



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario



Germán Francisco Esparza^a, Gabriel Motoa^b, Carlos Robledo^c y María Virginia Villegas^{b,*}

^a PROASECAL SAS, Bogotá D.C., Colombia

^b Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas-CIDEIM, Cali, Colombia

^c Laboratorio Médico de Referencia, Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

Recibido el 2 de diciembre de 2014; aceptado el 16 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 14 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Infección del tracto urinario;
Técnicas microbiológicas;
Identificación;
Pruebas de sensibilidad microbiana;
Colombia

KEYWORDS

Urinary tract infection;
Microbiological techniques;
Identification;

Resumen

Introducción: Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las causas de consulta ambulatoria y de urgencias más frecuentes. La ausencia de pautas y consenso para el diagnóstico dadas por el laboratorio de microbiología puede dificultar la obtención de datos relevantes y confiables sobre los hallazgos microbiológicos y retrasar la toma de conductas clínicas apropiadas.

Objetivo: Elaborar un algoritmo de decisión en ITU basado en la evidencia actual para el procesamiento de la muestra de orina, que incluye desde la recolección, el transporte y almacenamiento hasta su cultivo, con el fin de generar una directriz desde el laboratorio para la correcta toma de decisiones del médico.

Metodología: Se lleva a cabo una búsqueda en la literatura y el concepto de expertos en Microbiología e Infectología basada en la revisión de las referencias bibliográficas disponibles en los términos de búsqueda basados, haciendo énfasis en estudios locales.

Resultados: Se generaron recomendaciones para el diagnóstico por el laboratorio de las ITU en Colombia, que incluyen recolección, almacenamiento y transporte, siembra y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

© 2015 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Microbiological aspects in the diagnosis of urinary tract infections

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTI) are one of the most frequent reasons for consultation in outpatient and emergency settings. The absence of guidelines and consensus from the microbiology laboratory for the diagnosis of UTI may affect the relevance and reliability of the results and delay the physician's treatment determination.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariavirginia.villegas@gmail.com (M.V. Villegas).

Microbial sensitivity tests;
Colombia

Objective: To create an algorithm for the laboratory diagnosis of UTI in Colombia based on current evidence, in order to provide recommendations regarding sample collection, storage, transport and processing and to provide guidance for physicians' decision making.

Methods: We reviewed the current standards and guidelines for the diagnosis of UTI and considered comments from microbiology and infectious disease experts based on a literature search using relevant search terms and emphasizing local studies.

Results: We generated recommendations for collecting samples, storage, transport, culture and susceptibility testing for the reliable diagnosis of UTI in patients in Colombia.

© 2015 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las causas de consulta ambulatoria y de urgencias más frecuentes^{1,2}. El cultivo de orina es el examen microbiológico de mayor importancia para diagnosticarla, aunque también representa una de las mayores cargas de trabajo en los laboratorios clínicos hospitalarios y ambulatorios. El profesional de laboratorio tiene la responsabilidad de reportar datos relevantes y confiables sobre los hallazgos microbiológicos del cultivo de orina, pero requiere retroalimentación por parte del clínico, de modo que la información suministrada tenga la solidez necesaria para tomar conductas terapéuticas apropiadas¹.

Aunque en el ámbito clínico y terapéutico es necesario diferenciar las infecciones urinarias bajas no complicadas, como la cistitis, de las infecciones altas complicadas, como la pielonefritis, en el laboratorio estas enfermedades tienen un contexto diagnóstico similar.

Recomendaciones para la recolección de muestras

Una muestra adecuada constituye la piedra angular para un diagnóstico confiable. Por sus características, la orina es proclive a contaminación con microbiota de mensal de la piel y los genitales externos. A continuación se describen brevemente los métodos de recolección de orina más utilizados y algunas sugerencias para la toma de las muestras en cada caso:

- **Micción espontánea:** es el método no invasivo más utilizado. Para evitar la contaminación de la muestra, se recomienda el lavado de los genitales con agua y jabón, y separar los labios externos en la mujer. En hombres no circuncidados se recomienda retraer el prepucio. La primera porción de la orina debe descartarse y se recoge a partir del chorro medio en un frasco estéril de boca ancha de cierre hermético¹⁻³.
- **Bolsa pediátrica:** tiene alto valor predictivo negativo, pero bajo valor predictivo positivo; se utiliza en niños sin control de esfínteres. Se recomienda lavado de genitales externos con agua y jabón, el retiro inmediato de la bolsa al terminar la micción o el recambio cada 20 min cuando esta no ha ocurrido^{1,2,4,5}.

- **Punción suprapúbica:** considerado el «patrón de oro» para la recolección de orina por su mínima probabilidad de contaminación. Se considera un método sensible y específico, y se utiliza principalmente en neonatos y lactantes en quienes se requieren datos confiables y oportunos^{4,5}.
- **Cateterismo vesical:** se emplea en quienes, por sus condiciones, es imposible obtener una muestra apropiada por micción espontánea. Se debe realizar una asepsia rigurosa para evitar introducir bacterias en la vejiga. Deben descartarse los primeros mililitros (mL) de orina para evitar falsos positivos^{1,2}.
- **Sonda vesical permanente:** la muestra debe tomarse del puerto de recolección, limpiando la superficie para evitar contaminación, y nunca tomarla de la bolsa colectora, ya que siempre estará contaminada. Nunca desconectar los puertos y conservar siempre un sistema cerrado.

Recomendaciones para el transporte y almacenamiento de las muestras

El transporte al laboratorio se debe realizar de forma inmediata. La orden médica debe contener datos relevantes como método y hora de recolección, así como uso previo de antimicrobianos. Si la muestra no puede ser procesada antes de una hora, se recomienda refrigeración a 4 °C o el uso de tubos de transporte de orina con conservantes, generalmente ácido bórico. El volumen mínimo de orina para ser transportado con el conservante debe ser ≥ 3 mL, para evitar la inhibición por ácido bórico. Se recomienda el procesamiento de orinas conservadas en tiempo máximo de 24 h, debido al efecto del ácido bórico sobre patógenos como *Enterococcus spp.*⁶⁻⁸.

Métodos de tamización para el diagnóstico rápido de las infecciones del tracto urinario

- **Gram de orina sin centrifugar:** es un método rápido y económico que orienta la selección del tratamiento antibiótico empírico. La muestra se mezcla muy bien por inmersión y una gota de orina sin centrifugar se extiende sobre una lámina portaobjetos y se realiza coloración de Gram; al observar una bacteria por campo con objetivo de inmersión se presume un recuento de colonias aproximado de 10^5 UFC/mL; y cuando se observa más de una bacteria por campo, se presume un recuento de colonias entre 10^4 y 10^5 UFC/mL. Si bien técnicamente es

fácil de realizar, su sensibilidad disminuye para recuentos de colonias por debajo de 10^5 UFC/mL, que pueden ser importantes en el escenario de la ITU no complicada. En pielonefritis, la prueba tiene un mejor desempeño, porque se asume que la carga bacteriana es mayor. En lactantes menores de 3 meses esta prueba ha sido ampliamente ensayada, considerándose que tiene una sensibilidad del 93% y un porcentaje de falsos positivos del 5%. No se recomienda el reporte de leucocitos, ni células epiteliales en Gram de orina sin centrifugar, ya que no está estandarizado y puede confundir el diagnóstico^{1,9}.

- **Tira reactiva:** la reducción de nitratos a nitritos puede utilizarse como un marcador altamente específico de bacteriuria (97%), con un valor predictivo cercano al 94%. Sin embargo, su sensibilidad es baja por cuanto depende de la retención en la vejiga (mínimo 4h) y del microorganismo infectante (hay que tener en cuenta que *Enterococcus spp.* y *S. saprophyticus* no producen nitrato reductasa). Otro parámetro importante es la detección de esterasa leucocitaria con la tira reactiva, que mide la producción de esta enzima en leucocitos enteros o lisados. Existen condiciones que generan falsos positivos y negativos de la prueba, como contaminación con flujo vaginal, uso de antibióticos, muestras de pacientes diabéticos con glucosuria o proteinuria importante, y el uso de ácido bórico para conservar la muestra^{2,10}.
- **Analizadores automáticos:** estos sistemas permiten la detección rápida de bacteriuria y leucocituria mediante citometría de flujo, uso de imágenes digitales, tinción con colorantes fluorescentes, etc. De acuerdo con el modelo y la tecnología empleada, la sensibilidad oscila entre el 68 y el 95%, y la especificidad se encuentra alrededor del 80%. Una recomendación clave es utilizar puntos de corte de acuerdo con el tipo de paciente que se recibe en la institución, y conocer claramente la linealidad de los equipos empleados².
- **Nota:** no se recomienda la estrategia de cultivar únicamente muestras de orina positivas para, al menos, un método de tamización. Si bien puede incrementar la probabilidad de un urocultivo positivo, debe considerarse que algunas ITU solo son detectables cultivando la muestra de orina, debido a las variables que influyen en la sensibilidad y especificidad de los métodos de tamización. Por ejemplo, en pacientes con sonda vesical, un recuento de colonias inferior al umbral clásico puede ser significativo^{2,11}.

Recomendaciones para el procesamiento e interpretación del urocultivos

Como no existen metodologías y flujogramas completamente estandarizados para el manejo de urocultivos, es fundamental que cada institución elabore sus propios protocolos de acuerdo con la epidemiología local (tipo de paciente, edades, formas de recolección de las muestras, etc.) y con las necesidades clínicas, individualizando los casos.

1. **Selección de medios de cultivo:** el laboratorio debe seleccionar un medio de cultivo que permita el crecimiento apropiado de bacterias grampositivas,

gramnegativas y levaduras. Se acepta el uso de agar sangre y un medio selectivo para gramnegativos como agar McConkey o *eosin methylene blue*. Es importante mencionar que el uso de agar sangre presenta la dificultad de sobrecrecimiento (*swarming*) por especies de *Proteus*, para lo cual se propone usar medios como agar colistina-ácido nalidíxico, agar feniletíl alcohol o agar sangre + azida. El medio de cultivo *cysteine lactose electrolyte deficient* permite una recuperación aceptable de los uropatógenos más importantes y tiene la capacidad de inhibir el fenómeno *swarming* de *Proteus*^{1,2,10}.

- **Agares cromogénicos:** se basan en la capacidad enzimática de algunas bacterias para asimilar diversos tipos de sustrato presentes en el medio. De esta forma crecen colonias coloreadas características de especie: (rosado: *E. coli*; azul: grupo *Klebsiella/Enterobacter/Serratia* y *Enterococcus*; amarillo: *Proteus* y *S. aureus*). Estos medios permiten el crecimiento de los uropatógenos más importantes desde el punto de vista clínico, inhiben el *swarming* de *Proteus spp.* y además facilitan la identificación de cultivos mixtos. Sin embargo, se recomienda su uso con precaución, dado que algunas variantes de *E. coli* pueden dar origen a colonias incoloras y además puede ser difícil la diferenciación entre *Proteus spp.* y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), cuyas colonias tienen un pigmento similar. Se debe evitar la exposición de estos agares a la luz directa, ya que puede favorecer la degradación de los cromógenos incluidos en el medio. Si bien los medios cromogénicos facilitan la interpretación y lectura de los urocultivos, recomendamos una identificación completa de género y especie del agente etiológico, empleando la metodología usada de manera convencional por cada laboratorio². Verifique con la convención de cada laboratorio la posibilidad de montar los paneles de identificación y susceptibilidad directamente del agar cromogénico.
2. **Siembra de las muestras:** se propone el uso de asas calibradas de 0,01 y 0,001 mL de acuerdo con la forma de recolección de muestras (micción espontánea frente a métodos invasivos). La siembra se realiza por rejilla en los medios de cultivo apropiados. Se consideran válidas las siembras para recuento empleando inoculadores automáticos (Previ-Isola®, WASP®, etc.) No se recomienda la siembra de más de una muestra por placa de agar (fig. 1). Se deben incubar las placas en aerobiosis a 35-37°C, durante un periodo mínimo de 16 y un máximo de 24h, para urocultivos convencionales colectados por micción espontánea. Este tiempo puede extenderse hasta 48h en caso de muestras invasivas o bajo circunstancias específicas, como se describirán más adelante. No se recomienda el uso de incubación con CO₂^{1,2,10}.

Se propone el siguiente algoritmo de trabajo en urocultivos (tablas 1 y 2):

Para empezar, debe mencionarse que no está recomendado el uso de botellas de hemocultivo para la siembra de muestras de orina, por las siguientes razones:

- Los componentes del medio de cultivo están diseñados para ser compatibles con muestras de sangre, y los agentes bloqueadores de antibióticos (resinas y carbón activado) han demostrado ser eficaces contra niveles



Figura 1 Técnicas de siembra de orina más utilizadas.

Fuente: Adaptado de Payan et al.³⁰

séricos de antimicrobianos. En orina, las concentraciones de antibióticos utilizados en el manejo de la ITU, como betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol, pueden ser desde 10 hasta 1.000 veces superiores a las concentraciones séricas respectivas frente a una dosificación estándar.

- Algunos sistemas de hemocultivos están validados por FDA para el montaje de líquidos biológicos únicamente (verifique con su casa comercial).
 - El recuento de colonias es fundamental para un diagnóstico y manejo terapéutico apropiados en las ITU, según las características del paciente (método de recolección, factores de riesgo, etc.).
3. Interpretación de resultados: es importante leer los cultivos al cumplir con el tiempo de incubación recomendado de acuerdo con el método de recolección (16-24 h para micción espontánea y hasta 48 h para métodos invasivos) y con la sospecha etiológica presuntiva desde el punto de vista clínico.
 - *Cultivos sin crecimiento*: hace referencia a urocultivos en los cuales no se observa crecimiento alguno (recuento de colonias igual a cero). Se reportarán como «Negativos a las 24 h de incubación» o como «No se obtuvo crecimiento bacteriano»¹⁰.
 - Cultivos con crecimiento bacteriano: debe tenerse en cuenta el tipo de microorganismo observado y su capacidad uropatógena: *Enterobacteriaceae*,

Tabla 1 Algoritmo de decisión para el procesamiento de cultivos de orina, recolectados por técnica no invasiva: (micción espontánea, sonda Foley, bolsa pediátrica)

N.º de aislamientos	Recuento de colonias (UFC/mL)	Identificación y antibiograma
1	$\geq 10^4$	Sí, si el microorganismo es uropatógeno ^a
	$< 10^4$	No, solo permitiría el reporte de la ID descriptiva del microorganismo ^b . Pedir nueva muestra
2	2 con $\geq 10^4$	Sí, si los microorganismos son uropatógenos
	2 con $< 10^4$	No, solo permitiría el reporte de la ID descriptiva de los microorganismos. Pedir nueva muestra
	1 con $\geq 10^4$ y 1 con $< 10^4$	Sí, para el aislamiento que tiene $\geq 10^4$. Para el otro, solo ID descriptiva
≥ 3	1 con $\geq 10^5$ y 2 con $< 10^4$	Puede realizarse para el aislamiento con $\geq 10^5$ únicamente. Está indicado recolectar nueva muestra mejorando aseo

Nota: Utilizar asa calibrada de 0,001 mL o su equivalente en inoculadores automatizados. Incubación en ambiente de aire por 16-24 h.

ID: identificación; UFC: unidades formadoras de colonias.

^a Uropatógenos frecuentes de *Enterobacteriaceae*, enterococo, *S. saprophyticus*, *Pseudomonas sp.*, etc.

^b Describir la morfología de colonia y una identificación orientativa: Por ejemplo: «bacilo gram negativo no fermentador oxidasa positivo».

Tabla 2 Algoritmo de decisión para el procesamiento de cultivos de orina, recolectados por técnicas invasivas (cateterismo vesical, punción suprapúbica, cistoscopia, nefrostomía)

N.º de aislamientos	Recuento de colonias (UFC/mL)	Identificación y antibiograma
1	$\geq 10^3$	Sí, si el microorganismo es uropatógeno ^a
	$< 10^3$	Sí, únicamente para muestras tomadas por punción suprapúbica
2	2 con $\geq 10^3$	Sí, si los microorganismos son uropatógenos
	2 con $< 10^3$	No, solo ID descriptiva de los microorganismos ^b . Pedir nueva muestra
	1 con $\geq 10^3$ y 1 con $< 10^3$	Sí para el aislamiento que tiene $\geq 10^3$. Para el otro, solo ID descriptiva
≥ 3	1 con $\geq 10^4$ y 2 con $< 10^3$	Puede realizarse para el aislamiento con $\geq 10^4$ únicamente. Esta indicado colectar nueva muestra mejorando asepsia

Nota: Utilizar asa calibrada de 0,01 mL o su equivalente en inoculadores automatizados. Incubación en ambiente de aire por 16-24 h. Reincubar hasta 48 h si no hay crecimiento.

ID: identificación; UFC: unidades formadoras de colonias.

^a Uropatógenos frecuentes como *Enterobacteriaceae*, enterococo, *S. saprophyticus*, *Pseudomonas sp.*, etc.

^b Describir la morfología de colonia y una identificación orientativa: Por ejemplo «bacilo gram negativo no fermentador oxidasa positivo».

Pseudomonas, *Enterococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. saprophyticus*, *Aerococcus urinae*, etc., y diferenciarlo de no patógenos como *Lactobacilos*, *Difteroides*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, etc.^{2,10}.

- **Cultivos mixtos:** deben tenerse en cuenta las características de los aislamientos (uropatógenos frente a contaminantes) y realizar recuento por cada microorganismo aislado. Se recomienda trabajar máximo 2 aislamientos por urocultivo. El aislamiento de 3 o más especies bacterianas diferentes en orina puede deberse a contaminación y se requiere repetir el urocultivo tomando una muestra por técnica aséptica, y solicitando datos clínicos del paciente. Las [tablas 1 y 2](#) proponen el algoritmo para el procesamiento de urocultivos de acuerdo con el número de microorganismos presentes en el urocultivo, el método de toma y los recuentos de colonias.
 - **Recuentos de colonias:** si bien los criterios clásicos para la interpretación de urocultivos consideran un recuento $\geq 10^4$ UFC/mL como significativo en la mayoría de pacientes, existen algunas situaciones especiales que merecen evaluarse y se mencionan en la [tabla 3](#).
4. **Aislamiento de patógenos infrecuentes:** *Corynebacterium urealyticum* debe sospecharse en pacientes con urolitiasis, manipulación urológica o trasplante renal. Las muestras deben sembrarse en agar sangre. *H. influenzae/parainfluenzae* debe sospecharse en niños con anomalías estructurales del árbol urinario, con signos clínicos y paraclínicos sugestivos de ITU, cultivos negativos o fallas terapéuticas. Las muestras deben sembrarse en agar chocolate suplementado. *S. aureus* puede significar bacteriemia o absceso renal, por lo cual siempre debe realizarse identificación y susceptibilidad completa, y comunicar los hallazgos al clínico¹².
 5. **Piuria estéril:** hace referencia a la observación de 5-8 leucocitos por campo en el examen citológico de orina, con urocultivo negativo. Puede deberse a manipulación del tracto urinario (por ejemplo: cuando la muestra es tomada por cateterismo vesical), urolitiasis, etc. Es importante realizar coloración de Gram, pues observar microorganismos en esta tinción y no obtener crecimiento en los cultivos anaerobios puede hacer sospechar de crecimiento lento. Si es el caso, se recomienda tomar la muestra por punción suprapúbica y sembrar en medios de enriquecimiento y medios para anaerobios. La piuria estéril también puede significar infección por micobacterias, *Chlamydia* y *Ureaplasma spp.*^{1,2}.
 6. **Estreptococos beta-hemolíticos del grupo B (*S. agalactiae*):** las instituciones que reciben muestras de pacientes embarazadas deben considerar la probabilidad de colonización vaginal por *S. agalactiae*, en especial durante el tercer trimestre de embarazo. Este hallazgo puede también hacerse evidente en muestras de orina tomadas por micción espontánea. Los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés) recomiendan reportar cualquier crecimiento de *S. agalactiae* en mujeres embarazadas. Se sugiere además «rotular» las muestras de pacientes gestantes para facilitar que el laboratorio haga la búsqueda de estos microorganismos en los urocultivos. Los medios de cultivo empleados en la siembra de estas muestras deben favorecer el crecimiento de este microorganismo. Los

Tabla 3 Consideraciones especiales para el recuento de Colonias en muestras de orina

Recuento significativo ^a	Consideración
Cualquier recuento de UFC/mL	Siempre que la orina sea tomada por punción suprapúbica o directamente del riñón, y cuando se trate de un solo morfotipo microbiano
≥ 10 ² UFC/mL	Mujeres jóvenes con síndrome de uretritis y leucocituria
≥ 10 ³ UFC/mL	Urocultivos en hombres

Fuente: Adaptado de Andreu et al.¹⁰.

^a En cualquier otra situación, recuentos ≤ 10³ UFC/mL se consideran no significativos.

agares cromogénicos tienen un desempeño aceptable, pero proponemos el uso de una placa de agar sangre en pacientes gestantes para facilitar su crecimiento y diferenciación^{1,13}. Los urocultivos no reemplazan la búsqueda activa de portadoras a través de hisopado rectal y vaginal.

7. **Aislamiento de especies de *Candida*:** su hallazgo en muestras de orina en pacientes sin factores de riesgo es inusual. Sin embargo, en pacientes hospitalizados recobra importancia y debe ser considerado, especialmente en pacientes con sonda Foley, diabéticos, con neoplasias, antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides, procedimientos urológicos o vaginitis fúngica, entre quienes se ha observado una mayor frecuencia de candiduria. La interpretación de blastoconidias en orina puede ser complicada para el laboratorio de microbiología^{1,2,14}. Se proponen las siguientes acciones:
- Revisar la forma de recolección de la muestra.
 - Identificar los factores de riesgo (solicitar datos clínicos en la orden médica).
 - En pacientes con factores de riesgo o visualización de blastoconidias en el sedimento de orina o en el gram de orina sin centrifugar, se propone incubar los urocultivos hasta 48 h y utilizar medios apropiados que faciliten su crecimiento (cromogénicos para hongos, Saboraud, etc.).
 - Es importante diferenciar al menos entre *C. albicans* y otras especies, particularmente en pacientes con fallas terapéuticas a los antifúngicos convencionales.

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en patógenos aislados en orina y algunas recomendaciones en su reporte al médico

De acuerdo con las recomendaciones del Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud y teniendo en cuenta los medicamentos que se emplean en Colombia, la configuración de los equipos automatizados de microbiología y las concentraciones de los sensibilizadores empleados en nuestro país, se propone el uso de las guías vigentes del *Clinical and Laboratory Standards Institute*¹⁵ para la selección e interpretación de los antimicrobianos en patógenos aislados en orina. Los laboratorios en consenso con su comité de Infecciones pueden utilizar otras normas internacionales como el EUCAST¹⁶, verificando internamente si sus metodologías lo permiten. Sin embargo, se recomienda seguir los lineamientos para la vigilancia de la resistencia bacteriana dispuestos por el Instituto Nacional de Salud.

Recomendamos tener en cuenta las siguientes consideraciones, según el tipo de microorganismo implicado¹³:

1. ***Enterobacteriaceae*:** es el grupo de microorganismos aislado con mayor frecuencia en muestras de orina en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Proponemos las siguientes estrategias de tamización:
 - **Antibióticos betalactámicos:** para infecciones de la comunidad recomendamos tamizar con ampicilina/sulbactam, cefazolina (para predecir la actividad de las cefalosporinas orales como cefalexina y cefuroxime), ceftriaxone, ceftazidime y ertapenem. En el caso de infecciones urinarias asociadas a la atención en salud, incluir aztreonam, meropenem, doripenem y piperacilina/tazobactam.
 - **Consideraciones para cefalosporinas orales:** el documento M100-S24 publicado por el CLSI en 2014 presenta un nuevo punto de corte para cefazolina en aislamientos urinarios de *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis*, con el objetivo de predecir con mayor eficacia la actividad de las cefalosporinas orales bajas utilizadas en el manejo de infección urinaria baja complicada (tabla 4). Así, un resultado sensible para cefazolina con los puntos de corte descritos en esta tabla predice la sensibilidad a las cefalosporinas orales como cefalexina, cefaclor, cefdinir, cefpodoxime, cefprozil y axetilcefuroxime y, en caso de resistencia a cefazolina, cefuroxime y cefpodoxime, puede tamizarse de forma independiente porque algunas cepas pueden ser sensibles a estos agentes aun mostrando resistencia a cefazolina¹⁷.
 - **Estrategia de reporte apropiado:** en los aislamientos urinarios de *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis* provenientes de comunidad que presenten un perfil multisensible, se propone reportar únicamente ampicilina/sulbactam y las cefalosporinas orales, de acuerdo con el resultado de cefazolina con los puntos de corte urinarios descritos arriba. Podrán reportarse otras familias de antimicrobianos de acuerdo con los resultados *in vitro* y políticas institucionales de uso de antibióticos.
 - **Aplicación del test de betalactamasas de espectro extendido (BLEE):** para las especies *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis*, que presenten una BLEE (tabla 5), se recomienda la producción de la prueba confirmatoria por método de microdilución o de difusión de doble disco. De esta manera, en los pacientes provenientes de la comunidad

Tabla 4 Puntos de corte urinarios para cefazolina

Grupo de reporte	Agente	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			Halo de inhibición (mm)		
		S	I	R	S	I	R
U	Cefazolina	≤ 16	N/A	≥ 32	≥ 15	N/A	≤ 14

CIM: concentración inhibitoria mínima; I: intermedio; R: resistente; S: sensible.
Fuente: Adaptado de CLSI M100 S-24¹⁵.

Tabla 5 Criterios para la realización del test BLEE

Agente	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	Halo de inhibición (mm)
Cefotaxime	≥ 2	≤ 22
Ceftriaxone	≥ 2	≤ 25
Ceftazidime	≥ 2	≤ 22

CIM: concentración inhibitoria mínima.
Fuente: Adaptado de Esparza et al.²⁴.

con una prueba confirmatoria positiva de BLEE, se recomienda editar a resistente el resultado de las cefalosporinas, incluyendo las de tercera generación. Revisar los resultados de ciprofloxacina, trimetoprim/sulfa, nitrofurantoína, gentamicina y fosfomicina, ya que podrían ser opciones terapéuticas válidas de acuerdo con el contexto del paciente. En infecciones por *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis*, con perfil multifarmacorresistente (especialmente BLEE), se propone reportar siempre ertapenem ya que, de acuerdo con las características del paciente y la estrategia de elección por severidad, podría ser el antibiótico de elección por cobertura y características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

De acuerdo con las políticas institucionales de uso de antibióticos y la disponibilidad de amoxicilina-ácido clavulánico en los paneles o su equivalente en sensidiscos, los laboratorios de microbiología pueden realizar el tamizaje de este antibiótico para *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*) en pacientes con ITU baja no complicada, como se muestra en la tabla 6¹⁶. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta interpretación se recomienda únicamente en ITU baja no complicada y estará supeditada al criterio del médico infectólogo. Adicionalmente, se recomienda precaución en el manejo de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE: los estudios no son concluyentes sobre la eficacia de amoxicilina-ácido clavulánico en este escenario comparativamente con otros antibióticos¹⁸⁻²⁰. De esta manera, amoxicilina-ácido clavulánico no debe emplearse en el manejo de organismos productores de AmpC como *Enterobacter*, *Serratia*, etc.

- *CLSI* incluyó en el documento para el año 2014, el *CLSI* incluyó en el documento M100 S-24 una nueva categoría interpretativa del antibiograma llamada «sensible dosis dependiente (SDD)» la cual aplica en el momento solo para cefepime y

Enterobacteriaceae exclusivamente (tabla 7). Estos cambios pretenden optimizar el uso de este antibiótico y disminuir la presión selectiva que puede ocasionar el sobreuso de carbapenems.

La Agencia para la Administración de Drogas y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) estableció los nuevos puntos de corte para cefepime en *Enterobacteriaceae* pero no adoptó la categoría SDD; y estableció algunas modificaciones en los puntos de corte de cefepime (tabla 8).

Teniendo en cuenta el potencial impacto de estos cambios en los reportes del antibiograma en aislamientos urinarios y en el abordaje terapéutico por parte del clínico, proponemos las siguientes acciones, que deben ser discutidas en los comités institucionales de infecciones:

- Revisar las diluciones para el antibiótico cefepime en los sistemas automatizados de microbiología para adoptar los nuevos puntos de corte en *Enterobacteriaceae*. Recuerde que por ley de los EE. UU., los equipos automatizados de microbiología deben implementar los puntos de corte y categorías interpretativas establecidas en el folleto de producto aprobado por la FDA. Esto significa que la adopción de la categoría SDD en los antibiogramas generados por estos instrumentos puede tomar un tiempo considerable o no darse definitivamente. Los laboratorios que utilizan difusión en gradiente (E-test, MICE, etc.) o difusión en disco pueden adoptar los cambios de forma inmediata.
- Adoptar o no la categoría de interpretación SSD será decisión del comité institucional de infecciones. Puede continuarse con la categoría intermedia de acuerdo con las modificaciones planteadas por FDA.
- Existe mejor evidencia de éxito terapéutico con cefepime para el tratamiento de *Enterobacteriaceae* del grupo AMPCES (*Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia*, *C. freundii*, etc.) cuando la CIM es $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ²¹. Recomendamos evitar el uso de cefepime para *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*) productoras de BLEE, principalmente en infecciones graves no urinarias (bacteriemia, neumonía, infección intraabdominal) aun cuando muestren susceptibilidad *in vitro*. La decisión del agente antimicrobiano deberá ser tomada con el concepto de infectología o comité institucional de infecciones.
- Si requiriere usar cefepime para aislamientos de *Enterobacteriaceae* con una CIM entre 4-8 $\mu\text{g/mL}$ o una zona de diámetro por disco difusión entre

Tabla 6 Puntos de corte urinarios para amoxicilina/ácido clavulánico

Agente	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			Halo de inhibición (mm) Contenido del disco (20/10 μg)		
	S	I	R	S	I	R
Amoxicilina/ácido clavulánico	≤ 32	N/A	≥ 64	≥ 16	N/A	≤ 15

CIM: concentración inhibitoria mínima; I: intermedio; R: resistente; S: sensible.

Fuente: Adaptado de EUCAST¹⁶.

Tabla 7 Nuevos puntos de corte para cefepime según CLSI M100 S-24 (2014)

Grupo de Reporte	Agente	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			Disk (mm)		
		S	SDD	R	S	SDD	R
B	Cefepime	≤ 2	4-8	≥ 16	≥ 25	19-24	≤ 18

CIM: concentración inhibitoria mínima; R: resistente; S: sensible; SDD: sensible dosis dependiente.

19-24 mm, recomendamos utilizar en adultos la dosis máxima de cefepime (2 g c/8 h) si la depuración de creatinina es $> 60 \text{ mL/min}^{22}$. Sin embargo, consideramos que el uso de antibióticos con espectro antipseudomonas para *Enterobacteriaceae* puede generar presión selectiva para *P. aeruginosa* MDR.

- e) En pacientes con alteración de la función renal, recomendamos remitirse al folleto de producto para ajustar las dosificaciones.
- f) En niños (desde los 2 meses hasta los 16 años) se utilizarán las máximas dosis de cefepime, (50 mg/kg/dosis) cada 8 h como las dosis utilizadas para infecciones severas o para infecciones para *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).
- g) De acuerdo con la directriz del comité institucional de infecciones, el laboratorio podrá optar por incluir un pie de nota en el reporte del antibiograma para aislamientos de *Enterobacteriaceae* con CIM de cefepime entre 4-8 $\mu\text{g/mL}$ o una zona de diámetro por disco difusión entre 19 y 24 mm, indicando la dosis recomendada.
- h) En infecciones graves por *Enterobacteriaceae* con CIM de cefepime entre 4 y 8 $\mu\text{g/mL}$ o una zona de diámetro por disco difusión entre 19 y 24 mm, se deben revisar los datos del antibiograma para considerar el uso de una alternativa terapéutica con mayor sensibilidad.

- i) Algunas *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas pueden presentar CIM de cefepime $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ o zonas de diámetro $\geq 19 \text{ mm}$, que son interpretadas como sensibles, SDD o intermedio. Recomendamos editar el informe de cefepime a resistente o bloquear este resultado ya que puede llevar a fallas terapéuticas *in vivo*.
- j) Finalmente, sugerimos seguir las recomendaciones FDA para el uso de cefepime en infecciones por *P. aeruginosa* en adultos (2 g c/8 h si la depuración de creatinina es $> 60 \text{ mL/min}$), en niños (50 mg/kg/dosis c/8 h) y utilizar en lo posible infusión prolongada del antibiótico para aumentar el fT $> \text{MIC}$.
- **Tamizaje de ertapenem:** ertapenem ha mostrado eficacia en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas por bacterias productoras de BLEE y AmpC, con la ventaja de una menor selección de resistencia contra *P. aeruginosa*, comparativamente con los carbapenems del grupo 2²³. En este sentido, sugerimos incorporar en un programa de Uso Racional de Antibióticos (*Antimicrobial Stewardship Program*), teniendo en cuenta que uno de los objetivos principales es evitar el uso de antibióticos con espectro antipseudomonas para el tratamiento de enterobacterias. Sugerimos que a los aislamientos de *Enterobacteriaceae* que presenten un resultado de ertapenem o meropenem de 2 $\mu\text{g/mL}$, se les realice la

Tabla 8 Nuevos puntos de corte para cefepime según FDA

Microorganismo	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			Disco de difusión (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	4-8 ^a	≥ 16	≥ 25	19-24 ^a	≤ 18
<i>P. aeruginosa</i>	$\leq 8^b$	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17

CIM: concentración inhibitoria mínima; I: intermedio; R: resistente; S: sensible.

^a FDA recomienda que todas las enterobacteriáceas con un resultado intermedio para cefepime sean tratadas con 2 g c/8 h en pacientes adultos con función renal normal.

^b FDA recomienda que todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos sean tratados con 2 g c/8 h de cefepime.

prueba de Hodge modificada y los test con inhibidores de carbapenemasas (ácido borónico y EDTA/SMA)²⁴.

- **Fluoroquinolonas:** este grupo de antibióticos comprende moléculas con actividad bactericida rápida y que alcanzan altas concentraciones en orina. Sin embargo, no deben ser una opción terapéutica empírica, debido a las altas tasas de resistencia en nuestro medio. Sugerimos, en pacientes de la comunidad, la tamización con norfloxacin y ciprofloxacina, para una mejor detección de resistencia y, con base en los resultados de las pruebas *in vitro*, la selección terapéutica más apropiada.

Buscando optimizar el uso de las fluoroquinolonas en el manejo de la ITU, proponemos estas estrategias de reporte, según el resultado *in vitro* (tabla 9):

- Norfloxacin sensible (S) - ciprofloxacina sensible (S): en pacientes de la comunidad y en pacientes candidatos a terapia secuencial, reportar norfloxacin o ciprofloxacina de acuerdo con el programa de uso apropiado de antibióticos en su institución.
- Norfloxacin resistente (R) - ciprofloxacina S: de acuerdo con las características del paciente, ciprofloxacina puede ser utilizada como una opción terapéutica y para terapia secuencial.
- Norfloxacin S - ciprofloxacina R: se debe bloquear el resultado de norfloxacin porque puede ser inactivo clínicamente. Esta regla también es aplicable para levofloxacin, la cual deberá reportarse como resistente²⁵.
- Nota: teniendo en cuenta las altas tasas de resistencia a quinolonas en nuestro país, recomendamos evitar el uso empírico de ácido nalidíxico para el manejo de infecciones urinarias en niños y adultos. Su uso estará supeditado a la confirmación microbiológica de sensibilidad en el antibiograma con CIM $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ o un halo de inhibición $\geq 19 \text{ mm}$.
- **Nitrofurantoina:** es una opción terapéutica para el manejo de infecciones urinarias bajas no complicadas en pacientes de la comunidad²⁶. Sugerimos considerar las siguientes recomendaciones para su tamización y reporte:
 - Reportar únicamente en aislamientos de orina; crear una regla de supresión para todos los demás tipos de muestra.
 - No reportar en las siguientes especies: *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*, porque son intrínsecamente resistentes.
- **Aminoglucósidos:** sugerimos tamizar simultáneamente gentamicina y amikacina. Tener en cuenta que *Providencia* es intrínsecamente resistente a gentamicina y, aunque se observe sensibilidad *in vitro*, no debe reportarse al médico. Igualmente, en *Serratia*, no reportar amikacina por resistencia natural; de requerirse un aminoglucósido, proponemos reportar gentamicina.
- **Trimetoprim/sulfa:** debe incluirse de rutina en el antibiograma de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados y de la comunidad. No debe ser una opción terapéutica empírica, debido a que las tasas de resistencia son muy elevadas. Debe utilizarse como terapia dirigida cuando el antibiograma demuestra sensibilidad.

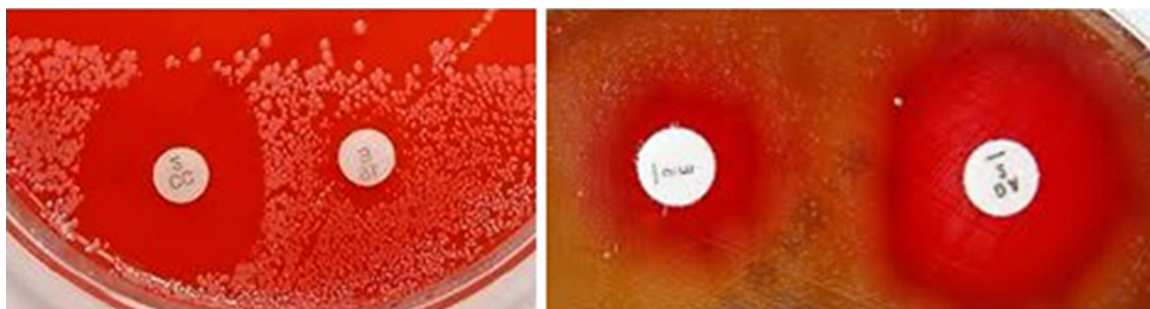
- **Fosfomicina trometamol (oral):** es una opción terapéutica para el manejo de UTI baja no complicada y, además, presenta buena actividad contra cepas productoras de BLEE y, en ocasiones, de carbapenemasas. Para su tamización recomendamos:
 - Utilizar de preferencia métodos con agar (disco difusión o E-test) empleando sensibilizadores de 200 μg de fosfomicina suplementados con 50 μg de glucosa-6-fosfato. El punto de corte de sensibilidad es $\geq 16 \text{ mm}$.
 - Para *Escherichia coli* pueden reportarse los resultados obtenidos con métodos automatizados. El punto de corte de sensibilidad es $\leq 64 \mu\text{g/mL}$.
 - Para *Enterobacteriaceae* diferentes de *E. coli* puede utilizarse microdilución en caldo (automatizado) pero sugerimos reconfirmar los resultados resistentes por difusión en disco o E-test.
 - Ignorar las colonias que se localizan dentro de los halos de inhibición o dentro de las elipses de E-test cuando se tamiza fosfomicina; estas colonias generalmente corresponden a mutantes en las cuales predomina un defecto en la penetración del antibiótico; sin embargo, dadas las altas concentraciones que puede alcanzar en orina, este fenómeno carece de impacto clínico. Por esta misma razón, algunos aislamientos de *E. coli* que muestran resistencia *in vitro* a fosfomicina pueden presentar una respuesta terapéutica favorable.
- 2. *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, pip/tazo, cefepime, aztreonam y amikacina, pueden ser tratadas con fosfomicina intravenosa (IV) en terapia combinada siempre que se demuestre sensibilidad^{27,28}.
 - Reportar todos los antibióticos activos contra *P. aeruginosa*: cefepime, aztreonam, piperacilina/tazobactam, meropenem, reportar colistina y fosfomicina IV por el método de microdilución en caldo (punto de corte de sensibilidad para fosfomicina IV en *Pseudomonas* $\leq 128 \mu\text{g/mL}$)²⁷.
 - Utilizar los puntos de corte CLSI vigentes para todos los antibióticos. Idealmente, reportar la CIM, de manera que el clínico pueda escoger la mejor opción terapéutica.
 - En aislamientos de *Pseudomonas* con perfil multisensible, incluir un pie de nota que sugiera de-escalonomiento a Pip/tazo, cefepime, o aztreonam; en especial en la UCI y en pacientes en quienes se haya iniciado un carbapenem.
 - *Pseudomonas* multirresistente: incluir un pie de nota que proponga aislamiento de contacto y el uso de terapia combinada e infusión prolongada del antibiótico betalactámico.
 - No debe reportarse tigeciclina en aislamientos urinarios, ya que no alcanza niveles terapéuticos adecuados y puede llevar a selección de resistencia a este antibiótico.
- 3. *Enterococcus spp.*: es importante la identificación a nivel de especie (*E. faecalis* y *E. faecium*) porque el abordaje terapéutico puede ser diferente. Sugerimos tamizar con ampicilina (sin sulbactam), ciprofloxacina, fosfomicina

Tabla 9 Puntos de corte para ciprofloxacina y norfloxacina

Grupo de Reporte	Agente	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			Halo de inhibición (mm)		
		S	I	R	S	I	R
U	Norfloxacina	≤ 4	8	≥ 16	≥ 17	13-16	≤ 12
B	Ciprofloxacina	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15

CIM: concentración inhibitoria mínima; I: intermedio; R: resistente; S: sensible; SDD: sensible dosis dependiente.

Fuente: Tomado de CLSI M100-S24¹⁵.

**Figura 2** Prueba del test D para *Streptococcus* beta hemolítico grupo B.

oral (*E. faecalis*), nitrofurantoína, vancomicina y gentamicina de alta carga, para determinar sinergia y evaluar su uso en infecciones sistémicas o complicadas (pielonefritis).

4. *S. aureus*: reportar siempre oxacilina, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfa, nitrofurantoína, gentamicina, vancomicina. No se recomienda reportar linezolid, eritromicina, tetraciclina y clindamicina. El hallazgo de *S. aureus* puede significar absceso renal o bacteriemia. Se sugiere individualizar los casos de acuerdo conl contexto clínico del paciente.
5. *Staphylococcus saprophyticus*: este microorganismo no requiere antibiograma y es inhibido por todos los antibióticos que alcanzan concentraciones terapéuticas en orina, excepto por fosfomicina oral e iv, para la cual muestra resistencia intrínseca.
6. *Streptococcus agalactiae*: su presencia en orina significa generalmente colonización vaginal. En embarazadas, se propone reportar cualquier recuento de este microorganismo, aun por debajo del umbral de ITU. En mujeres con alergia o intolerancia a los betalactámicos, tamizar con eritromicina y clindamicina.

Si se observa resultado intermedio o resistente a eritromicina con sensibilidad a clindamicina debe realizarse el D-test en agar Mueller-Hinton + sangre de cordero al 5%, disminuyendo la distancia entre los bordes de los discos a 12 mm y, si el resultado es positivo, suprimir el dato de clindamicina (fig. 2). Si el D-test es negativo, reportar únicamente la sensibilidad a clindamicina que se utilizaría para profilaxis antibiótica intraparto en lugar de vancomicina²⁹, siempre con el aval del ginecólogo tratante. La eritromicina no debe reportarse en mujeres embarazadas bajo ninguna circunstancia y solo se utiliza para tamización *in vitro*.

Finalmente, sugerimos incluir en todos los urocultivos de pacientes no embarazadas o prequirúrgicos el siguiente pie

de nota «descartar bacteriuria asintomática», ya que esto puede disminuir la presión selectiva ejercida por un sobreconsumo de antibióticos para esta condición.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Este artículo surge después de la reunión patrocinada por Zambon Colombia S.A.; sin embargo, dicha compañía no tuvo participación en la elaboración y no intervino en ninguno de los contenidos del presente artículo.

Agradecimientos

Agradecemos a Zambon Colombia S.A por el apoyo logístico durante el consenso de expertos en infección del tracto urinario no complicada.

Bibliografía

1. McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M. Cumitech 2C. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. En: Sharp S.E., editor. Washington, D. C.: ASM Press; 2009.

2. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(4):e22–121.
3. Frazee BW, Frausto K, Cisse B, White DEA, Alter H. Urine collection in the emergency department: What really happens in there? *West J Emerg Med*. 2012;13(5):401–5.
4. Anacleto FE, Resontoc LP, Padilla GH. Bedside diagnosis of outpatient childhood urinary tract infection using three-media dipslide culture test. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2009;24(8):1539–43.
5. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: An observational cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(8):659–64.
6. Kubik MJ, McCarter YS. Controversies in the diagnosis of urinary tract infections. *Clin Microbiol News*. 2012;34(23):185–91.
7. Appannanavar SB, Biswal M, Rajkumari N, Mohan B, Taneja N. Evaluation of commercial boric acid containing vials for urine culture: Low risk of contamination and cost effectiveness considerations. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(3):261–4.
8. Eisinger SW, Schwartz M, Dam L, Riedel S. Evaluation of the BD vacutainer plus urine C&S preservative tubes compared with nonpreservative urine samples stored at 4 °C and room temperature. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(3):306–13.
9. Burillo A, Rodríguez-Sánchez B, Ramiro A, Cercenado E, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Gram-Stain Plus MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry) for a rapid diagnosis of urinary tract infection. *PLoS One*. 2014;9(1):e86915.
10. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. [Microbiological diagnosis of urinary tract infections] [español]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011;29(1):52–7.
11. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):240–50.
12. Trinchieri A. Urinary calculi and infection. *Urologia*. 2014;81(2):93–8.
13. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Approved standard. Twenty-third informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2013.
14. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;40(5):643–54.
15. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved standard. Twenty-fourth informational supplement. CLSI Document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Wayne, PA; 2014.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
17. Schuetz AN, Brasso WB, Crandon JL, Hardy DJ, Jenkins SG, Jones RN, et al. Cefazolin as a class representative for oral cephalosporins and uncomplicated urinary tract infections caused by indicated Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(4):381–2.
18. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: A review. *JAMA*. 2014;312(16):1677–84.
19. Beyer A, Yakovlevic Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(1):e13792.
20. Nguyen HM, Labreche MJ, Graber CJ. Making sense of cephalosporin and amoxicillin/clavulanate susceptibility testing for uropathogens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;59(9):1349–50.
21. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, et al. The use of cefepime for treating AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(6):781–8.
22. Rime MD, Ribeiro VB, Graber CJ, Mattiello F, De Bacco G, Luz DI, et al. Effect of cefepime dose on mortality of patients with Gram-negative bacterial bloodstream infections: A prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1681–7.
23. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima AL, et al. Carbapenem stewardship: Does erpantem affect Pseudomonas susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):11–5.
24. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramírez CR, de la Cadena E, et al. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. *Infectio*. 2013;17(2):80–9.
25. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(2):141–60.
26. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Escarot GE, Motoa G, Blanco VM, et al. Infección de las vías urinarias en mujeres embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio*. 2013;17(3):122–35.
27. Díez-Aguilar M, Morosini M-I, del Campo R, García-Castillo M, Zamora J, Cantón R. In vitro activity of fosfomicin against a collection of clinical Pseudomonas aeruginosa isolates from 16 Spanish hospitals: Establishing the validity of standard broth microdilution as susceptibility testing method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5701–3.
28. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5744–8.
29. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 2010;59(RR-10):1–36.
30. Payán A, Valencia CP, Amaya MV, Arango J, Mosquera M, Quiroz C. Validez de dos métodos de cultivo y recuento bacteriano empleados en el diagnóstico de infecciones urinarias. *Colomb Médica*. 1999;30(4):161–6.