

# Actualización de la infección intrahospitalaria del tracto urinario

ALBERTO CREMONA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, CARINA BALASINI, CECILIA DOMÍNGUEZ, CECILIA PEREYRA, EDUARDO SERRA, ELEONORA CUNTO, JUAN VIDELA, MARÍA MONTSERRAT LLORIA, MIRIAM BLANCO, PABLO SAÚL, PAULA JUÁREZ, VIVIANA CHEDIACK, ANA L. GONZÁLEZ, MÓNICA LARES, VICTORIA SÁNCHEZ, SOLEDAD ARESO, WANDA CORNISTEIN, JAVIER FARINA

Comité de Infectología Crítica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

## Correspondencia:

Dr. Alberto Cremona  
[acremona63@yahoo.com.ar](mailto:acremona63@yahoo.com.ar)

Los autores no declaran conflictos de intereses.

---

## Palabras clave

- Infección urinaria
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención

---

## Key words

- Urinary tract infection
- Diagnosis
- Treatment
- Prevention

## Resumen

Las infecciones intrahospitalarias del tracto urinario representan la cuarta causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud en los EE.UU. Casi todos los casos están asociados a la instrumentación de la vía urinaria. En nuestro país, en el informe 2017 del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), la infección del tracto urinario asociada a sonda vesical representó la tercera causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud luego de la neumonía y de la infección primaria de la sangre.

Representantes de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva acordaron la elaboración de recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección del tracto urinario asociada a sonda vesical. En esta recomendación, se pretende ofrecer herramientas básicas de optimización del diagnóstico sobre la base de criterios clínicos y microbiológicos, orientación en los esquemas antibióticos empíricos y dirigidos, y promover las medidas eficaces para reducir el riesgo de esta infección.

## Abstract

Nosocomial urinary tract infections represent the fourth most frequent cause of infections associated with health care in the United States. Almost all cases are associated with instrumentation of the urinary tract. In our country, in the 2017 report of the National Program for the Surveillance of Hospital Infections of Argentina (VIHDA), urinary tract infection associated with bladder catheterization represented the third most frequent cause of infections associated with health care after pneumonia and primary infection of the blood.

Representatives of the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva issued the present recommendations on diagnosis, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. These recommendations aim to offer basic strategies to optimize the diagnosis based on clinical and microbiological criteria, provide guidance in empirical and targeted antibiotic schemes, and promote effective measures to reduce the risk of this infection.

## Introducción

Las infecciones intrahospitalarias del tracto urinario representan la cuarta causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud en los EE.UU.<sup>1</sup> Casi todos los casos están asociados a la instrumentación de la vía urinaria, y la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es el sitio de mayor incidencia. En nuestro país, en el informe 2017 del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), la infección del tracto urinario (ITU) asociada a sonda vesical (SV) representó la tercera causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud, detrás de la neumonía y de la infección primaria de la sangre, con una prevalencia del 12,24% y una tasa de 4,20 episodios por 1000 días de SV.

Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *Escherichia coli* (21,43%), *Klebsiella pneumoniae* (19,05%), *Pseudomonas aeruginosa* (19,05%), *Candida* spp. (7,14%) y *Proteus mirabilis* (7%).<sup>2</sup>

El diagnóstico de ITU-SV es difícil, porque los síntomas, muchas veces, son inespecíficos y se la diagnostica sobre la base de un cultivo de orina positivo. Esto determina una sobreestimación de estas infecciones y el consecuente aumento del uso de agentes antimicrobianos.<sup>3</sup> Por estos motivos, representantes del Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva elaboraron estas recomendaciones con el fin de optimizar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las ITU-SV. Estas recomendaciones excluyen a los pacientes neutropénicos, ya que el manejo difiere del del paciente internado en una UCI.

## Métodos

Estas recomendaciones son el resultado del trabajo realizado por los miembros del Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva sobre las infecciones en la UCI. Han sido diseñadas para asistir al personal de la salud en el manejo de las ITU-SV y están estructuradas de la siguiente manera:

1. Definiciones
2. Patogenia y epidemiología
3. Microbiología
4. Diagnóstico
5. Tratamiento
6. Prevención
7. Nuevos antibióticos
8. Bibliografía

### 1. Definiciones

En la ITU-SV, se debe diferenciar:<sup>1,3-5</sup>

- a. **Bacteriuria asintomática asociada a SV.** Este cuadro refiere a todo paciente con SV colocada  $\geq 48$  horas, urocultivos positivos para  $\geq 2$

microorganismo con recuento  $\geq 10^5$  ufc/ml, y sin signos o síntomas de infección. Por lo general, no requiere tratamiento antibiótico, excepto en grupos con alto riesgo de complicaciones, como embarazadas, trasplantados y neutropénicos.

- b. **ITU-SV.** Presenta los mismos criterios de la bacteriuria asintomática asociada a SV, pero con signos y síntomas de infección urinaria. Estos suelen ser fiebre, molestias en el hipogastrio, alteraciones del sensorio, hematuria aguda y disautonomía en pacientes parapléjicos. Este criterio también incluye pacientes con una SV colocada  $>48$  horas y síntomas clásicos de ITU (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical) después de extraer la SV.
- c. **ITU-SV bacteriémica.** Presencia del mismo microorganismo en sangre y en el urocultivo. Muestras tomadas en el mismo día.

### 2. Patogenia y epidemiología<sup>4,7</sup>

En el paciente con SV, los microorganismos pueden ingresar en el tracto urinario por tres vías: durante la inserción de la SV, por vía endoluminal o la vía exoluminal de la SV. La SV, además de facilitar la entrada en el tracto urinario de los microorganismos procedentes de la piel, el recto y la región periuretral del propio paciente o de la bolsa colectora de la orina, impide el vaciado completo de la vejiga, lo que favorece la colonización y la infección del tracto urinario. La flora endógena gastrointestinal, genitourinaria y perineal del paciente es el origen microbiológico de las ITU-SV, mientras que las manos del personal que manipula el dispositivo es el origen microbiológico exógeno más frecuente.<sup>4</sup> En la ITU intrahospitalaria, el sondaje vesical y su permanencia constituyen el factor predisponente más importante para la colonización y la infección, ya que perturba los mecanismos defensivos del huésped y facilita el acceso de los microorganismos patógenos al tracto urinario. El 80-90% infecciones urinarias intrahospitalarias son ITU-SV; el resto está relacionado a manipulaciones quirúrgicas del tracto urinario (cirugía) u otros dispositivos urológicos.

La bacteriuria aumenta proporcionalmente al tiempo del sondaje. Con un sistema de drenaje cerrado, la incidencia de bacteriuria aumentará 3-7% por día y alcanzará el 100% a los 30 días. Si se utiliza un sistema abierto, el 100% tendrá bacteriuria a las 72 horas. (En la actualidad, este sistema está desaconsejado).

El 10-30% de los pacientes con SV y bacteriuria tienen manifestaciones clínicas y el 1-4% de los pacientes con bacteriuria presenta bacteriemia. Las bacteriemias de origen urinario representan hasta el 15% de todas las bacteriemias hospitalarias por bacilos gramnegativos, debido a la elevada prevalencia del uso de estos dispositivos.<sup>4,5</sup>

La tasa de mortalidad por bacteriemia secundaria a ITU-SV es de aproximadamente el 13% y corresponde a <1% de las muertes hospitalarias.<sup>7</sup>

En el estudio EPIC II, se incluyó a 13.796 pacientes internados en 1265 UCI de 75 países y la infección urinaria representó el 14,3% de las infecciones. La tasa de las ITU-SV varió según la característica de las UCI: de 3,1 infecciones por 1000 días de SV en unidades médico-quirúrgicas a 7,7 infecciones por 1000 días de SV en unidades de quemados.<sup>8</sup>

Debido al amplio uso de las SV en el sistema de salud y a las potenciales consecuencias negativas para el paciente, infecciosas y no infecciosas, como así también a los costos agregados al sistema sanitario, se debe evitar su uso sin una indicación precisa y, en caso de ser necesario, se deben tomar las medidas preventivas para la seguridad del paciente minimizando los riesgos.<sup>3,4</sup>

### 3. Microbiología

Los microorganismos que, con más frecuencia, causan ITU-SV son las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) y los bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Entre los cocos grampositivos son frecuentes las especies de *Enterococcus* y, entre los hongos, las especies de *Candida*.<sup>1,2,5</sup>

Una consideración especial merece la infección micótica del tracto urinario por especies del género *Candida*. Estas levaduras habitan en el tracto gastrointestinal, el genitourinario y la piel. Se pueden aislar especies de *Candida* en este tipo de infección.<sup>6,7</sup> *C. albicans* en un 50-70% de los casos, mientras que *Candida* no *albicans* en el 30-50%; de estas últimas, las especies más frecuentes son: *C. glabrata* (10-35%), *C. tropicalis* (10-35%) y *C. parapsilosis* (1-7%).<sup>9,10</sup>

La candiduria *per se* puede deberse a contaminación de la muestra, colonización vesical (colonización de SV) e infección del tracto urinario bajo (cistitis) o alto (pielonefritis), por lo que se requiere la evaluación clínica de cada paciente para su interpretación. En áreas críticas, se reporta *Candida* spp. hasta en el 28% de los pacientes con SV de corta permanencia.<sup>6</sup> Tener en cuenta que el riesgo de que una candiduria evolucione a candidemia es bajo si no hay obstrucción o instrumentación del tracto urinario.<sup>4,9</sup>

### 4. Diagnóstico

El diagnóstico y la decisión de tratar las ITU-SV se basan en criterios clínicos, microbiológicos y en la evaluación de otros focos infecciosos, considerando el contexto del paciente para evitar la sobreinterpretación diagnóstica.

La "bacteriuria" y la "leucocituria" son cuadros frecuentes en el paciente con SV. La bacteriuria

≥10<sup>3</sup> ufc/ml y ≤2 microorganismos (hasta un 15% de las bacteriurias son polimicrobianas) apoya el diagnóstico de ITU-SV. La ausencia de respuesta inflamatoria en orina (leucocituria) hace menos probable la ITU, con excepción de los pacientes neutropénicos. Pero hay que tener en cuenta que la respuesta inflamatoria puede estar generada por la sola presencia de la SV.

La hematuria no es indicativa de ITU, es un cuadro frecuente en pacientes con SV. Tampoco son indicativas de infección las características macroscópicas de la orina, el color y su olor.<sup>4,6</sup>

Los **biomarcadores**, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, tienen limitaciones para el diagnóstico y el seguimiento de las ITU-SV, y son todavía una herramienta en estudio para este tipo de infecciones.<sup>5</sup>

#### **Toma de muestra de urocultivo (Técnica):**<sup>4,6</sup>

se debe obtener la muestra para urocultivo antes de administrar el antibiótico. La muestra se obtiene por punción de la SV, con pinzamiento previo durante 15 min, se debe realizar a 10 cm de su inserción en el meato urinario. La SV se debe desinfectar con alcohol al 70% o yodopovidona. La muestra se obtiene por punción, con jeringa y aguja estériles. La orina se debe colocar en un frasco estéril con boca ancha y tapa a rosca. Si no se procesa de inmediato, dentro de los 30-120 min, se debe conservar a 4°-8°C hasta su procesamiento, dentro de las 24 horas. En pacientes con SV colocada por ≥48 horas, se debe realizar el recambio previo a la toma de muestra de orina para descartar la colonización de la SV. No se recomiendan el cultivo de orina de la bolsa colectora, ni el cultivo de la punta de la SV.

Se define como urocultivo con flora polimicrobiana a la presencia de >2 especies de microorganismos en el cultivo de una muestra correctamente realizada. Estas muestras deben desestimarse y, si se sospecha ITU-SV, se deberá tomar una nueva muestra de orina.

Para el diagnóstico de ITU-SV de origen micótico se debe considerar:<sup>9,10</sup>

- a. **Colonización o contaminación de la SV:** si la candiduria desaparece tras la extracción de la SV, se interpretará como colonización o contaminación de la SV.
- b. **Candiduria que persiste tras la extracción de la SV:** puede interpretarse como colonización del tracto urinario o infección; el cultivo de orina no permite diferenciar entre ambas. La piuria no es relevante en pacientes con SV. Se deberá evaluar según la presentación clínica, los factores de riesgo, otros estudios, mediante puntajes predictivos de candidiasis sistémica o biomarcadores (Tabla 1).
- c. **Infección de origen micótico:** muestras con recuentos de colonias 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> ufc/ml asociados

TABLA 1  
Conducta ante candiduria<sup>7,10,26</sup>

**Asintomático:**

- Repetir el urocultivo: (con recambio de la sonda vesical, si no se realizó)
  - a. Negativo: se interpreta como contaminación o colonización de la sonda vesical
  - b. Positivo: persistencia de *Candida* spp. en el urocultivo. Se interpreta como sitio de colonización. Corregir los factores predisponentes (suspender antibióticos y extraer la sonda vesical)  
Se debe considerar el tratamiento en situaciones especiales (véase el texto)

**Con síntomas urinarios bajos (sin síntomas sistémicos):**

- Urocultivo con aislamiento de *Candida* spp. como único microorganismo. Ecografía renal para descartar obstrucción o complicación (considerar consulta con urología). Considerar modificar factores de riesgo para candiduria y evaluar el inicio del tratamiento antimicótico (véase el texto)

**Con síntomas urinarios altos o sistémicos:**

- Se sugiere la toma de otras muestras microbiológicas, según el cuadro clínico (hemocultivos, fondo de ojo, etc.). Evaluación de formas sistémicas
- Sistemas de puntajes para evaluar riesgo de candidiasis sistémica<sup>31</sup>
- Presencia de otros sitios de colonización (tubo digestivo, genital, respiratorio, etc.)
- Considerar el tratamiento para candidiasis sistémica si hay sepsis o shock séptico

a respuesta inflamatoria y cuadro clínico: se debe considerar como infección y determinará la conducta terapéutica. Debido a la alta tasa de colonización de la SV, se recomienda la toma de la muestra urinaria con recambio de la SV en pacientes con sospecha de ITU-SV.

- d. **Candiduria en un paciente inestable (crítico):** la presencia de candiduria en pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico (disfunciones orgánicas e inestabilidad hemodinámica) debe hacer considerar la posibilidad de formas invasivas sistémicas y se deben realizar estudios complementarios para su evaluación (fondo de ojo, hemocultivos, etc.) y considerar fuertemente el tratamiento antimicótico sistémico hasta contar con más información.

Los **estudios por imágenes**<sup>4-6</sup> (ecografía renal o tomografía axial computarizada) se solicitarán si se sospechan complicaciones infecciosas renales e intrabdominales o ante la duda diagnóstica: absceso renal, obstrucción, etc.

## 5. Tratamiento

El tratamiento empírico inicial se decidirá según la interpretación clínica del caso y de la gravedad de su presentación.<sup>11</sup> El tratamiento definitivo o dirigido se debe indicar según los resultados del aislamiento microbiológico (género y especie) y de las pruebas de sensibilidad, las complicaciones, las infecciosas asociadas y las comorbilidades del paciente, teniendo en cuenta la toxicidad, la biodisponibilidad de las drogas y las reacciones alérgicas. Como recomendación general, se sugiere no tratar bacteriurias asintomáticas asociadas a SV, con las excepciones antes descritas, ya que el 100% de los pacientes con sondaje prolongado tiene bacteriuria. El uso de antibiótico promueve el desarrollo de resistencia bacteriana, hoy un problema local

y mundial, además de episodios adversos, alergias medicamentosas e infecciones por *Clostridium difficile*.

No se justifica administrar tratamiento empírico inicial ante la sola presencia de bacteriuria, piuria y de cambios macroscópicos en la orina, como color u olor.<sup>6</sup>

### **Tratamiento de ITU-SV por bacilos gramnegativos** (Tabla 2)

Se deben tener en cuenta los gérmenes prevalentes con los patrones de resistencia de la UCI y las prevalencias regionales reportadas. En países de América Latina, se debe tener presente la baja susceptibilidad a *E. coli* a ampicilina-sulbactam y trimetoprima-sulfametoxazol y su creciente resistencia a quinolonas, como así también el aumento de casos de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasa de espectro extendido y de carbapenemasas.<sup>12</sup> Asimismo, las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido desarrollan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y aminoglucósidos, y *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC es resistente a todos los betalactámicos.

De acuerdo con autores internacionales,<sup>13,14</sup> el Estudio Nacional de Prevalencia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud 2015 recomienda:<sup>2</sup>

- Tratamiento empírico inicial en pacientes con sospecha de ITU-SV: un betalactámico con inhibidor de betalactamasa, como piperacilina-tazobactam. Este esquema disminuiría la presión selectiva para carbapenémicos y sería una elección razonable si se certifica la sensibilidad en el laboratorio. Otras opciones, como cefalosporinas, quinolonas y amikacina, dependerán de la epidemiología local y la prevalencia de resistencia de cada UCI.

TABLA 2  
 Infección del tracto urinario asociada a sonda vesical. Tratamiento<sup>25</sup>

| Druga                   | Dosis endovenosa            | Comentarios  |
|-------------------------|-----------------------------|--|
| Ampicilina              | 1-2 g c/6 h                 | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo<br>Vía oral: amoxicilina de 500 a 1 g c/8 h   |
| Ampicilina-Sulbactam    | 1,5-3 g c/6 h               | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo<br>Vía oral: amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/8 h   |
| Piperacilina-Tazobactam | 4,5 g c/6-8 h               | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo<br>Cobertura de <i>P. aeruginosa</i> , enterobacterias no productoras de BLEE.<br><i>Enterococcus faecalis</i> , <i>S. aureus</i> sensible a meticilina   |
| Cefazolina              | 1-2 g c/8 h                 | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Alergia cruzada con otros betalactámicos (penicilinas, otras cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam), extremadamente baja. No tiene interacciones significativas con otros fármacos   |
| Ceftriaxona             | 1-2 g c/24 h                | Buena concentración en orina (30-65% de excreción renal). <u>No requiere ajuste renal</u> . Categoría B en el embarazo<br>Alternativa oral: cefixima 400 mg/día  |
| Cefotaxima              | 1-2 g c/8 h                 | Igual a Ceftriaxona  |
| Ceftazidima             | 1-2 g c/8 h                 | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activa contra <i>P. aeruginosa</i> y enterobacterias. Inactiva para BLEE ni carbapenemasas. No tiene actividad contra <i>Enterococcus</i> spp. y <i>Acinetobacter</i> spp.   |
| Cefepima                | 1-2 g c/8 h o<br>2 g c/12 h | Igual a Ceftazidima. Activa contra <i>S. saprophyticus</i> Microorganismos con CIM 4-8 µg/ml, se requieren dosis de 2 g c/12 h   |
| Ceftolozano-Tazobactam  | 1,5 g c/8 h                 | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activo contra enterobacterias productoras de BLEE y <i>P. aeruginosa</i> multiresistente. No tiene actividad contra carbapenemasas   |
| Ceftazidima-Avibactam   | 2,5 g c/8 h                 | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activa contra enterobacterias productoras de BLEE y contra serinocarbapenemasas (KPC y OXA). Inactiva contra metalcarbapenemasas   |
| Imipenem-Cilastatina    | De 500 mg a 1 g c/6 h       | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría C en el embarazo. Activo contra enteropatógenos productores de BLEE, y contra <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp.<br>Efectos adversos: convulsiones. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i> . 0-11% de alergia cruzada con penicilina             |
| Meropenem               | 500 mg c/6 h<br>1 g c/8 h   | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activo contra enteropatógenos productores de BLEE. Activo contra <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i>   |
| Ertapenem               | 1 g c/24 h                  | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activo contra enteropatógenos productores de BLEE. Inactivo contra <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i> . (Ideal para el manejo ambulatorio con 1 dosis/día por vía intramuscular)        |
| Aztreonam               | 1-2 g c/6-8 h               | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Cobertura de enterobacterias no productoras de BLEE. <i>P. aeruginosa</i> . Estable con la presencia de metalobetalactamasas (carbapenemasas). Inactivo contra cocos grampositivos y anaerobios. <u>Alergia cruzada con otros betalactámicos, rara</u> |
| Gentamicina             | 5-7 mg/kg/24 h              | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Nefrotóxico, ototóxico (toxicidad vestibulococlear). Categoría D en el embarazo. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i>  |

TABLA 2 (continuación)  
 Infección del tracto urinario asociada a sonda vesical. Tratamiento<sup>25</sup>

| Droga                                  | Dosis endovenosa              | Comentarios   |
|--|-------------------------------|---|
| Amikacina                              | 15-20 mg/kg/24 h              | Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría D en el embarazo. Dosis de carga: 25-30 mg/kg (independiente de la función renal). Activa contra enteropatógenos productores de BLEE y carbapenemasas. Activa <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Se recomienda monitoreo de las concentraciones valle. Efectos adversos: nefrotoxicidad   |
| Ciprofloxacina                         | 400 mg c/8-12 h               | Buena concentración en orina. Buena absorción oral. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría C en el embarazo. Dosis oral: 500 mg c/12 h   |
| Levofloxacina                          | 500-750 mg c/24 h             | Buena concentración en orina. Buena absorción oral. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría C en el embarazo  |
| Polimixina E (Colistina Metasulfonato) | 2,5-5 mg/kg/24 h, c/12 h      | <b>Buena concentración en orina.</b> Se prefiere polimixina E (colistina) sobre polimixina B para la infección del tracto urinario. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. En infecciones severas, se recomiendan dosis de carga y luego dosis de mantenimiento para lograr niveles terapéuticos efectivos tempranamente. Activa contra enterobacterias productoras de BLEE, carbapenemasas, <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. <u>Microorganismos con resistencia natural: <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>S. marcescens</i> y <i>M. morgani</i>, <i>Enterococcus</i> spp. y <i>S. saprophyticus</i></u> |
| Polimixina B                           | 15.000-25.000 UI 24 h, c/12 h | <b>Baja concentración en orina.</b> No requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i> . Ventana terapéutica pequeña. Nefrotóxico, neurotóxico, bloqueo neuromuscular. Dosis basada en peso corporal ideal. Categoría C en el embarazo   |

BLEE = betalactamasa de espectro extendido, UI = unidades internacionales.

- Tratamiento empírico inicial en pacientes con factores de riesgo para microorganismos productores de betalactamasa de espectro extendido:<sup>15,16</sup> piperacilina-tazobactam también constituye una alternativa en estos casos y en pacientes con ITU-SV estables, sin disfunción orgánica.<sup>11,17-19</sup> Con signos de sepsis o shock séptico:<sup>11</sup> considerar el empleo de un antibiótico carbapenémico (betalactámicos dotados de un mayor espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas).
- En caso de alergia a las penicilinas, se recomienda amikacina sola o combinada con fosfomicina disódica, reservando también esta última para casos de resistencia documentada a otras drogas.
- Tratamiento empírico inicial para casos de ITU-SV con compromiso sistémico grave, aplicando las definiciones de sepsis del tercer consenso internacional,<sup>11</sup> relacionados con enterobacterias y sospecha *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa: se recomienda un esquema combinado con carbapenemes cuando la concentración inhibitoria mínima es <16 µg/ml (meropenem) administrados en infusión prolongada en 3-4 horas y a dosis máximas.<sup>14</sup> Ej. carbapenem más colistina o fosfomicina o amikacina como terapia combinada. El tratamiento

para ITU-SV por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa sin compromiso sistémico: puede ser con monoterapia según epidemiología (colistina, amikacina).

Recientemente se han aprobado dos drogas para su uso en la ITU complicada. Ceftolozano-tazobactam que presenta cobertura para bacilos gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y alta sensibilidad frente a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>20</sup> y ceftazidimavibactam, una droga que incorpora un inhibidor no betalactámico activo frente a bacilos gramnegativos multirresistentes principalmente BLEE y KPC.<sup>21</sup>

#### **Tratamiento de la ITU-SV por cocos grampositivos** (Tabla 2)

Las infecciones urinarias por cocos grampositivos en pacientes con SV hospitalizados son poco frecuentes (<20%): por *Enterococcus* spp. en el 12,5% y *Staphylococcus* spp. con menor incidencia<sup>5,7,22</sup> En relación con el aislamiento de enterococos en pacientes críticos predomina la especie *E. faecalis* sobre *E. faecium* (14% vs. 4%). Según datos de 2014 notificados por la red Whonet de la Argentina, la resistencia de *E. faecalis* a ampicilina es poco frecuente (aprox. 2,5%); a gentamicina y a estreptomycinina, en antibiograma con discos de alta carga, es del 20,7% y 14%, respectivamente, y a

vancomicina del 9%. En cambio, si consideramos a *E. faecium*, la frecuencia de resistencia a ampicilina es del 84%; a vancomicina, del 60,7%; a teicoplanina, del 51,4%; a estreptomycin y gentamicina, en discos de alta carga, del 36,3% y 12,6%, respectivamente.<sup>23</sup>

Si la tinción de Gram muestra microorganismos positivos y no se sospecha infección por *S. aureus* resistente a meticilina, ampicilina puede ser una buena opción terapéutica, ya que cubre a enterococos sensibles.

Ante la sospecha de infección por *S. aureus* resistente a meticilina y en pacientes alérgicos a los betalactámicos, se recomienda iniciar tratamiento con glucopéptidos, como vancomicina, que además tiene cobertura para *E. faecalis* resistente a ampicilina.

Para tratar infecciones por enterococos resistentes a vancomicina se incluyen quinupristina/dalfopristina (no disponible en la Argentina), linezolid y daptomicina, que además tienen cobertura para cepas de *S. aureus* resistente a meticilina.<sup>24,25</sup>

La tigeciclina no está indicada para tratar las infecciones del tracto urinario por su baja concentración en orina.

### ITU-SV de origen micótico (Tabla 3)

Consideraciones sobre el tratamiento de ITU de origen micótico:<sup>9,10,26</sup>

- Las candidurias asintomáticas no se tratan, excepto para profilaxis previa a maniobras urológicas, en pacientes neutropénicos, neonatos con bajo peso al nacer (<1500 g), pacientes con trasplante renal o inmunosuprimidos graves.
- En los pacientes con SV, la erradicación de la candiduria es difícil mientras la SV permanezca colocada y, en muchas oportunidades, con la extracción de la SV, se puede erradicar la infección sin administrar antimicóticos.
- Es importante tener en cuenta la presencia de obstrucción de la vía urinaria; en estos casos, la administración de antimicóticos exclusivamente no será eficaz.
- El tratamiento empírico debe estar dirigido a las especies aisladas más frecuentes. Las especies

*C. albicans*, *C. parapsilosis*, y *C. tropicalis*, por lo general, son sensibles a fluconazol. En cambio, para otras especies, como *C. glabrata* y *C. krusei*, la terapia con azoles no está recomendada debido al aumento de las tasas de resistencia o resistencia intrínseca, respectivamente.

- Se recomienda solicitar pruebas de sensibilidad, si están disponibles, por la posibilidad de cepas resistentes o de especies inusuales (ej. *Candida auris*).
- En el paciente con insuficiencia renal severa o diálisis, hay que considerar dosis de fluconazol superiores, ya que el compromiso de la tasa de filtración glomerular en estos casos afecta disminuyendo la concentración en orina del fármaco.

El tratamiento de elección es con fluconazol. Este fármaco es hidrofílico y se excreta en orina alcanzando niveles óptimos para el tratamiento de la ITU-SV. Como ya se mencionó, en situaciones de afectación severa de la tasa de filtración glomerular o en pacientes con diálisis, la dosis debe ajustarse, ya que la droga no alcanza concentraciones en orina necesarias. Otros azoles no son útiles para este tipo de infecciones, porque sus concentraciones en orina son bajas (itraconazol <1%, voriconazol <5%, posaconazol <1%).<sup>26</sup>

### Otros agentes antimicóticos y tratamiento para la ITU-SV<sup>9,10,26,27</sup>

- **Anfotericina desoxicolato:** se considera este tratamiento ante infecciones resistentes o el fracaso terapéutico con el agente de primera línea (fluconazol). La mayoría de las especies son sensibles a esta droga, pese a algunos reportes de casos de resistencias, es un evento raro y se observa, en mayor medida, con las especies de *Candida* no *albicans*. Tener en cuenta los episodios adversos asociados con la administración, reacciones de hipersensibilidad, nefrotoxicidad y trastornos electrolíticos.
- **Anfotericina liposomal:** no se recomienda, porque no alcanza concentraciones adecuadas en la orina.
- **Equinocandinas** (caspofungina, anidulafungina y micafungina): no tienen excreción renal,

TABLA 3  
Tratamiento de infecciones del tracto urinario por *Candida* spp.<sup>9,10,26,27</sup>

| Indicación    | Primera línea   | Alternativa  |
|---------------|---|--|
| Cistitis      | Fluconazol (3 mg/kg/día)<br>200 mg/día, 14 días (400 mg inicial)    | Anfotericina B 0,3-0,6 mg/kg/día, 1-7 días<br>En casos de resistencia a fluconazol<br><b>Alternativa:</b><br>Anfotericina B 50-200 µg/ml (irrigación vesical continua o intermitente) 1-7 días |
| Pielonefritis | Fluconazol (3-6 mg/kg) por vía endovenosa<br>200-400 mg/día 14 días | Anfotericina B 0,5-0,7 mg/kg/día, 14 días  |

por lo que no son una buena opción en estas infecciones. En situaciones clínicas con inestabilidad hemodinámica<sup>11</sup> y sospecha de candidemia, pueden ser una opción en los pacientes con exposición previa a azoles.

- **Anfotericina desoxicolato en irrigación vesical:**<sup>27,28</sup> tratamiento controvertido, descrito desde la década de 1960. En un estudio retrospectivo que analizó 89 tratamientos con irrigación intravesical y con fluconazol sistémico/oral, se comunicó una mejoría del aclaramiento de la candiduria en el grupo de irrigación intravesical. Se destaca que el 58% de los pacientes tratados con irrigación intravesical ya habían recibido fluconazol y el 31% recibió tratamiento con equinocandinas ante la sospecha de candidiasis sistémica.<sup>27,28</sup>

**Forma de administración:** anfotericina desoxicolato 50 mg diluido en 1 litro de agua estéril (dosis final 50 µg/ml). Colocación de SV de triple lumen para infundir la solución en forma continua. Duración del tratamiento: de 5 a 7 días.

**Posibles indicaciones:** fracaso del tratamiento previo con fluconazol, los pacientes con insuficiencia renal podría beneficiarse con esta terapéutica ante el tratamiento sistémico. ITU-SV con especies resistentes a fluconazol y pacientes con candiduria y factores de riesgo para diseminación (oliguria, obstrucción urinaria, cistotomía). Por ser un tratamiento local, no está recomendado para las formas sistémicas.

La **duración del tratamiento** de la ITU-SV es controvertida, se sugiere completar de 7 a 14 días de tratamiento efectivo. Si el microorganismo aislado en el urocultivo tiene alternativas orales, se puede

completar el tratamiento por vía oral, siempre que el paciente presente las condiciones para la vía oral, mejoría clínica, estabilidad hemodinámica, no tenga fiebre, etc. No está indicado el urocultivo de control, salvo que persistan los síntomas, o eventualmente antes de la instrumentación de la vía urinaria.<sup>4,7,18</sup>

## 6. Prevención de la ITU-SV

Las medidas para el control y la prevención de las infecciones asociadas al cuidado de la salud son un componente crítico en la seguridad de los pacientes que ingresan en el hospital y, en especial, de los pacientes que ingresan en la UCI.<sup>5,6,29,30</sup>

En un programa de prevención y control de infecciones hospitalarias, debe estar considerada la prevención de las ITU-SV para su vigilancia, involucrando a todo el personal de salud con apoyo institucional. Esto debe estar complementado con un programa de uso apropiado de antibióticos.

Las bacteriurias y las ITU-SV representan una carga de enfermedad importante en las UCI, y resultan en un uso significativo de agentes antimicrobianos, frecuentemente en forma inadecuada por sobrestimación del significado de la bacteriuria en el paciente crítico con SV. Además, el aparato genitourinario de los pacientes críticos con SV constituye un reservorio de microorganismos generalmente multirresistentes con el riesgo de transmisión cruzada a otros pacientes en las UCI (presión de colonización).

A partir de las recomendaciones intersociedades de reciente publicación<sup>5</sup> y guías internacionales<sup>29-31</sup> sobre prevención, se pueden resumir las estrategias para la prevención de las ITU-SV en cuatro puntos principales (Figura):



Figura. Principios en la prevención de ITU-SV.

### 1) **Indicación de colocación de la SV** (Tabla 4)

- Colocar solo las SV según indicación recomendada y mantenerlas solo el tiempo necesario.
- Considerar usos alternativos a la SV, cuando sea posible.

### 2) **Técnica aséptica de colocación**

- Lavarse las manos antes y después de colocar y manipular la SV.
- La colocación y manipulación deben estar a cargo de personas entrenadas en la técnica de inserción de la SV.
- Asegurar correctamente la SV luego de colocarla para prevenir el movimiento y la tracción uretral.
- Considerar el uso de una SV de menor calibre que permita el correcto drenaje de la orina, para minimizar el trauma uretral.

### 3) **Técnica de mantenimiento adecuado**

- Mantener siempre el sistema de drenaje correctamente cerrado. Si hay una apertura accidental, debe ser extraído completamente.
- Utilizar las precauciones estándares, incluyendo gafas y guantes apropiados, durante la manipulación de la SV o del sistema colector.
- La bolsa debe mantenerse por debajo del nivel de la vejiga y por encima del piso. Pinzar la SV por tiempos limitados en caso de no poder cumplir con estos requisitos. (p. ej., traslados del paciente).
- El vaciado de la bolsa colectora debe realizarse con una frecuencia suficiente para evitar el reflujo urinario.
- No se recomienda el recambio programado de la SV o el sistema colector. Solo ante situaciones clínicas definidas, como obstrucción o infección urinaria, o sistema cerrado comprometido.

- No se recomienda la administración de antibióticos sistémicos y locales, ni de antisépticos locales para prevenir la ITU-SV.

### 4) **Indicaciones de extracción precoz**

- La decisión más importante para prevenir la infección es la extracción precoz de la SV. El clampeo de la SV antes de extraerla no es una práctica recomendada.
- Se recomienda el uso de listas de verificación para la colocación y de una lista de verificación diaria para el mantenimiento y la extracción de los dispositivos vesicales en las UCI.
- Se debe considerar el uso de SV impregnadas de antibióticos o antisépticos solo en situaciones excepcionales.

## 7. **Nuevos antibióticos**

Recientemente la Food and Drug Administration de los EE.UU. aprobó dos drogas nuevas para su uso en ITU complicada. La primera de ellas es ceftolozano-tazobactam, una nueva cefalosporina combinada con un inhibidor de betalactamasa ya conocido con cobertura para bacilos gramnegativos resistentes, en especial, las especies productoras de BLEE y con alta potencia frente a *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>20,32</sup>

Desde el punto de vista farmacocinético, es una droga de administración sólo parenteral, comparte las características del grupo de betalactámicos, tiene una semivida de 2.6 horas, con un amplio volumen de distribución y eliminación renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe ajustar la dosis al 50% de la dosis estándar sugerida. Alcanza una buena concentración en tejidos, como el pulmón, por lo cual se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar su eficacia para neumonías.<sup>32,33</sup>

Para la ITU-SV se ha publicado el ASPECT-cUTI,<sup>20</sup> un estudio multicéntrico, fase 3, doble ciego, de no inferioridad, que comparó ceftolozano-tazo-

TABLA 4  
Indicaciones apropiadas de el uso de la sonda vesival<sup>4,29</sup>

---

Pacientes con retención aguda de orina u obstrucción vesical

Necesidad de control de la diuresis en pacientes críticamente enfermos

Pacientes que requieren curaciones a nivel sacro o perineal, con incontinencia urinaria

Pacientes con inmovilización prolongada (columna lumbar o dorsal potencialmente inestable o fractura de cadera)

Uso perioperatorio en procedimientos quirúrgicos seleccionados

- Pacientes sometidos a procedimientos urológicos o de las estructuras contiguas al aparato genitourinario
  - Cirugías que se anticipan prolongadas (las sondas deben ser retiradas inmediatamente en la unidad de recuperación de anestesia)
  - Pacientes que deben recibir infusiones en grandes volúmenes o diuréticos
  - Necesidad de control de diuresis intraoperatoria y posoperatoria
-

bactam con levofloxacina en la ITU complicada. Este estudio se llevó a cabo entre 2011 y 2013, con la participación de países de Europa en su mayoría, seguidos de Sudamérica y EE.UU. Un total de 1083 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir uno de los tratamientos y 694 pacientes finalizaron el estudio. En la población incluida, predominaban las mujeres (74%), de raza blanca, con diagnóstico de pielonefritis (82%) y aproximadamente el 35% en ambos grupos sufrían disfunción renal moderada o severa por valores de creatinina plasmática al ingresar en el estudio. El germen hallado con más frecuencia fue *E. coli* (78%), seguido de *K. pneumoniae* (7,3%), *Proteus mirabilis* (3%) y *P. aeruginosa* (2,9%).

El objetivo primario del estudio fue analizar la curación compuesta (definida como el logro de la curación clínica y la erradicación microbiológica de todos los uropatógenos presentes al inicio en la muestra de orina) y los resultados se analizaron en la población por intención de tratar, como así también la población con apego al protocolo. Los resultados de estudio demostraron que ceftolozano-tazobactam no es inferior a levofloxacina para el tratamiento de la ITU complicada, con diferencia estadísticamente significativa en la rama ceftolozano-tazobactam. En un análisis de subgrupos, las tasas de curación compuesta fueron más altas para pacientes >65 años, infecciones urinarias complicadas y para gérmenes productores de BLEE.

La segunda droga que ya se encuentra disponible en la Argentina es ceftazidima-avibactam, una cefalosporina de tercera generación que incorpora un inhibidor no betalactámico activo frente a bacilos gramnegativos multirresistentes, principalmente BLEE y especies productoras de carbapenemasas (en especial Clase A y Clase D). Ya cuenta con la aprobación de la FDA para el uso en infecciones intrabdominales complicadas, neumonía intrahospitalaria incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica, infecciones por microorganismos gramnegativos con opciones limitadas de tratamiento y para ITU complicadas.<sup>34-37</sup>

El RECAPTURE<sup>37</sup> es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad que comparó ceftazidima-avibactam frente doripenem para la ITU complicada. El objetivo primario fue similar al del estudio ASPECT en cuanto a analizar la resolución de los síntomas específicos de las ITU complicadas y la erradicación microbiológica. Un total de 1033 pacientes fueron asignados, en forma aleatoria, a cada uno de los tratamientos; 810 pacientes fueron analizados en población con intención de tratar. En la muestra, hubo un predominio del sexo femenino (69%), del diagnóstico de pielonefritis (71-73%) y la gran mayoría tenía una función renal normal (90%), esta característica es la más llamativa que lo diferencia del estudio ASPECT.<sup>20</sup>

El estudio demostró que el uso de ceftazidima-avibactam para la ITU complicada fue no inferior al uso de doripenem, presentó mayores tasas de erradicación microbiológica que se mantuvo durante el seguimiento de los pacientes tras la finalización del estudio.

La importancia de contar con nuevos antibióticos nos obliga a implementar un uso racional de ellos, a no dejar de considerar las variables farmacocinéticas de cada uno, el beneficio que aportaría elegir uno u otro y los costos. En las ITU complicadas, hay muchas opciones terapéuticas disponibles, pero, a la vez, el surgimiento de gérmenes con multirresistencia ha obligado a incrementar el uso de carbapenémicos cuyo resultado es un aumento de las especies productoras de carbapenemasas, por lo cual estas nuevas opciones de drogas deberían reservarse para especies con multirresistencia demostrada, ya que son alternativas para reducir la presión selectiva de antibióticos.<sup>38</sup>

**Estas recomendaciones del Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva están adaptadas a las necesidades y la epidemiología de nuestro país. Nuestro objetivo es brindar una herramienta útil para establecer criterios de diagnóstico, tratamiento y prevención de las ITU-SV, cuyo objetivo final es el uso responsable de los agentes antimicrobianos, y una atención médica segura y de calidad.**

## 8. Bibliografía

1. National Healthcare Safety Network (NHSN). Patient Safety Component Manual. Chapter 7. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection (USI) Events. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual_current.pdf); January 2018.
2. Estudio Nacional de Diagnóstico Institucional y Prevalencia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud de Hospitales de Argentina, en el Marco del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina VIH-DA. Edición 2017. Disponible en: <http://siswep.anlis.gov.ar/archivos/informesconsolidados/informe-Estudio-Nacional-de-Prevalencia-de-IACS-de-Hospitales-de-Argentina-2017.pdf>
3. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.
4. Shuman E, Chenoweth C. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32: 885-897.
5. Cornistein W, Cremona A, Chattas A, et al. Infección del tracto urinario asociado a sonda vesical. Actualización y recomendaciones intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; 78: 258-264.
6. Chenoweth CE, Gould CV, Saint A. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 105-119.
7. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 614-624.

8. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-2329.
9. Kaufman CA. Diagnoses and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 61-74.
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-810.
12. Salles MJ, Zurita J, Mejía C, et al; Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2459-2472.
13. Harris PN. Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and Amp C enzymes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 56-73.
14. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, et al. Treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 159-177.
15. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, et al. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 385-392.
16. Slekovec C, Bertrand X, Leroy J, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2218-2219.
17. Harris P, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients with E coli or Klebsiella pneumonia Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320 (10): 984-994.
18. De Waele JJ, Martin-Loeches I. Optimal duration of antibiotic treatment in Gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018, 31: 606-611.
19. Karakonstantis S. Piperacillin-tazobactam versus meropenem for *E. coli* and *Klebsiella spp* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2018. doi: 10.1016/j.cmi.2018.09.020.
20. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385(9981): 1949-1956.
21. Bassetti M, Vena A, Russo A, et al. Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31(6): 578-586.
22. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infections caused by multi-resistant gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus spp*). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 543-551.
23. Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) 2014. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-agosto-2014-FINAL-2.pdf>; agosto 2014.
24. Martínez F, Cobos-Trigueros F, Mensa J. Infección urinaria asociada a catéteres urinarios. En: Pigrau Serallach C. *Infección del tracto urinario*. Salvat; 2013, cap. 9, 121-136. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeintereses/seimc-2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf> Septiembre 2014
25. Gilbert D, Eliopoulos G, Chambers H, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2019, 49<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2019.
26. Nett JN, Andes DR. Antifungal agents: Spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 51-83.
27. Fisher J, Sobel J, Kaufman C, Newman C. Candida urinary tract infections-Treatment. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (S6): S457-S466.
28. Sullivan K, Caylor M, Lin F, Campbell-Bright S. Comparison of amphotericin B bladder irrigation versus fluconazole for the treatment of candiduria in Intensive Care Unit patient. *J Pharm Pract* 2017;30(3): 347-352.
29. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 319-326.
30. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 Updates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(Suppl 2): S21-S31.
31. Leon C, Ostrosky-Zeichener L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 808-819.
32. Sorbera M, Chung E, Ho CW, Marzella N. Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. *P T* 2014; 39(12): 825-832.
33. Clinicaltrials.gov. Safety and efficacy study of ceftolozane/tazobactam to treat ventilated nosocomial pneumonia (ASPECT-NP). NCT02070757. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070757>. Consulta: abril 2019.
34. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2016; 62(11): 1380-1389.
35. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(3): 285-295.
36. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(6): 661-673.
37. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell Armstrong J, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 754-762.
38. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(1): 268-272.

