticos, con lo cual se reduce el riesgo de modificar la flora intestinal o vaginal (lo que facilita las recaídas). Quinolonas como ácido pipemídico y norfloxacina, son selectivos. Cotrimoxazol o nitrofurantoína, han perdido actividad y han sido relegados, por aquellos. Ampicilinas, considerando las cepas resistentes, y cefalosporinas orales, también son eficaces.

La duración clásica es de siete días; sin embargo, la constatación de la pronta desaparición de los patógenos y la sintomatología, ha proporcionado regímenes más cortos, 3-5 días, con igual resultado e incluso el empleo de dosis única: administración de una sola vez, de la dosis total diaria del antimicrobiano elegido. Ello se basa en que, en la vía urinaria, concentraciones muy altas en corto espacio de tiempo son tan resolutivas como concentraciones menores pero sostenidas. La dosis única tiene varias ventajas respecto a la pauta clásica: menor incidencia de efectos adversos, mejor aceptación y fidelidad de los pacientes, bajo riesgo de mutantes resistentes. Se le atribuye también un papel diferencial sobre el origen y causa de la bacteriuria, ya que cuando falla y persiste ésta, correspondería a un origen parenquimatoso o complicado, salvo que la bacteria causal fuese resistente al antimicrobiano empleado. Aquí es válido usar de nuevo dosis única de otro fármaco. Actualmente, nos inclinamos por un tratamiento corto, de tres días, oral y si la paciente tiene intolerancia digestiva o dificultad de seguimiento de la pauta empleamos una dosis única parenteral. Es recomendable efectuar un control microbiológico una y cuatro semanas después de terminado aquél.

c. Epididimitis aguda.

Es una infección típica del varón joven, generalmente secundaria al "reflujo" de microorganismos desde uretra prostática, vía el conducto deferente. Por ello, suele ser el "pregonero" de una prostatitis. En varones menores de cuarenta años el microorganismo causal predominante es *Chlamydia trachomatis*. En mayores de 50-60 años son las enterobacterias y son secundarias a un proceso obstructivo en uretra o próstata o instrumentación uretral (epididimitis complicada). El cuadro clínico habitual cursa con fiebre, aunque puede faltar, y dolor en el hemiescrotos, que está aumentado de tamaño, con incremento de la sensibilidad, sobre todo, con determinados movimientos o al palpar el epidídimo que está engrosado. El diagnóstico microbiológico, si la etiología es bacteriana, (enterobacterias), se fundamenta en su identificación en el cultivo de orina. Si es por *Chlamydia trachomatis*, la orina y el semen no son buenos medios para cultivarlos. Es más fiable la obtención por punción directa del líquido epididimario, pero es una maniobra agresiva, molesta y con abundantes fracasos. La presencia de leucocitos en el sedimento urinario o semen con cultivo bacteriano negativo, sugiere esa etiología.

El tratamiento, en este caso, se basa en tetraciclinas: doxiciclina o minociclina, 100-200 mg/día, por un período de 6-8 semanas. En mayores, pensando en enterobacterias, elegiremos antimicrobianos activos frente a los habituales de la infección urinaria (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*) o según el cultivo, capaces de obtener concentraciones en parénquima testicular y epididimario: aminoglucósidos, cefalosporinas de segunda generación, monobactams, derivados de penicilina, o quinolonas. La duración puede ser de 10-14 días. Si a pesar de la correcta elección la evolución es mala habrá que recurrir a la cirugía.

d. Prostatitis

Dentro de las infecciones parenquimatosas, la prostatitis constituye la infección urinaria más habitual en el varón entre la segunda y cuarta década de la vida. Su prevalencia se estima, según recientes estudios en el 11% en sujetos menores de 50 años y en el 8,5% de los mayores de esa edad. El Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH) ha propuesto a través de su panel de expertos una nueva clasificación que intenta acotar los posibles diagnósticos de prostatitis.

El diagnóstico de las prostatitis no es sencillo. La abundante flora uretral normal (grampositivos [*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus* grupo D, etc.]; bacterias gramnegativas [básicamente enterobacterias]; *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y hongos originan problemas a la hora de discernir su auténtico papel patógeno cuando son aislados en los medios de

cultivo. Por otro lado, la peculiar anatomía de la próstata es otro factor importante a la hora de enjuiciar las posibilidades diagnósticas.

Las manifestaciones clínicas son también complejas dado que muchas veces los síntomas son escasos o inexistentes, comportando únicamente alteraciones en el semen que condicionan infertilidad. En otras ocasiones, predominan las manifestaciones sexuales: pérdida total o parcial de la erección, eyaculación dolorosa, hemospermia. Lo más habitual, sin embargo, es la existencia de dolor genital o perineal y síntomas urinarios (disuria, imperiosidad, polaquiuria, micción dolorosa e incluso retención aguda de orina). La prostatitis aguda presenta una clínica más llamativa y sugerente de infección: fiebre con escalofríos, dolor lumbosacro y perineal, malestar general e intensas molestias miccionales.

El cultivo fraccionado es el método más utilizado en el diagnóstico de las prostatitis y también el más fidedigno. Se basa en la obtención por separado de las fracciones inicial y media de la orina. Realizamos entonces masaje prostático, recogiendo en otro recipiente estéril la secreción procedente de la glándula. Por último, la orina postmasaje que "arrastrará" los restos de aquella que permanezcan en la uretra y el cultivo del semen obtenido por masturbación. La prostatitis bacteriana se caracteriza por la presencia en secreción prostática, orina postmasaje o semen, de una o más bacterias gramnegativas que no crecen en los cultivos de las fracciones inicial o media, o, siendo la misma, los recuentos son superiores en una fracción logarítmica al menos. Con estas consideraciones cuantitativas, el papel de las bacterias gramnegativas es uniformemente aceptado (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, son las más habituales). No sucede lo mismo con las grampositivas. Del antiguo criterio de otorgarles responsabilidad cuando cumplían aquel condicionante numérico hemos pasado, tras distintos estudios, a considerarlas excepcionalmente causantes de prostatitis crónica, incluyendo *E. faecalis*. Para ello es preciso la repetición del cultivo fraccionado sin mediar tratamiento y obtención de idénticos resultados. Cuando ante la sospecha clínica de prostatitis crónica, el cultivo fraccionado es negativo, puede corresponder a falso resultado o a una de las formas restantes: abacteriana crónica / síndrome doloroso pelviano crónico o prostatitis inflamatoria asintomática. La repetición del estudio con resultado negativo nos lleva al diagnóstico de las otras entidades en función de la presencia (prostatitis crónica abacteriana o tipo IIIa) o ausencia (síndrome doloroso pelviano o tipo IIIb) de leucocitos en semen, secreción prostática y orina postmasaje.

En cuanto al tratamiento, la prostatitis aguda (categoría I de la clasificación NIH) exige un inmediato

tratamiento antimicrobiano, una vez recogida la orina y, si lo hay, exudado uretral (que debe fluir espontáneamente) para cultivo. Como las bacterias gramnegativas son las habitualmente causantes de la infección, optaremos por un antibiótico bactericida, con altas concentraciones en suero y buena difusión tisular, administrable por vía parenteral, ya que así tendremos mejor biodisponibilidad en las primeras fases del tratamiento. Aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª generación y monobactanes cumplen estas condiciones. La respuesta clínica es rápida (24-48 horas) si el fármaco es adecuado, de lo contrario, consideraremos la posibilidad de cambios orientados ya por la situación del cultivo. La terapia oral debe cubrir, al menos, 14 días. Después del tratamiento de choque con cualquiera de los antimicrobianos señalados es conveniente cambiar a uno con probada difusión intraprostática (si éste no lo hace) durante el tiempo restante del tratamiento: quinolonas orales, doxiciclina o minociclina. En la prostatitis bacteriana crónica (categoría II de la clasificación NIH), son complejos tanto el diagnóstico como el tratamiento puesto que los antimicrobianos deben ser capaces de alcanzar por completo el interior de la glándula. Por ello requieren cumplir una serie de condicionantes: liposolubilidad, unión proteica baja, pKa alto y pH ácido. Así, difunden adecuadamente al líquido prostático: trimetoprim, doxiciclina, minociclina, ácido pipemídico, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, fosfomicina, aztreonam y ceftriaxona. Los ciclos de tratamiento son de 6-12 semanas, con control microbiológico fraccionado una semana después. En los casos inicialmente refractarios al tratamiento utilizamos una terapia antimicrobiana supresora durante un lapso de tiempo más prolongado y eyaculaciones frecuentes. Otra opción terapéutica, que obviaría los problemas ligados a la difusión, es la administración intraprostática por punción de antibióticos, que se facilita mediante el uso de ecografía. En las antiguamente catalogadas como prostatitis abacterianas crónicas encontramos ahora dos subcategorías en las que los diferentes tratamientos no se hallan tan unánimemente respaldados por trabajos en la literatura científica. En la IIIa o síndrome de dolor pelviano crónico inflamatorio pautamos tandas de antimicrobianos de modo empírico con recomendación de eyaculaciones frecuentes. También se aconsejan los Alfa-bloqueantes (como fenoxibenzamina, alfuzosina, terazosina o tamsulosina) antiinflamatorios (como indometacina o los nuevos inhibidores COX-2), inhibidores de la 5-a-reductasa (finasteride), pentosanpolisulfato e incluso la termoterapia que mediante el calor aplicado directamente a la próstata podría contribuir a la cicatrización de la inflamación crónica o mejorar la sintomatología por lesión de los plexos nerviosos prostáticos. En la subcategoría IIIb o síndrome de dolor pelviano crónico no-inflamatorio se recomienda probar con alfa bloqueantes, analgésicos,

relajantes musculares, técnicas de biofeedback y cambios en el estilo de vida. En la categoría IV o prostatitis asintomática inflamatoria no se recomienda tratamiento alguno excepto en casos de PSA elevado o infertilidad.

9.5. INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA.

- Bacteriuria asintomática

La razón más habitual de este tipo de bacteriuria, es la presencia de enfermedad orgánica o funcional en el aparato urinario, por ello, su tratamiento se lleva a cabo, sólo cuando es posible eliminar la alteración que la motiva. Si ello no es factible, el uso de antimicrobianos es contraproducente, ya que no se llega a conseguir su erradicación definitiva y sí la selección de microorganismos cada vez más resistentes a los antimicrobianos. La excepción a esta norma viene dada por los pacientes con reflujo, ya que la bacteriuria tiene capacidad de inducir lesión parenquimatosa y con litiasis infectivas (cálculos de fosfato amónico-magnésico o estruvita).

El tratamiento antimicrobiano a dosis plena, durante 10-14 días, seguido de terapia supresiva a baja dosis, sería la alternativa. Esta misma pauta es aplicable a pacientes de alto riesgo: inmunocomprometidos, trasplantados, portadores de prótesis, cardiopatía valvular. En los restantes, nos limitamos a realizar cultivos periódicos para tener perfectamente identificado el microorganismo y su sensibilidad, para que en el momento en que se produzca un brote sintomático, el tratamiento sea inmediato y adecuado. Si vamos a corregir el factor causal, la terapia antimicrobiana la iniciamos el día previo a la cirugía o instrumentación, para prevenir complicaciones infectivas como infección de herida o diseminación. Si la bacteriuria tiene su origen en la vía urinaria o próstata, la continuamos durante 5-7 días. Si se origina en parénquima renal es preferible prolongar el antimicrobiano 10-14 días, sobre todo, si hay lesión intersticial. En este caso concreto, el inicio de la antibioterapia se puede adelantar 3-4 días a la fecha prevista para el acto quirúrgico o instrumental. Una y cuatro semanas post-tratamiento hay que llevar a cabo cultivos de orina para confirmar la desaparición de la bacteriuria.

Un caso peculiar de bacteriuria asintomática complicada es el uso de sonda vesical permanente. En el 7-16% de los pacientes hospitalizados se practica, en algún momento de esa hospitalización, sondaje vesical. Tras un único procedimiento con retirada inmediata, ese riesgo de bacteriuria es de un 5-6% (0'5-1% en pacientes ambulatorios), si la sonda permanece, el riesgo se incrementa un 4-7'5% diario aunque en la práctica y salvo que se utilicen bolsas colectoras de orina de drenaje cerrado (no se desconecta el tubo de la bolsa al extremo de la sonda, en ningún momento, y la orina se vacía por un drenaje

inferior), a los cuatro días, prácticamente el 100% de los sondados, tienen bacteriuria. El empleo de antimicrobianos no la previene, más bien al contrario, selecciona mutantes bacterianas resistentes. Tampoco el uso de antisépticos locales (lavado vesical), es efectivo y con los mismos inconvenientes. La postura que propugnamos tiene otras bases: colocación aséptica de la sonda y empleo de bolsas de circuito cerrado. Si no los hubiere, utilizamos uno "semicerrado" que exige, al desconectar la sonda, la oclusión previa del extremo para cerrar su luz, evitando el contacto de ésta con el medio ambiente y la limpieza de ese extremo antes de conectarlo al tubo de la bolsa, con un antiséptico. Es también necesaria la limpieza cuidadosa (agua y jabón), un par de veces al día de la porción de sonda en contacto con el meato uretral, así como de los genitales. Se ha de evitar el reflujo de orina desde la bolsa a la vejiga, con la adecuada colocación, al igual que facilitar el flujo constante, al impedir las acodaduras. La sonda deberá mantenerse el mínimo de días necesarios dada la directa relación existente con la bacteriuria. A su retirada, por el traumatismo que puede producirse en la uretra, es el momento en que se producen bacteriemias. De ahí que, dado que la bacteria está tipificada, una hora antes empezamos a usar el antimicrobiano adecuado para prevenir ese evento y lo mantenemos cinco-siete días, para erradicar aquella definitivamente.

La aceptación por los sanitarios de la morbilidad del sondaje permanente lleva implícito el uso restringido de éste: sólo cuando no son utilizables otros sistemas de recogida de la orina (preservativos colectores, cateterismo intermitente), de esta forma reduciremos o eliminaremos el indiscriminado y por ende injustificadamente elevado uso de esta técnica y con ello de la bacteriuria.

- Bacteriuria sintomática

La presencia de síntomas atribuibles a la propia bacteriuria exige el inmediato tratamiento, una vez efectuadas tomas de orina para sedimento (tinción de Gram) y cultivo y de sangre (si hay hipertermia superior a 38° C), para hemocultivo. Cuando existe obstrucción o un foco séptico localizado, aquél por sí sólo no es suficiente y debe complementarse con la desobstrucción inmediata, ya sea del tramo urinario inferior (sondaje o punción suprapúbica) o del superior (cateterismo ureteral o punción renal parenteral) o el drenaje del foco (quirúrgico o instrumental).

La cirugía o instrumentación presuntamente resolutive, se debe llevar a cabo, con el paciente asintomático y, preferiblemente, aún bajo terapia antimicrobiana, que se continuará en el postoperatorio, entre 3-7 días, según la etiología y desarrollo del proceso. Si no hay solución definitiva, una vez desaparecida la sintomatología y tras 7 (origen en vías) o 10-14 días (parénquima) de administración del antimicrobiano,

pasaremos a una observación clínica y control microbiológico a los 7-30 días y luego con la periodicidad que la enfermedad de base y la situación general del paciente aconsejen, con un mínimo trimestral y máximo mensual, y siempre que haya un cambio de sintomatología.

Si la bacteriuria está tipificada y conocemos la sensibilidad de la bacteria, la elección del antimicrobiano vendrá dada, entre los activos, por la localización en parénquima o vía de aquél y las características del enfermo, en cuanto a gravedad y posibilidades de la administración oral y la supeditación a la cirugía. Cuando la bacteriuria es sintomática y no identificada, a los parámetros anteriores hay que añadir el desconocimiento de la bacteria. Una técnica rápida y sensible, como es una tinción de Gram, nos facilita una primera clasificación en grampositivos o negativos, importante para elegir el antimicrobiano, pues de lo contrario, sobre todo si el cuadro clínico es grave, debemos recurrir a una asociación que cubra ambos tipos de bacterias e incluso, anaerobios. En cualquier caso, el antimicrobiano ha de ser bactericida, con actividad preferente sobre gramnegativos o grampositivos (según tinción o conveniencia de asociación), con eliminación renal y baja toxicidad.

Si la bacteriuria es de origen parenquimatoso, el antimicrobiano tendrá además que alcanzar niveles séricos e hísticos. La vía parenteral logra mejor biodisponibilidad en menor tiempo que la oral y por ello, distribución hística más rápida y eliminación renal. Quinolonas, amoxi/clav y cefalosporinas orales, constituyen una alternativa a la administración parenteral, sobre todo en bacteriurias no parenquimatosas.

En cualquier caso, facilitan la continuidad del tratamiento tras un inicio parenteral impuesto por la gravedad o requerimiento quirúrgico. Es en las bacteriurias sintomáticas complicadas donde la elección empírica del antimicrobiano exige aquellos más activos, como cefalosporinas de tercera o cuarta generación, aminoglucósidos, o monobactanes.

Ante la sospecha de la presencia de anaerobios (implicación del intestino en el proceso, diabéticos, crepitación de un área corporal, gas en aparato urinario), los carbapenemes o metronidazol, son los más indicados. Una vez tenemos el microorganismo identificado y conocida su sensibilidad es más cómodo e igual de eficaz, mantener, si es factible, sólo antimicrobianos selectivos.

9.6. INFECCIÓN URINARIA DE REPETICIÓN

Estas se producen como norma en las infecciones urinarias complicadas, mientras permanece la causa,

pero también en las no complicadas. Las razones que explican la repetición de la bacteriuria, ya sea por la misma bacteria (recidiva) o diferente (reinfección), son:

1. Elección equivocada del antimicrobiano, hecho frecuente cuando la elección del fármaco se ha llevado a cabo sin conocer su actividad y basándose, exclusivamente, en experiencias anteriores. No debemos olvidar que cuando en una comunidad los antimicrobianos se emplean libremente es fácil la aparición de resistencias que comportan, sino se valoran, el fracaso del tratamiento.

2. Duración del tratamiento, pues ya hemos señalado las diferencias en la duración del tratamiento en función de la etiología.

3. Desarrollo de resistencias. Es infrecuente la aparición de resistencias durante el tiempo de administración de un antimicrobiano a dosis adecuadas. Cuando ello se produce es motivado, generalmente, por un pequeño grupo de microorganismos, que ya eran resistentes antes de iniciarse el tratamiento y que han visto favorecido su crecimiento por la desaparición de los que sí eran sensibles a ese fármaco. Por tanto, es obligado cambiar el antimicrobiano, eligiendo uno efectivo para aquéllos. produce es motivado, generalmente, por un pequeño grupo de microorganismos, que ya eran resistentes antes de iniciarse el tratamiento y que han visto favorecido su crecimiento por la desaparición de los que sí eran sensibles a ese fármaco. Por tanto, es obligado cambiar el antimicrobiano, eligiendo uno efectivo para aquéllos.

4. Alteraciones estructurales. La presencia de alteraciones (reflujo, vejiga neurógena, litiasis, obstrucción) es, como ya hemos comentado, causa habitual de recaídas. Su corrección es entonces imprescindible.

5. Factores desconocidos. No siempre es posible evidenciar la causa desencadenante de aquéllas o conociéndolas no son eliminables (anomalías congénitas no reparables, vejiga neurógena). En esta circunstancia sólo efectuaremos el tratamiento en los casos ya señalados.

Cuando no evidenciamos causalidad, suele ser en la mujer donde con más frecuencia se presenta este tipo de bacteriuria. Diversos factores han sido investigados a la búsqueda de la etiología de este problema. El único evidente es la cortedad de la uretra femenina y su proximidad al introito vaginal y al ano, lo que facilita su colonización por microorganismos procedentes de la flora intestinal; el coito por el "masaje" a que se somete la uretra, estimula su paso a vejiga; sin

embargo, ambos condicionantes: cortedad uretral y actividad sexual, se dan en la mayoría de mujeres y sólo un porcentaje de ellas, 10% aproximadamente, sufren bacteriuria. Por ello deben existir otros hechos que expliquen la predisposición de ese grupo de mujeres. En ellas se ha observado colonización por enterobacterias del introito vaginal, con mayor frecuencia que en la población sana, probablemente por: cambios del pH del fluido vaginal, mayor adherencia bacteriana a las células vaginales y vesicales, (ya sea por pérdida de la capa de glucosamino-glucanos que protegen los receptores mucosos o de la proteína de Tamm-Horsfall), o disminución de anticuerpos locales. Ninguno de ellos es fácil de corregir y es inevitable, ante una bacteriuria recidivante, recurrir a antimicrobianos a largo plazo para controlar la sintomatología.

Tras el tratamiento de choque de la bacteriuria, a dosis plena, durante 5-10 días, si hay fiebre optamos, cuando tiene relación con el coito, por dar el antimicrobiano antes o después de éste, junto al vaciado vesical por micción, ya que es una medida tan eficaz como la administración continuada de aquél. Cuando no hay conexión con la actividad sexual, después del tratamiento inicial, pasamos a una sola administración a baja dosis, antes de acostarse (tratamiento supresivo). Este momento es elegido porque es durante la noche, cuando más tiempo permanece la vejiga sin vaciar. Para el tratamiento supresivo a largo plazo, o en relación con el coito, es importante utilizar antimicrobianos que no modifiquen la sensibilidad de la flora intestinal y vaginal (para evitar la aparición de resistencias), que alcancen altos niveles en orina y sean bien tolerados. El coste es otro aspecto no despreciable. Nitrofurantoína cumple perfectamente todos esos condicionantes, aunque no es bactericida; otros utilizables son cotrimoxazol, cefalexina, cefradina, cefadroxilo, ácido pipemídico y norfloxacin. El antimicrobiano elegido debe mantenerse mientras no haya bacteriuria. Si ésta reaparece se hace nuevo tratamiento pleno (diez días) y otra vez, supresión nocturna o con el coito. El tiempo mínimo de tratamiento será de 6-12 meses. Es necesario comprobar la eficacia del mismo, con urocultivos trimestrales o antes, si surgen síntomas.

- Recaída por reinfección

La reinfección (bacteria distinta a la del brote previo) suele, a diferencia de la recidiva, aparecer más tardíamente, tras meses de finalizado el tratamiento, aunque no siempre sucede así, ya que puede ocurrir, incluso, durante la administración del antimicrobiano o nada más cesar ésta; por ello, no es el tiempo de aparición, criterio válido, en su definición. Hay que efectuar un cultivo y, si se trata de la misma especie bacteriana, conocer el serotipo u otros marcadores. Cuando la reinfección es infrecuente (1-2 brotes/año), consideraremos cada uno de los episodios

aisladamente, tratándolos como una infección sintomática sin más (dosis única o tres días de terapia). Si su frecuencia es de tres o más episodios/año, y éstos son sintomáticos, los consideramos como recidivas o instauramos tras el tratamiento inicial, una de las dos modalidades terapéuticas (antimicrobiano con el coito, o dosis nocturna a largo plazo). En mujeres de edad media o avanzada con bacteriuria asintomática, en las que el riesgo de daño renal es mínimo, la abstención terapéutica es digna de considerarse. Con esta sistemática los resultados son adecuados pues conseguimos controlar entre 60-85% de pacientes con bacteriuria sintomática de repetición, no complicada. El resto se ven sometidos a ciclos, prácticamente toda su vida. Esto hace que se investiguen nuevas posibilidades, basadas en el bloqueo de receptores en el introito o bien la actuación directa sobre la propia bacteriuria. El más avanzado en la fase de investigación es el empleo de sustancias similares a los glucosaminoglicanos, como son la heparina intravesical y sus derivados (pentosanpolisulfato sódico) por vía oral pero, por el momento, los resultados no son definitivos.

Frente a bacterias se preparan vacunas, ya sean con las más habituales de las infecciones urinarias, atenuadas, buscando la formación de anticuerpos que protegen al paciente o bien contra los elementos que caracterizan la virulencia microbiana: antígenos capsular o somáticos y fimbrias. Por último, también se intenta modular la respuesta inflamatoria parenquimatosa renal, a la llegada de bacterias, para prevenir así las lesiones que este contacto producen, aunque estamos en fase de investigación muy precoz.

10. BIBLIOGRAFIA

- Ahren C, Jungersten L, Sandberg, T. Plasma nitrate as an index of nitric oxide formation in patients with acute infectious diseases. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 405- 407.
- Aldridge C, Jones PW, Gibson S, et al. Automated microbiologic detection/identification system. *J Clin Microbiol* 1977; 6: 406-413.
- Alexander MK, Khan MS, Dow CS. Rapid screening for bacteriuria using a particle-counter pulse-height analyser, and computer. *J Clin Pathol* 1981; 34: 194-198.
- Andre J, Arnaud B, Pilonchery G, Leriche A. Interest de la recherche des anticorps fixes sur les bacteries dans la localisation et la surveillance des infections urinaires chroniques. *Ann Biol Clin* 1980; 38: 111-114.
- Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997; 81 :719-730.
- Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice? *APMIS* 1999; 107: 676-680.
- Bahrani FK, Massad G, Lockett CV y cols. Construction of an MR/P fimbrial mutant of *P. mirabilis*: role in virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immunol* 1994; 62: 3363-3371.
- Bank N, Barline SH. Urinary betaglucuronidase activity in patients with urinary tract infections. *N Engl J Med* 1965; 272: 70-73.
- Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A, Andrews N, Shrimpton SB. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:359-365.
- Barry AL, Fuchs PC. Cross-resistance and cross-susceptibility between fluoroquinolone agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 1013-1018.
- Bates HM. Asymptomatic bacteriuria: the need for screening. *Lab Management* 1982; 4: 7-13.
- Binford JS, Binford LF, Adler PA. A semiautomatic microcalorimetric method of antibiotic sensitivity testing. *Am J Clin Pathol* 1973; 59: 86-94.
- Blázquez R, Menasalvas A, Carpena I, Ramírez, C, Guerrero C, Moreno S. Invasive disease caused by ciprofloxacin resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 503- 505.
- Blum G, Falbo V, Caprioli A, Hacker J. Geneclusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Prsfimbriae and alpha-hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *E. coli* strain J96. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 126: 189- 195.
- Broseta E, Queipo JA, Gómez Ferrer A, Budía A, Gobernado M, Jiménez Cruz JF. Evolution of urinary tract pathogens susceptibility to quinolones. XVIth Congress of the European Association of Urology. Birmingham. 2002.
- Budía A, Jiménez Cruz JF. Infección urinaria en

el paciente sondado. En Broseta E y Jiménez Cruz JF editores: Infección Urinaria. Madrid: Aula médica. 219-227. 1999.

- Braude AI, Berkowitz N. Detection of urinary catalase by disk flotation. J Lab Clin Med 1961; 57: 490-494.

- Cady P, Dufour SW, Lawless P, Nunke B, Kraeger SJ. Impedimetric screening for bacteriuria. J Clin Microbiol 1978; 7: 273- 278.

- Cahen P, Honderlick P. Les nitrofuranes: un traitement moderne des infections urinaires non compliquées? Pathol Biol Paris 2000; 48: 470-471.

- Carroll KC, Hale DC, Von-Boerum DH, Reich GC, Hamilton LT, Matsen JM. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. Am J Clin Pathol 1994; 101: 100-103.

- Carvajal H, Passey R, Berger M y cols. Urinary lactic dehydrogenase isoenzyme 5 in the differential diagnosis of kidney and bladder infections. Kidney Inter 1975; 8: 176-184.

- Dalet F, Del Rio G. Etiología y características demográfico-clínicas de las infecciones urinarias no complicadas. Act Fund Puigvert 1991; 104: 241-254.

- Dalet F, Segovia T, Pinto MA, Sousa JC. Capacidad de adherencia comparativa de *E. coli* a macrófagos y células uroepiteliales. Rev Esp Microbiol Clin 1990; 5: 277-284.

- Dalet F, Segovia T, Del Rio G. Frequency and distribution of uropathogenic *E. coli* adhesins : A clinical correlation over 2,000 cases. Eur Urol 1991; 19: 295- 303.

- Eykyn S, Davies RWL, Shuttleworth KED, et al. The localization of urinary tract infection by ureteric catheterization. Invest Urol 1972; 9:271-275.

- Esclarin D, Ruiz A, Garcia-Leoni E, Herruzo R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. J Urol 2000; 164: 1285- 1289.

- Fairley KF, Bond AG, Brown RB, Habersberger P. Simple test to determine the site of urinary tract infections. Lancet 1967; ii: 7513-7514.

- Fuster A, Jiménez Cruz JF. Terminología y

etiopatogenia de las infecciones urinarias. En Broseta E, Jiménez Cruz JF. Infección Urinaria. Madrid. Ed. Aula Médica, 1999: 1-10.

- Gargan RA, Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. Antibody-coated bacteria in urine: criterion for a positive test and its value in defining a higher risk of treatment failure. Lancet 1983; ii: 704-706.

- Giamarellou H. Antibody-coated bacteria in urine: when, where and why?. J Antimicrob Chemother 1984; 13: 95-99.

- Gobernado M, Santos M. Mecanización en las técnicas diagnósticas de microbiología clínica. Medicine 1986; 71:2976-2981.

- Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:112-117.

- Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Pediatrics. 1999; 104: 54.

- Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs 2001; 61:353-364.

- Gupta K, Hooton TM, Wobbe CL, Stamm WE. The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. Int J Antimicrob Agents 1999; 1:305-308.

- Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nation-wide analysis. Clin Infect Dis 2001; 33:89- 94.

- Hacker J, Bender M, Ott J y cols. Deletions of chromosomal regions coding for fimbriae and hemolysins occur in vitro and in vivo in various extraintestinal *E. coli* isolates. Microb Pathog 1990; 8: 213-225.

- Hale DC, Wright DN, McKie JE, Isenberg HD, Matsen JM. Rapid screening for bacteria by light scatter photometry (Autobac): a collaborative study. J Clin Microbiol 1981; 13: 147-150.

- Hanson LA, Fasth A, Jodal U. Autoantibodies to

Tamm-Horsfall protein, a tool for diagnosing the level of urinary tract infection. *Lancet* 1976; 1:226-228.

- Harjai K, Chhibber S, Bhau LN, Sharma S. Introduction of plasmid carrying an incomplete set of genes for aerobactin production alters virulence of *E. coli* HB101. *Microb Pathog* 1994; 17: 261-270.

- Harrington RD, Hooton TM. Urinary tract infection risk factors and gender. *J Gend Specif Med* 2000; 3:27-34.

- Haslam DB, Boren T, Falk P y cols. The aminoterminal domain of the P-pilus adhesin determines receptor specificity. *Mol Microbiol* 1994; 14: 399-409.

- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:259-268.

- Hooton TM, Scholes, D, Stapleton AE y cols. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000 5; 343: 992-997.

- Huebner J, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu Rev Med* 1999; 50:223-236.

- Hurwitz SR, Alazvaki NP, Kessler WO. Gallium-67 citrate to diagnose pyelonephritis. *J Nucl Med* 1974; 15: 503-507.

- Ishihara S, Yokoi S, Ito M, Kobayashi S, Deguchi T. Pathologic significance of *Staphylococcus saprophyticus* in complicated urinary tract infections. *Urology* 2001; 5:17-20.

- Jenkins RD y cols. Rapid semiautomated screening and processing urine specimens. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 220-225.

- Jenkins RD, Fenn AP, Matsen JM. Review of urine microscopy for bacteriuria. *JAMA* 1986; 255: 3397-4003.

- Johnson JR, Orskov Y, Orskov F y cols. O, K and H antigens predict virulence factors, carboxylesterase B pattern, antimicrobial resistance, and host compromise among *E. coli* strains causing urosepsis. *J Infect Dis* 1994; 169: 119-126.

- Jones SR, Smith JW, Sanford JP. Localization of urinary tract infections by detection of antibody-coated bacteria in the urine sediment. *New Engl J Med* 1974; 290: 591-593.

- Krcmery S, Dubrava M, Krcmery V Jr, Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 289-291.

- Kunin CM. Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter. What is new and what is true? *Chest* 2001; 120:10-12.

- Kusumi RK, Grower PJ, Kunin CM. Rapid detection of pyuria by leucocyte esterase activity. *JAMA* 1981; 245: 1653- 1655.

- Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160: 2537-2540.

- Lindner LE, Jones RN, Haber MH. A specific urinary cast in acute pyelonephritis. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 809-811.

- Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* 1999; 106: 327-334.

- Lockhard GR, Lewander WL, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary Gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 31-35.

- MacLean B. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol* 1997; 80 Suppl 1: 101-103.

- Mathai D, Jones RN, Pfaller MA: The SENTRY Participant Group North America. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 Jul;40:129-136.

- Murray PR, Niles AC, Heeren RL, Pi-kul F. Evaluation of the modified Bac-T-Screen and FiltraChek-UTI urine screening Systems for detection of clinical significant bacteriuria. *J Clin Microbiol* 1988; 226: 2347-2350.

- Needell M, Meter E, Staubitz W, Bingham W. The antibody (hemagglutinin) response of patients with infections of the urinary tract. *J Urol* 1955; 74: 674-

682.

- Neter E. Evaluation of tetrazolium test for diagnosis of significant bacteriuria. *JAMA* 1965; 192: 769-770.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 647-662.
- Nickel JC: Prostatitis: Evolving management strategies. *Urol Clin North Am.* 1999, 26:737-751.
- Oneson R, Groschel DH. Leucocyte esterase activity and nitrite test as a rapid screen for significant bacteriuria. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 84-87.
- Osset J, Bartolome RM, García E, Andreu A. Assesment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 2001; 183:485-491.
- Osterberg E, Aspevall O, Grillner L, Persson E. Young women with symptoms of urinary tract infection. Prevalence and diagnosis of chlamydial infection and evaluation of rapid screening of bacteriuria. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14: 43-49.
- Otto G, Braconier J, Andreasson A, Svanborg C. Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and non-bacteremic febrile urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 172-179.
- Pezzlo M. Detection of bacteriuria by automated methods. *Laboratory Medicine* 1984; 15: 539-543.
- Pezzlo MT, Tan GL, Peterson EM, et al. Screenig of urine cultures by three automated systems. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 468-474.
- Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:269-271.
- Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000; 164: 1254-1258.
- Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol* 1999; 17:359-363.
- Roilides E, Papachristou F, Gioulekas E y cols. Increased urine interleukin-6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on 99mTc-dimercaptosuccinic acid scans in neonates with urinary tract infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 904-907.
- Ronald A. The quinolones and renal infection. *Drugs.* 1999, 58: 96-98. Saint S, Scholes D, Fihn SD, Farrell RG, Stamm WE. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am J Med* 1999; 106: 636-641.
- Shaw KN, McGowan KL Evaluation of a rapid screening filter test for urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 283-287.
- Shaeffer AH, Rajan N, Cao Q, Anderson BE, Pruden DL, Sensibar J, Duncan JL. Host pathogenesis in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:245-251.
- Smither R. Rapid screening for significant bacteriuria using a Coulter-counter. *J Clin Pathol* 1977; 3: 158-162.
- Stamey TA, Govan DE, Palmer JM. The localization and treatment of urinary tract infections. The role of bacterial urine levels as opposed to serum levels. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 1-36.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New Engl J Med* 1993; 28: 1328-1334.
- Stamm WE: An epidemic of urinary tract infection? *N Eng J Med* 2001; 345:1055-1057.
- Stamm WE, Wagner KF, Amsele E. Causes of the acute uretral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980; 303: 409-415.
- Stapleton A, Moseley S, Stamm WE. Urovirulence determinants in *E. coli* isolates causing first-episode and recurrent cystitis in women. *J Infect Dis* 1991; 163: 773-779.
- Straube E, Schmidt G, Marre R, Hacker J. Adhesion and internalization of *E. coli* strains expressing various pathogenicity determinants. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1993; 278: 218-228.

- Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 131-136.

- Thomas VI, Shelokov A, Forland M. Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. *New Engl J Med* 1974; 290: 588-590.

- Trifillis AL, Donnenberg MS, Cui X y cols. Binding to and killing of human renal epithelial cells by hemolytic P-fimbriated *E. coli*. *Kidney Int* 1994; 46:1083-1091.

- Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryeger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001; 183:81-83.

- Villarhe R Jugo MB, Fernández A, Farinatti AE. Errores del método de difusión en agar para predecir la susceptibilidad de *E. coli* frente a ampicilina-sulbactam y amoxicilina-ácido clavulánico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 308-310.

- Wilkins EG, Ratcliff JG, Roberts C. Leucocytase nitrite screening methods for pyuria and bacteriuria. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1342-1345.

- Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999, 94:683-688.

- Winqvist AG, Orrico MA, Petersin LR. Evaluation of the cytochrome Gram stain as a screening test for bacteriuria in specimens from specific patients. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 515-524.

- Worthington T, White J, Lambert P, Adlakha S, Elliot T: Beta-lactam-dependent coagulase-negative staphylococcus associated with urinary tract infection. *Lancet* 1999; 354:1097.