



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE LA INFECCIÓN DEL
TRACTO URINARIO NO COMPLICADA**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°25

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Ulises Ortega Estacio, CAP Santa Cruz, EsSalud
- José Luis Elescano Rojas, CAP San Isidro, EsSalud
- Doris Karin Acuña Cervantes, Hospital Luis Negreiros Vega, EsSalud
- César Cruzalegui Gómez, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Martín Gómez Luján, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Alberto Ríos Palomino, Hospital Angamos, EsSalud
- César Augusto Ugarte Gil, Consultor Independiente
- Claudia Patricia Matos Miranda, Consultora Independiente
- Raul Alonso Timaná Ruiz, Asesor del IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

- Dr. Jesús De La Jara Cordero, Médico Internista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Dr. Julio Maquera Afaray, Médico infectólogo, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

Revisor Metodológico

- Jorge Huaranga Marcelo, Médico Internista e Epidemiólogo, IETSI, EsSalud

Revisor Externo

- Dra. Rosa Villanueva Carrasco, Médica de Familia, Secretaria de Acción Científica de la Sociedad Peruana de Medicina Familiar y Comunitaria.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Infección de Tracto Urinario no Complicada: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Al Dr. Víctor Suárez Moreno y a la Lic. Obst. Stefany Salvador por su apoyo para la realización de la presente guía.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas	5
II.	Flujograma de manejo.....	9
III.	Generalidades.....	12
	a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	12
	b. Siglas y acrónimos	12
	c. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local.....	13
	d. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	14
	e. Objetivo y población de la GPC	14
	f. Usuarios y ámbito de la GPC	14
IV.	Métodos	16
	a. Formulación de las preguntas e identificación de desenlaces.....	16
	b. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta	16
	c. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.	20
	d. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.	21
	e. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	22
	f. Revisión externa.....	23
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	24
	a. Evaluación inicial	24
	Pregunta 1: ¿En mujeres con sospecha de ITU no complicada, ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento antibiótico?	24
	b. Manejo	29
	Pregunta 2: En las pacientes con ITU baja no complicada ¿cuál sería el mejor antibiótico para iniciar el tratamiento empírico?	29
	Pregunta 3: En las pacientes con ITU alta no complicada ¿cuál sería el mejor antibiótico para iniciar el tratamiento empírico?.....	34
	Pregunta 4: En las pacientes con ITU alta no complicada, ¿cuáles serían los criterios para la hospitalización?.....	38
	Pregunta 5: En pacientes con ITU no complicada, ¿cuáles serían las medidas más eficaces para prevenir la recurrencia de otro episodio de ITU?	40
VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	45
VII.	Plan de implementación de la Guía de Práctica Clínica	45
VIII.	Referencias	46

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE LA INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO NO COMPLICADA
VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
Diagnóstico				
1	En mujeres adultas que presenten ≥ 2 síntomas de ITU baja (disuria, aumento de la frecuencia al urinaria, urgencia para orinar, dolor o quemazón suprapúbico y tenesmo vesical) y no presentan prurito o flujo vaginal, se considerará como una alta sospecha de ITU baja; pero si presentan prurito o flujo vaginal, realizar examen pélvico y valorar otros diagnósticos.	R	Débil a favor	Muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
	En mujeres adultas que presenten < 2 síntomas de ITU baja y sin presencia de prurito o flujo vaginal, realizar un test de nitrito en orina y si este es positivo, se considerará como una alta sospecha de ITU baja; pero si presentan prurito o flujo vaginal, realizar examen pélvico y valorar otros diagnósticos; si persiste la sospecha clínica se realizará un test de nitrito en orina y si este es positivo, se considerará como una alta sospecha de ITU baja.	R	Débil a favor	Muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
	En mujeres adultas que tengan < 2 síntomas de ITU baja y test de nitrito negativo; se re-evaluará a la paciente luego de 48 horas si persisten los síntomas.	BPC		
	Considerar la posibilidad de ITU alta en pacientes que presenten síntomas tales como: fiebre o dolor lumbar; ya sea que presenten o no los síntomas de ITU baja.	BPC		
	En mujeres con alta sospecha ITU se sugiere realizar cultivos de orina en las siguientes condiciones: • Paciente con sospecha de ITU alta • Pacientes cuyos síntomas se repiten o no se resuelven después de la finalización del tratamiento empírico • Que tenga síntomas de ITU y que tengan el antecedente de al menos un episodio previo de ITU no complicada en el último año • Que hayan recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses por cualquier causa.	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
Manejo				
2	En pacientes con alta sospecha de ITU baja no complicada, se recomienda iniciar nitrofurantoína 100mg vía oral cada 6 horas por 5 - 7 días como tratamiento de primera línea.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes que sean alérgicos a nitrofurantoína o no la toleren por los efectos adversos, se debería administrar: • Sulfametoxazol + Trimetoprima 800/160mg vía oral cada 12 horas durante 5 días • Cefalexina 500 mg vía oral cada 8 horas por 5 días • Amoxicilina 500 mg cada 8 horas por 5 días	BPC		
	En pacientes con ITU baja que no toleren o sean alérgicos a nitrofurantoína y tengan además una alta probabilidad de ITU baja por bacteria BLEE (uso reciente de antibióticos en los últimos 3 meses, hospitalización previa en los últimos 3 meses, personal de salud, presencia de catéter urinario), considerar administrar fosfomicina 3 gramos por vía oral una sola dosis.	BPC		
	Pacientes con ITU baja, en el cual los síntomas no se resuelvan luego de 48 horas, se debe solicitar urocultivo.	BPC		
3	En pacientes con ITU alta no complicada se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico empírico en base al perfil de sensibilidad antimicrobiana local de la institución.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En centros que no dispongan información del perfil de sensibilidad, las pacientes con sospecha de ITU alta no complicada y que tengan una adecuada tolerancia oral, se sugiere iniciar tratamiento antibiótico empírico ambulatorio con alguna de las siguientes opciones: • Cefalexina 500 mg vía oral cada 6 horas por 7 días • Cefuroxima 500mg vía oral cada 12 horas por 7 días • Sulfametoxazol + Trimetoprima 800/160mg vía oral cada 12 horas durante 14 días. • Amikacina 15 mg/kg IM cada 24horas por 7 días (dosis máxima 1.5 gr por día)	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	En centros que no dispongan información del perfil de sensibilidad, las pacientes con alta sospecha de ITU alta no complicada que tengan indicación de hospitalización, se sugiere iniciar tratamiento antibiótico empírico con alguna de las siguientes opciones: • Cefazolina 1g IV cada 8 horas • Ceftriaxona 2g IV cada 24 horas • Amikacina 15 mg/kg IM cada 24 horas por 7 días (dosis máxima 1.5 gr por día)	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes con ITU alta no complicada se recomienda no administrar fluoroquinolonas como tratamiento empírico ambulatorio, sólo usarlas cuando el germen causante sea sensible a este antibiótico.	R	Fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes con ITU alta no complicada, el tratamiento empírico deberá ser evaluado luego de 72 horas y/o con el resultado del urocultivo, con el objetivo de mantener o cambiar el tratamiento antibiótico según el resultado de sensibilidad del agente microbiano.	BPC		
	En pacientes con TFG < 50ml/kg/m ² , la dosis de los antibióticos deberá ajustarse según sea el caso.	BPC		
4	Las pacientes con ITU alta no complicada serán hospitalizadas si presentan alguna de las siguientes condiciones clínicas: a) Si no hay mejoría clínica luego de 72 horas después del inicio del antibiótico empírico. b) Cuando la paciente presente sospecha de sepsis (sospecha de infección más un score de qSOFA ≥ 2 ó SIRS ≥ 2). c) Cuando exista intolerancia oral.	BPC		
5	En todas las pacientes que sean tratadas por ITU no complicada, se deben explicar los factores de riesgo de recurrencia a fin de evitarla. Estos factores son: no tomar suficiente agua, higiene íntima excesiva y contenerse las ganas de orinar.	BPC		
	Si se presenta recurrencia de ITU, se debe hacer una anamnesis a profundidad y exámenes auxiliares pertinentes, con el objetivo de identificar la causa y evitar otra recurrencia.	BPC		
6	En pacientes que han terminado el tratamiento antibiótico y se encuentran asintomáticas, no solicitar examen o cultivo de orina.	BPC		
	En pacientes con ITU no complicada cuyos síntomas no mejoren en 3 días, o en aquellas	BPC		

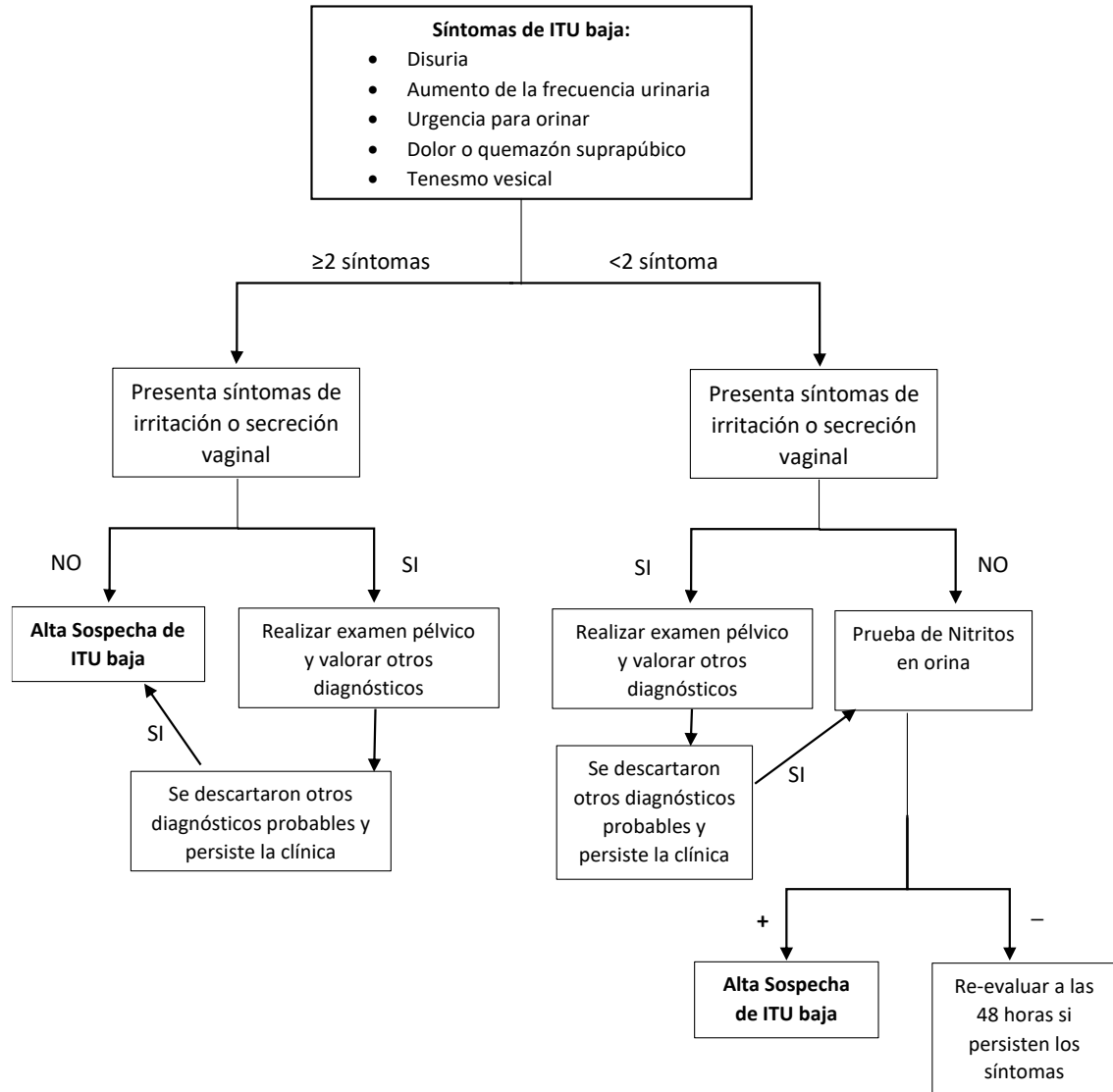
Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	pacientes que resuelven sus síntomas, pero que reaparecen en 2 semanas; se deben realizar cultivos de orina con pruebas de sensibilidad antimicrobiana y exámenes auxiliares adicionales según criterio clínico.			
	Las pacientes con ITU alta que fueron hospitalizadas, deben ser reevaluadas luego de 48 a 72 horas posterior al alta hospitalaria.	BPC		
	Los mapas microbiológicos de cada IPRESS deberán ser difundidos de forma periódica y actualizada, por el servicio de Microbiología o quien cumpla su función en el establecimiento; y deben ser discutidos con el personal encargado del uso racional de antibióticos.	BPC		

* Recomendación (R) o punto de buenas prácticas clínicas (BPC)

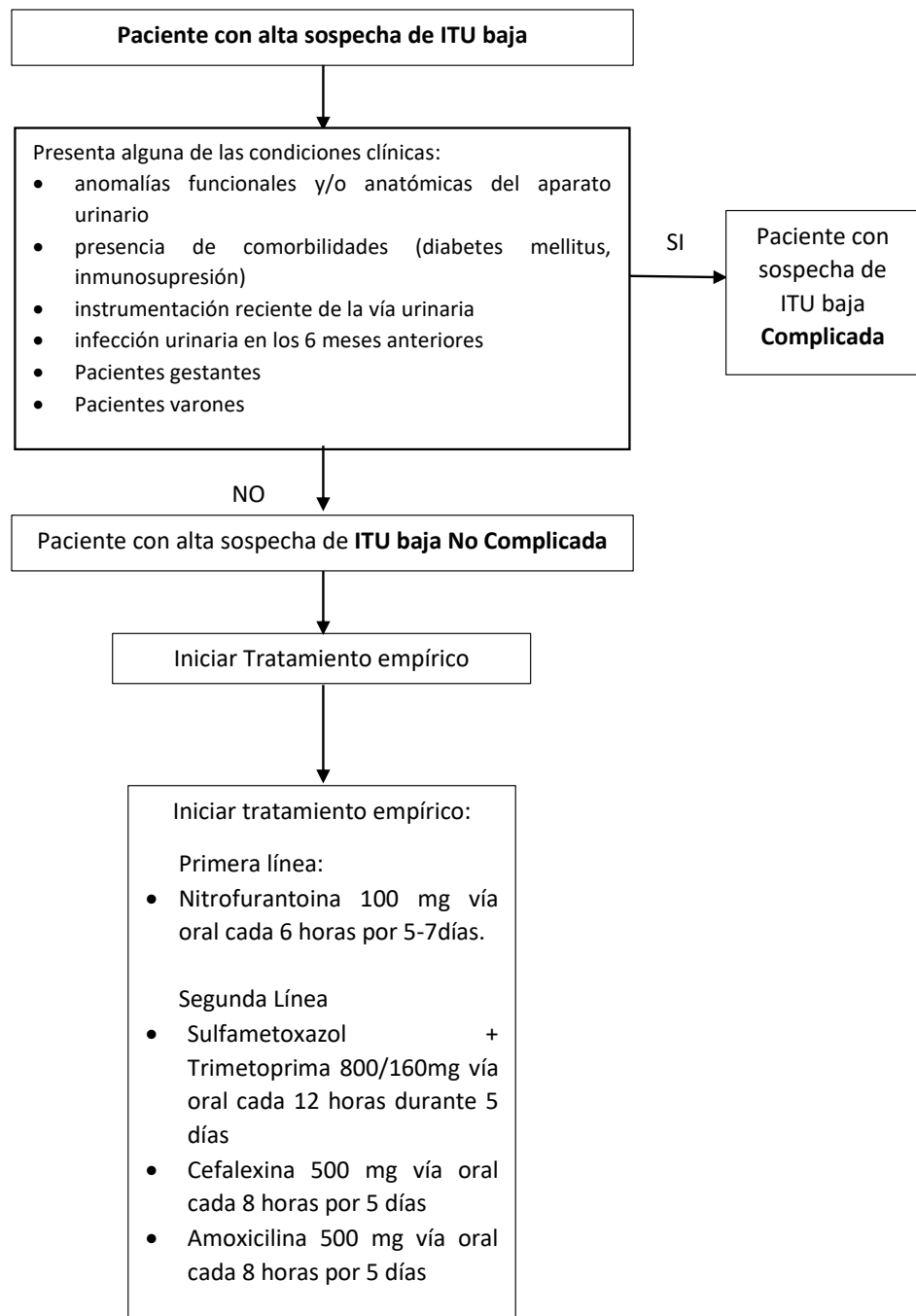
** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

II. Flujograma de manejo

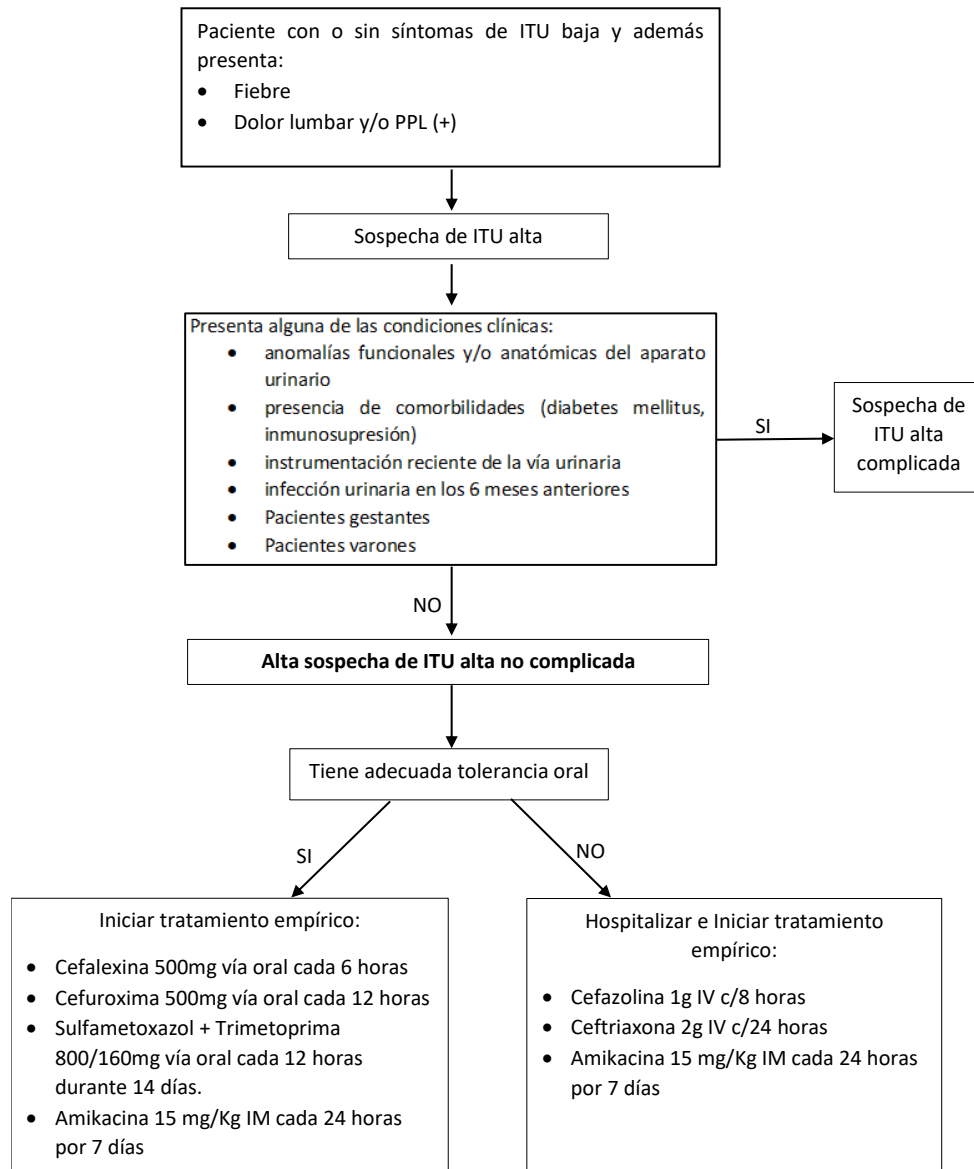
2.1. Diagnóstico de ITU baja



2.2. Manejo de ITU baja no complicada



2.3. Diagnóstico y Manejo de ITU alta no complicada



III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

Las Infecciones del Tracto Urinario (ITU) son unas de las más frecuentes y con mayor morbilidad a nivel mundial. La mayoría de veces son de origen bacteriano (alrededor del 80%)(1, 2). En un estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima) se encontró que en pacientes no hospitalizados los gérmenes más comunes eran *Escherichia coli* (76%) y *Klebsiella spp.* (5%), en cambio en pacientes hospitalizados se encontró que los gérmenes más comunes eran *Escherichia coli* (49%), *Enterococcus spp* (11.4%) y *Klebsiella spp* (8.4%)(3).

Las Infecciones del Tracto Urinario suelen dividirse en Infecciones del Tracto Urinario bajo (ITU baja y/o uretritis) y las Infecciones de Tracto Urinario alto (ITU alta)(4). Asimismo, se consideran complicadas si se presenta en pacientes con alteraciones funcionales, metabólicas, inmunológicas o anatómicas, como pacientes con diabetes, cáncer, usuarios de catéter urinario, litiasis, entre otras(5, 6). El manejo de las ITUs no complicadas es importante, ya que debido a su alta frecuencia(1, 7), hay un potencial riesgo de un uso no racional de antibióticos, lo cual puede llevar a un incremento de resistencia bacteriana, lo cual ya se está reportando con *Escherichia coli*(8, 9). Otro problema del manejo de las ITUs es el sobrediagnóstico, en gran parte debido a que los profesionales de salud no siguen las guías de práctica (GPC) (10-12).

Debido a estas consideraciones, el Seguro Social de Salud EsSalud apunta estandarizar el manejo de Infección de Tracto Urinario (ITU), contribuyendo a mejorar la calidad de la atención y a la eficiencia en el uso de recursos en estas condiciones clínicas. Para alcanzar este cometido, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud plantea la elaboración de una guía de práctica clínica para el manejo de ITU no complicada.

b. Siglas y acrónimos

- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **HR:** Hazard ratio
 - **OR:** Odds ratio
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
 - **MA:** Meta-análisis
- **Términos clínicos:**
 - **ITU:** Infección de Tracto Urinario
 - **BLEE:** Betalactamasa de espectro extendido
- **Otros:**
 - **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
 - **AMSTAR:** A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
 - **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC

- **GEG-Local:** Grupo Elaborador de la GPC local
- **GPC:** Guía de Práctica Clínica
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

c. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en ITU no complicada. La lista y el rol de los miembros del GEG-Local se detalla en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Institución	Rol	Especialidad	Funciones
Ortega Estacio Ulises	CAP Santa Cruz, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en medicina familiar	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, formulación de recomendaciones, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y revisión de los borradores de la GPC.
Elescano Rojas José Luis	CAP San Isidro, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en medicina familiar	
Acuña Cervantes Doris Karin	Hospital Luis Negreiros Vega, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en medicina interna	
Cruzalegui Gómez César	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en nefrología	
Gómez Luján Martin	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en nefrología	
Rios Palomino Alberto	Hospital Angamos, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en medicina interna	
Matos Miranda Claudia Patricia	Consultor	Metodólogo	Médico	Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia por pregunta clínica, síntesis de evidencia seleccionada, construcción de tablas de perfil de evidencia de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y redacción de la GPC.
Ugarte Gil César Augusto	Consultor	Metodólogo	Médico Epidemiólogo	
Timaná Ruiz Raúl	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Especialista de Gestión en Salud.	Planificación del desarrollo de la guía, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones.

Con fecha 12 de abril del 2018 se conformó el Grupo Elaborador de Guías mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 27–IETSI-ESSALUD-2018. Esta resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:

http://www.essalud.gob.pe/ietesi/guias_pract_clini.html

d. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG-Local firmaron una declaración de conflictos de interés:

- El Dr. César Augusto Ugarte Gil declaró haber realizado una propuesta de protocolo de investigación observacional para una CRO por encargo de la farmacéutica Merck, que tenía como objetivo saber el impacto clínico y el costo económico de infecciones de tracto urinario e infecciones intra-abdominales causadas por cepas resistentes en noviembre 2017.
- El resto de los integrantes del GEG-Local afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

e. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Establecer recomendaciones basadas en evidencias sobre el manejo de ITU no complicada.
 - Contribuir a reducir la morbilidad de la ITU no complicada.
 - Proporcionar a los profesionales de la salud información y pautas para optimizar el manejo antibiótico de las personas que presenten ITU no complicada.
 - Contribuir a minimizar los eventos adversos y los efectos de los antibióticos en las personas que presenten ITU no complicada.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**

La población objetivo de la guía de práctica clínica, serán las pacientes con ITU baja o alta no complicada.

Se define como ITU no complicada, a los pacientes con ITU que no presenten ninguna de las siguientes condiciones clínicas:

- Anomalías funcionales y/o anatómicas del aparato urinario
- Presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, inmunosupresión de cualquier causa)
- Instrumentación reciente de la vía urinaria
- Infección urinaria en los últimos 6 meses
- Pacientes gestantes
- Pacientes varones

f. Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con ITU no complicada. Las recomendaciones

serán aplicadas por médicos internistas, médicos familiares, médicos generales, médicos infectólogos, médicos urólogos, médicos nefrólogos y médicos residentes de las diversas especialidades. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de ciencias de la salud, otros profesionales de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios en los que se realice el manejo de la ITU no complicada, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Formulación de las preguntas e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC, en ese sentido se aceptó que algunas de las preguntas de la GPC de Colombia pueden ser utilizadas como insumo para la presente guía. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Preguntas Clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Diagnóstico	Pregunta 1: En mujeres con sospecha de ITU no complicada, ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento antibiótico?
Manejo	Pregunta 2: En las pacientes con ITU baja no complicada ¿cuál sería el mejor antibiótico para iniciar el tratamiento empírico?
	Pregunta 3: En las pacientes con ITU alta no complicada ¿cuál sería el mejor antibiótico para iniciar el tratamiento empírico?
	Pregunta 4: En las pacientes con ITU alta no complicada, ¿cuáles serían los criterios para la hospitalización?
	Pregunta 5: En pacientes con ITU no complicada, ¿cuáles serían las medidas más eficaces para prevenir la recurrencia de otro episodio de ITU?
	Pregunta 6: En pacientes que han sido tratadas por una ITU no complicada, ¿cuáles serían las medidas de seguimiento clínico?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podría tener más de un desenlace u *outcome*.

Finalmente, el GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG-Local usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

b. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta

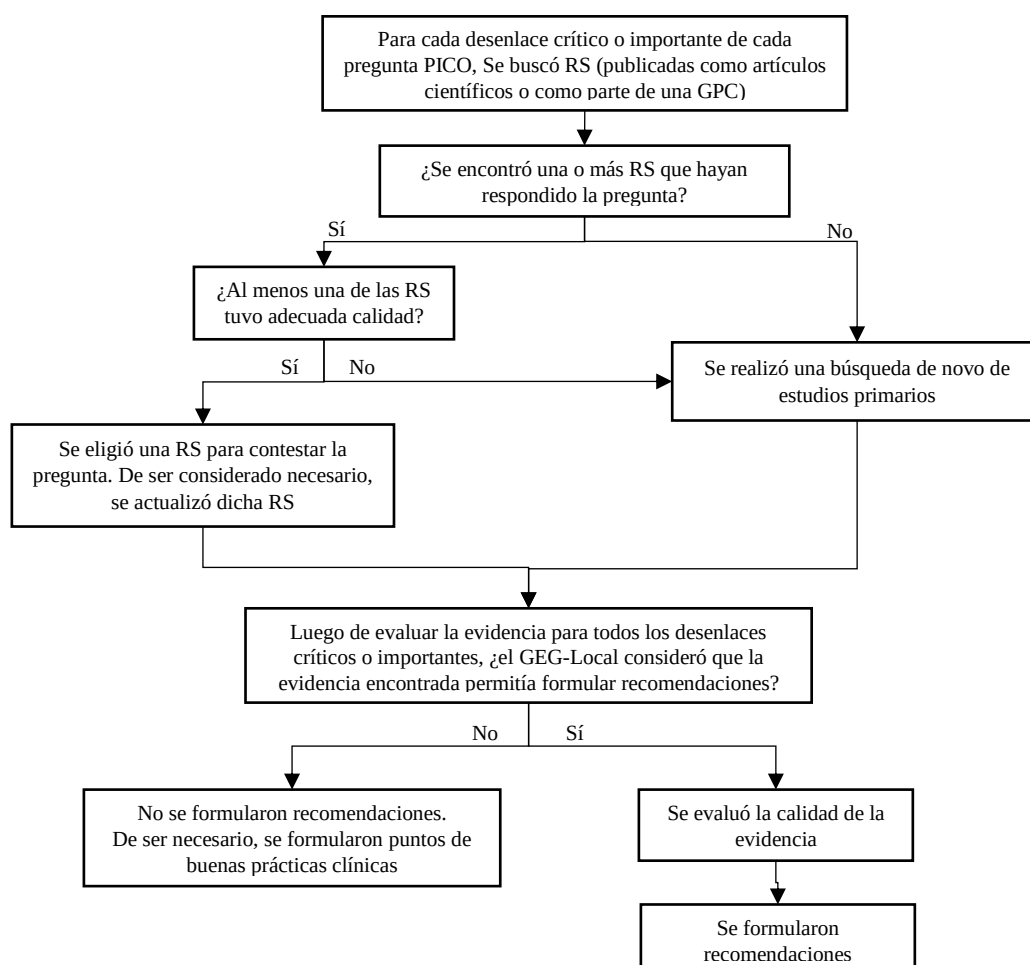
Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.

- Cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 7 años (periodo 2011-2018) que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC local. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante enero del 2018.

En el **Anexo N° 1** se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 8 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 5 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC local (ver **Tabla N° 3**). Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos

Tabla N° 3: Listado de GPC encontradas

Título	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases(13)	2011	No
Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults(14)	2012	No
Diagnóstico y tratamiento de la ITU alta no complicada en el adulto(15)	2014	No
Consensus document of the Spanish Urological Association on the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections(16)	2014	No
Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad(17)	2014	No
UAA-AAUS Guidelines for Urinary Tract Infections and Sexually Transmitted Diseases(18)	2016	No
Diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario(19)	2017	No
The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention(20)	2017	Si

Debido a que ninguna GPC tuvo las RS que tuvieran las características necesarias para poder ser evaluada, estas no fueron consideradas para la selección de RS para la presente GPC.

Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC local, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y EMBASE. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline y EMBASE (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el Anexo N° 2). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II (21), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG-Local decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis, que a consideración del GEG-Local haya sido correctamente realizado, se usó dicho meta-análisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un meta-análisis o realizó un meta-análisis que a consideración del GEG-Local no haya sido correctamente realizado, se realizó un meta-análisis siempre que sea posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fue considerado útil contar con un meta-análisis
- Si no se encontró ni se pudo realizar un meta-análisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

c. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG-Local determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”). Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (22)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (23)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (24)

Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (25). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

A cada pregunta PICO - luego de asignársele un nivel de calidad a todos sus desenlaces de interés - se le asignó el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de dichos desenlaces.

d. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas en reuniones periódicas.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC se realizó en base a la metodología GRADE. De acuerdo a ella, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (25). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o débil) de cada recomendación (26) (Ver **Tabla N° 6**).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
Recomendación fuerte	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
Recomendación débil	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG-Local, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

e. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre el GEG-Local y los expertos temáticos enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se aplicó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma. Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se presentan en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre y apellido	Institución	Cargo
Sabina Mendivil Tuchia	Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales	Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Betsy Quispe Huamaní	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Médico especialista en Medicina Interna
Gabriela Ayllón Guerrero	Policlínico Chinchá	Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
César Cruzalegui Gómez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Especialista en Nefrología
Ulises Ortega Estacio	Policlínico Santa Cruz	Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Validación con tomadores de decisiones.

En esta etapa se realizó una reunión con tomadores de decisiones donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Luego se realizó una discusión entre el GEG-Local y los tomadores de decisiones, enfocada en las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se presentan en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Yessenia Nancy Rodríguez Campana	Sub Gerencia de Auditoría de Seguros
Giovana Digna Lozano Castro	Gerencia de Oferta Flexible
Guillermo Antonio Alva Burga	Gerencia de Oferta Flexible
Risof Solís Córdor	Sub Gerencia de Auditoría de Seguros

Validación con Pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con personas que han sido diagnosticadas y tratadas con ITU no complicada en la que, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Se sintetizaron las observaciones tomadas en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre y apellidos	Institución
Margarita María Rocha Málaga de Timarchi	Policlínico Santa Cruz
Norma Valerio Quirica	Policlínico Santa Cruz
Marialexandra Pinedo Morante	Policlínico Santa Cruz
Milagros Inés Flores Chipana	Policlínico Santa Cruz

f. Revisión externa.

El GEG-Local decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- Dra. Rosa Villanueva Carrasco, Médica de Familia, Secretaria de Acción Científica de la Sociedad Peruana de Medicina Familiar y Comunitaria.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Evaluación inicial

Pregunta 1: ¿En mujeres con sospecha de ITU no complicada, ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento antibiótico?

Conceptos previos:

- Infección de tracto urinario (ITU): se define como aquel cuadro en el que se presentan síntomas y/o signos de inflamación de la vías urinarias, y la evidencia de infección urinaria determinado por un urocultivo positivo(17, 19). Estos signos y/o síntomas urinarios son fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos, malestar general, dolor en el flanco, disuria, aumento de frecuencia al orinar, dolor supra-púbico, urgencia para orinar y hematuria.
- Localización: la ITU puede ser definida dependiendo en su localización en ITU baja (cistitis) y ITU alta (pielonefritis)(13, 17)
- ITU no complicada: se define como aquella ITU que se presenta en pacientes que no tienen las siguientes condiciones clínicas: anomalías funcionales o anatómicas del aparato urinario, ausencia de comorbilidades (diabetes mellitus, inmunosupresión), instrumentación reciente de la vía urinaria, pacientes gestantes, pacientes varones o pacientes con infección urinaria en las semanas previas(13, 17, 20).

Justificación de la pregunta:

- Un diagnóstico temprano y adecuado permitirá realizar el tratamiento antes que el cuadro se complique, con el consecuente beneficio para el paciente.

Búsqueda de la evidencia:

Para contestar esta pregunta, se realizaron una búsqueda con el objetivo de identificar los procesos diagnósticos disponibles para ITU no complicada.

1. Métodos diagnósticos

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró un estudio que no respondía la pregunta. Se revisaron las referencias de dicho artículo y se encontró una revisión sistemática (27) que evalúa esta pregunta, realizándose una actualización, no encontrándose ningún artículo nuevo que responda la pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Población adulta con ITU no complicada	• Score clínico • Tira reactiva • Gram orina	• Sensibilidad • Especificidad • Likelihood ratio • Valor predictivo positivo y negativo

Resumen de la evidencia:

Esta pregunta se basó en la pregunta de la GPC de Colombia: “¿Cuál es la estrategia diagnóstica de la ITU baja no complicada e ITU alta no complicada?”, la cual fue modificada por el GEG-Local. Se realizó una búsqueda de evidencias hasta el 31 de enero del 2018, con los buscadores Pubmed y EMBASE, para recopilar artículos que comparen y evalúen rendimiento diagnóstico en diferentes métodos y estrategias diagnósticas para ITU no complicada.

Se encontraron 6 estudios: 3 revisiones sistemáticas(28-30) que evaluaban signos y síntomas, 1 ensayo aleatorizado que evaluaba signos y síntomas con el uso de tiras reactivas(31), un estudio de costo-efectividad de estrategias para diagnóstico de ITU no complicada(32) y un estudio observacional (33), el cual usó una prueba POC “Point-of-Care” de cultivo de orina y donde se evaluó como los médicos interpretaban los resultados, lo cual no contestaba la pregunta. Se revisaron las referencias de los estudios incluidos, entre ellos, una revisión sistemática(27) que evalúa algoritmos diagnósticos.

Las revisiones sistemáticas tuvieron un calidad muy baja (AMSTAR-2 críticamente bajo) y/o no respondían directamente la pregunta, por lo que se incluyó el estudio de costo efectividad(32). Este estudio evaluó diferentes escenarios diagnósticos: usando historia clínica, tiras reactivas, prueba microbiológica (similar a un Gram de orina) y sedimento de orina, Se obtuvo los siguientes resultados para estas combinaciones:

- historia clínica + tira reactiva + sedimento tuvo una sensibilidad del 76% (95%IC 67%-83%), especificidad del 88% (95%IC 79%-94%), Likelihood Ratio Positivo de 6.4 (95%IC 2.4-11.9) y Likelihood Ratio Negativo de 0.3 (95%IC 0.2-0.4);
- historia clínica + tira reactiva + prueba microbiológica tuvo una sensibilidad del 72% (95%IC 63%-80%), Especificidad del 96% (95%IC 89%-99%), Likelihood Ratio Positivo de 18.2 (95%IC 6.0-55.4) y Likelihood Ratio Negativo de 0.3 (95%IC 0.2-0.4).

Asimismo, evaluó estos instrumentos de forma secuencial encontrándose que haciendo historia clínica, luego tira reactiva (si era negativa la historia clínica) y luego sedimento (si la tira reactiva era negativa) la sensibilidad era del 87% y la especificidad era del 78%, y cuando que se hacia la historia clínica, luego tira reactiva (si era negativa la historia clínica), luego sedimento (si la tira reactiva era negativa), y luego la prueba microbiológica (si el sedimento era negativo) la sensibilidad era del 91% y la especificidad era del 74%.

Estos resultados están en la misma dirección de las GPCs revisadas (5, 14, 17). Por ejemplo, en la GPC Colombia(17) indican que en mujeres con dos o menos de los síntomas clásicos de esta enfermedad se debe indicar Gram de orina, ya que el Gram de orina positivo sin

centrifugar aumenta la probabilidad de infección urinaria con urocultivo positivo (10^5 ufc/mL) alrededor del 95%(34). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la negatividad de la prueba no logra disminuir la probabilidad de infección urinaria en mujeres sintomáticas, dado que la sensibilidad para identificar bacteriurias significativas (10^5 ufc/mL) en este grupo de mujeres es solo del 51%(35), por lo que se sugiere el uso de tiras reactivas en caso salga negativo.

En relación a la ITU alta, no se encontraron revisiones sistemáticas que evalúen diferentes opciones de algoritmos diagnósticos, sin embargo, en varias de las GPCs encontradas se encuentra que la sospecha de ITU alta debería evaluarse si la paciente presenta síntomas o signos de infección urinaria que estén acompañadas con fiebre y/o dolor lumbar(14, 15, 17, 20). En el caso de que los exámenes salgan negativos, se debe evaluar otros diagnósticos diferenciales. (14, 17).

En relación a la indicación de cultivo, debido a que la mayoría de casos son manejados empíricamente, y que los resultados recién están disponibles luego de que los síntomas remiten, solo se indica si existieran condiciones en las cuales hay una probabilidad de que el tratamiento antibiótico empírico deba ser cambiado(14, 15, 17). Para realizar un cultivo antes de iniciar el tratamiento empírico se tiene que presentar alguna de las siguientes condiciones: sospecha de ITU alta(15, 17), que haya síntomas atípicos en casos con sospecha de ITU baja (como nicturia crónica, incontinencia crónica, malestar general y/o la presencia de orina turbia u maloliente)(17), antecedente de ITU de al menos un episodio previo en el último año(16, 19). Asimismo, en los casos que los síntomas se repitan o que no remitan luego del tratamiento se debería solicitar cultivo de orina(14, 15, 17).

En relación al uso previo de antibióticos y el riesgo de resistencia, existe evidencia que en infecciones urinarias(36, 37) y en otras infecciones(38-41) el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo, por lo que es importante considerar pedir un urocultivo antes de iniciar tratamiento, ya que hay mayor riesgo de que la terapia empírica no sea exitosa comparada con pacientes sin antecedentes de tratamiento antibiótico previo. Una revisión sistemática que evaluó factores de riesgo asociado a resistencia en infecciones urinarias encontró que casi el 77% de los pacientes con resistencia antibiótica tenían historia previa de uso de antibióticos(37). Asimismo, existe evidencia que el haber recibido en los últimos 3 meses terapia antibiótica aumenta el riesgo de resistencia(41), por lo cual esta población debería realizarse urocultivo al momento del diagnóstico.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia: El estudio identificado(32) es observacional y tiene limitaciones. Sin embargo, estas estrategias diagnósticas permiten discriminar si un paciente podría tener ITU no complicada y son usadas con frecuencia por personal de salud, por lo que para el GEG-Local había suficiente experiencia para sugerir su uso.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes, ya que les permitiría tener un diagnóstico precoz.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes y familiares no tendrían preferencias marcadas sobre la estrategia diagnóstica usada.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que en nuestro contexto los médicos podrían aceptar las recomendaciones propuestas, ya que no difieren en gran medida con aquellas que orientan su práctica habitual.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en todos los niveles de atención debido a su simplicidad.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que la aplicación de las recomendaciones en todos los niveles de atención no debería implicar un gasto excesivo debido a su simplicidad. Un estudio de costo-efectividad realizado en Holanda mostro que el realizar la historia clínica y una siguiente tira reactiva para nitritos así como el realizar sedimento en orina luego de una historia y tira reactiva negativa eran las estrategias diagnosticas más costo-efectivas para diagnosticar ITU.(32).

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Se encontró que la presencia de 2 o más síntomas de ITU baja van **a favor** de un diagnóstico de ITU baja no complicada; así como la presencia de prurito o flujo vaginal, va **a favor** de realizar examen pélvico y valorar otros diagnósticos. Por otro lado, el GEG recomienda **a favor de** realizar un test de nitrito en orina, en pacientes que presenten < 2 síntomas de ITU baja y sin presencia de prurito o flujo vaginal, o en pacientes en los cuales se descartaron otros diagnósticos y persiste la sospecha clínica de ITU baja, debido a que este test aumentaría de manera importante la probabilidad de ITU baja.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de evidencia fue muy baja, para los estudios encontrados; se decidió asignarles una **fuerza débil** a las recomendaciones antes descritas.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG-Local consideró que las mujeres que tengan < 2 síntomas de ITU baja y un test de nitrito negativo; se reevaluará a la paciente luego de 48 horas siempre y cuando persista la clínica la ITU.
2. El GEG-Local consideró que era necesario añadir dos signos clásicos (fiebre o dolor lumbar) para considerar la posibilidad de ITU alta. Esto en relación a los estudios encontrados que refieren que tanto la fiebre como el dolor lumbar son fuerte predictores de una ITU alta ya sea que se presente o no con síntomas de ITU baja.
3. El GEG-Local consideró que es necesario pedir urocultivo en los escenarios clínicos en los que puede existir una mayor probabilidad de ITU por bacterias resistentes a la terapia empírica o en el caso en que haya una mayor probabilidad de sepsis u otra complicación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**Recomendación:**

En mujeres adultas que presenten ≥ 2 síntomas de ITU baja (disuria, aumento de la frecuencia al urinaria, urgencia para orinar, dolor o quemazón suprapúbico y tenesmo vesical) y no presentan prurito o flujo vaginal, se considerará como una alta sospecha de ITU baja; pero si presentan prurito o flujo vaginal, realizar examen pélvico y valorar otros diagnósticos.

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia: muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

En mujeres adultas que presenten < 2 síntomas de ITU baja y sin presencia de prurito o flujo vaginal, realizar un test de nitrito en orina y si este es positivo, se considerará como una alta sospecha de ITU baja; pero si presentan prurito o flujo vaginal, realizar examen pélvico y valorar otros diagnósticos; si persiste la sospecha clínica se realizará un test de nitrito en orina y si este es positivo, se considerará como una alta sospecha de ITU baja.

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia: muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

- En mujeres adultas que tengan < 2 síntomas de ITU baja y test de nitrito negativo; se re-evaluará a la paciente luego de 48 horas si persisten los síntomas.
- Considerar la posibilidad de ITU alta en pacientes que presenten síntomas tales como: fiebre o dolor lumbar; ya sea que presenten o no los síntomas de ITU baja.
- En mujeres con alta sospecha ITU se sugiere realizar cultivos de orina en las siguientes condiciones:
 - Paciente con sospecha de ITU alta.
 - Pacientes cuyos síntomas se repiten o no se resuelven después de la finalización del tratamiento empírico.
 - Que tenga síntomas de ITU y que tengan el antecedente de al menos un episodio previo de ITU no complicada en el último año.
 - Que hayan recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses por cualquier causa.

b. Manejo

Pregunta 2: En las pacientes con ITU baja no complicada ¿cuál sería el mejor antibiótico para iniciar el tratamiento empírico?

Conceptos previos:

- Esta pregunta se basó en la pregunta de la GPC de Colombia: “¿Cuál es la estrategia de tratamiento de la ITU baja no complicada?”, la cual fue conservada por el GEG-Local.
- La ITU baja se define como aquella infección urinaria que solo afecta el tracto inferior de las vías urinarias, con síntomas como dolor al orinar, urgencia severa para orinar y dolor encima de la sínfisis(17).

Justificación de la pregunta:

- El manejo adecuado y temprano de la ITU baja no complicada permitirá que el cuadro no se complique y que se maneje de forma ambulatoria, además de favorecer el uso racional de antibióticos.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos. A continuación, se presentan las RS seleccionadas:

RS	Puntaje AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zalmanovici Trestioreanu	16	Febrero 2010	21 ECA	• Cura sintomática a corto plazo • Cura sintomática a largo plazo • Cura bacteriológica a corto plazo • Cura bacteriológica a largo plazo
Huttner (2015)	11	Diciembre 2014	27 (24 ECA y 3 no aleatorizados)	• Eficacia Clínica • Cura microbiológica • Eventos adversos

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2	Población adulta con ITU baja no complicada	Tratamiento (antibiótico)	- Eficacia Clínica - Cura microbiológica - Eventos adversos - Recurrencias

Resumen de la evidencia:

Esta pregunta se basó en la pregunta de la GPC de Colombia: “¿Cuál es la estrategia de tratamiento de la ITU baja no complicada?”, la cual fue conservada por el GEG-Local. Se realizó una búsqueda de evidencias hasta el 31 de enero del 2018, usando el buscador Pubmed y EMBASE, con la finalidad de recopilar artículos que comparen diferentes tratamientos para ITU baja no complicada, específicamente nitrofurantoína, fosfomicina y otros antibióticos.

Se encontró una revisión COCHRANE que evaluó (42) diferentes tratamientos antibióticos para el manejo de ITU no complicada (trimetoprima-sulfametoxazol, beta-lactámicos, fluoroquinolonas), donde no se encontró diferencias para la cura sintomática de la ITU no complicada, sugiriendo que la decisión del tratamiento debe hacerse basado en la susceptibilidad de los patógenos urinarios locales (42).

En el caso de la nitrofurantoína se encontró una revisión sistemática del 2015 (43), la cual mostró que el tratamiento con nitrofurantoína tenía una eficacia clínica similar (M-H RR: 0.99, 95%IC 0.96-1.02, $I^2=0\%$), una diferencia marginal en cura microbiológica (M-H RR: 0.93, 95%IC 0.89-0.97, $I^2=16\%$) y similar riesgo para eventos adversos (M-H RR: 1.05, 95%IC 0.91-1.22, $I^2=0\%$) en relación al comparador.

Para el caso de la fosfomicina, se encontraron 5 estudios los cuales comparan con diferentes agentes antibióticos como ciprofloxacino (44, 45), Norfloxacin (46), Cefalexina (47), Trimetoprim (48). No se pudo combinar los resultados por la heterogeneidad de poblaciones de estudio e intervenciones, pero en todos los estudios se encontró que tenía una eficacia clínica similar, con la ventaja de ser una sola dosis y que no hace resistencia cruzada con otros antibióticos, lo cual estaba en el mismo sentido que lo encontrado en la revisión COCHRANE (42) en relación a la fosfomicina. Se encontraron estudios que evaluaron Cefpodoxima (49) y Cefalexina (50), siendo estudios más pequeños y de menor calidad, los cuales mostraron eficacia en el manejo de ITU, los cuales también se encontraban de acuerdo con lo indicado en la revisión COCHRANE (42).

En relación a ciprofloxacino (y otras quinolonas) se encontró en la revisión COCHRANE (42) que tenía una eficiencia similar con otras familias de antibióticos, sin embargo el GEG-Local discutió evidencia que mostraba que había una alta resistencia en cepas aisladas por ITU adquirida en la comunidad: se encontró evidencia internacional (51, 52) y local (53-56) de prevalencias altas de resistencia a ciprofloxacino, por lo que el GEG-Local no consideró como opción debido al alto riesgo de resistencia a ciprofloxacino. En el caso trimetoprima-sulfametoxazol se encontró que había resistencia por encima del 60% a nivel local (56), además el GEG-Local tomó en cuenta que la GPC Colombia consideró no recomendar ni a favor ni en contra debido a que no había superioridad con otros esquemas y por la

frecuencia de resistencia, pero podría ser una opción en casos de: (a)Gastritis, (b) Alergia a penicilinas y derivados y (c) cepa sensible a TMP/SMX(17).

En relación a la probabilidad de infección por bacterias BLEE, no existe bibliografía en nuestro medio, los estudios realizados en nuestra población incluyen a todo tipo de paciente (niños, mujeres, hombres, ITU complicada o no complicada) por lo cual no es posible hacer una extrapolación a nuestra población objetivo(56-59). Por otro lado, los estudios han encontrado que existe una mayor probabilidad de tener una infección por bacterias BLEE en pacientes comunitarios que tengan ciertos factores de riesgo tales como: uso reciente de antibióticos en los últimos 3 meses, hospitalización previa en los últimos 3 meses, personal de salud, presencia de catéter urinario. Para los pacientes con ITU baja por bacteria BLEE se podría usar nitrofurantoína, el cual tiene respuesta clínica positiva alta. Similar respuesta tiene la fosfomicina; por tal motivo, en caso de intolerancia a nitrofurantoína y alto riesgo de ITU por bacteria BLEE se podría considerar su uso(60-64).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

Los detalles de los perfiles de evidencia de las comparaciones que a continuación se presentan se encuentran en el Anexo N° 4.

- En comparación con el tratamiento antibiótico comparador, el uso de Nitrofurantoína para ITU baja no complicada:
 - Similar eficacia clínica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Menor cura microbiológica (**calidad de la evidencia: muy baja.**)
 - Similar frecuencia de eventos adversos (**calidad de la evidencia: muy baja**)
- En comparación con trimetoprima-sulfametoxazol, el uso de ciprofloxacino para ITU baja no complicada:
 - Similar cura sintomática a corto plazo (**calidad de la evidencia: baja**)
 - Similar cura bacteriológica a corto plazo (**calidad de la evidencia: baja**)
 - Similar frecuencia de eventos adversos (**calidad de la evidencia: baja**)
- En comparación con trimetoprima-sulfametoxazol, el uso de beta-lactámicos para ITU baja no complicada:
 - Similar cura sintomática a corto plazo (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar cura bacteriológica a corto plazo (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar frecuencia de eventos adversos (**calidad de la evidencia: muy baja**)
- En comparación con beta-lactámicos, el uso de fluoroquinolonas para ITU baja no complicada:
 - Similar cura sintomática a corto plazo (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Mayor cura bacteriológica a corto plazo (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar frecuencia de eventos adversos (**calidad de la evidencia: muy baja**)
- En comparación con ciprofloxacino (500mg cada 12 horas por 5 días), el uso de fosfomicina para ITU baja no complicada:
 - Similar eficacia clínica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar cura bacteriológica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
- En comparación con ciprofloxacino (250mg cada 12 horas por 3 días), el uso de fosfomicina para para ITU baja no complicada:

- Similar cura clínica (*calidad de la evidencia: muy baja*)
- Similar erradicación bacteriológica (*calidad de la evidencia: muy baja*)
- En comparación con norfloxacino, el uso de fosfomicina para ITU baja no complicada:
 - Similar erradicación bacteriológica a corto plazo (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar erradicación bacteriológica a largo plazo (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar frecuencia de eventos adversos (*calidad de la evidencia: muy baja*)
- En comparación con cefalexina, el uso de fosfomicina para ITU baja no complicada:
 - Similar cura clínica a 5 días de seguimiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar cura clínica a 1 mes de seguimiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar cura microbiológica a 5 días de seguimiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar cura microbiológica a 5 días de seguimiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar cura microbiológica a 1 mes de seguimiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar frecuencia de eventos adversos (*calidad de la evidencia: muy baja*)
- En comparación con trimetoprima-sulfametoxazol, el uso de fosfomicina para ITU baja no complicada:
 - Similar cura clínica a 7-9 días de seguimiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes y familiares no tendrían preferencias marcadas para el tratamiento elegido, salvo consideraciones de única toma y que sea vía oral.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que en nuestro contexto los médicos podrían aceptar las recomendaciones propuestas, ya que no difieren en gran medida con aquellas que orientan su práctica habitual.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en todos los niveles de atención debido a que hay disponibilidad de las drogas en el Perú.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que la aplicación de las recomendaciones en todos los niveles de atención no debería implicar un gasto excesivo debido a su simplicidad.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Se encontró los beneficios de nitrofurantoína superan los efectos adversos, esto va **en favor** para el manejo de ITU no complicada.
- **Fuerza de la recomendación:** En el caso de la nitrofurantoína se encontró que la certeza de evidencia fue muy baja, pero los resultados son consistentes y su eficacia como fármaco empírico muy importante, y debido a que el antibiótico es de fácil uso y de muy bajo costo; se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG-Local consideró que en pacientes que sean alérgicos o no toleren la nitrofurantoína por los efectos adversos, se debería administrar otros antibióticos que tengan una adecuada eficacia empírica y concentración en vías urinarias, principalmente vejiga. Por tal motivo se consideró que se debería administrar sulfametoxazol + trimetoprima o cefalexina o amoxicilina por 5 días
2. El GEG-Local consideró que en pacientes con ITU baja que no toleren o sean alérgicos a nitrofurantoína y tengan además una alta probabilidad de ITU baja por bacteria BLEE (uso reciente de antibióticos en los últimos 3 meses, hospitalización previa en los últimos 3 meses, personal de salud, presencia de catéter urinario), considerar administrar fosfomicina 3 gramos por vía oral una sola dosis. Esto teniendo en cuenta a un pequeño subgrupo de pacientes que podrían tener alta probabilidad de bacterias BLEE y ser intolerantes o alérgicos a la nitrofurantoína.
3. El GEG-Local consideró que en caso la paciente con ITU baja no complicada tuviera persistencia de síntomas luego de 48 horas de iniciado el tratamiento, debería solicitarse un cultivo de orina para dirigir el tratamiento según el perfil de resistencia bacteriana.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**Recomendación:**

En pacientes con alta sospecha de ITU baja no complicada, se recomienda iniciar nitrofurantoína 100mg vía oral cada 6 horas por 5 - 7 días como tratamiento de primera línea.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

- En pacientes que sean alérgicos a nitrofurantoína o no la toleren por los efectos adversos, se debería administrar:
 - Sulfametoxazol + Trimetoprima 800/160mg vía oral cada 12 horas durante 5 días.
 - Cefalexina 500 mg vía oral cada 8 horas por 5 días.
 - Amoxicilina 500 mg vía oral cada 8 horas por 5 días.
- En pacientes con ITU baja que no toleren o sean alérgicos a nitrofurantoína y tengan además una alta probabilidad de ITU baja por bacteria BLEE (uso reciente de antibióticos en los últimos 3 meses, hospitalización previa en los últimos 3 meses, personal de salud, presencia de catéter urinario), considerar administrar fosfomicina 3 gramos por vía oral una sola dosis.
- Pacientes con ITU baja, en el cual los síntomas no se resuelvan luego de 48 horas, se debe solicitar urocultivo.

Pregunta 3: En las pacientes con ITU alta no complicada ¿cuál sería el mejor antibiótico para iniciar el tratamiento empírico?

Conceptos previos:

- Esta pregunta se basó en la pregunta de la GPC de Colombia: “¿Cuál es la estrategia de tratamiento de la ITU alta no complicada?”, la cual fue conservada por el GEG-Local.
- La ITU alta se define como la infección del parénquima renal, pelvis renal y cálices renales; clínicamente caracterizado por dolor lumbar, fiebre, náuseas y vómitos. (65).

Justificación de la pregunta:

- El manejo adecuado y temprano de la ITU alta no complicada permitirá que el cuadro no se complique y que se maneje de forma ambulatoria y no lleve a un caso de urosepsis.

Búsqueda de RS:

No se encontró RS que contestara la pregunta PICO.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3	Población adulta con ITU alta no complicada	Tratamiento (antibiótico)	• Cura Clínica • Cura microbiológica • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Esta pregunta se basó en la pregunta de la GPC de Colombia: “¿Cuál es la estrategia de tratamiento de la ITU alta no complicada?”, la cual fue conservada por el GEG-Local. Se realizó una búsqueda de evidencia hasta el 31 de enero del 2018, usando en una primera etapa el buscador Pubmed y EMBASE, con la finalidad de recopilar artículos que comparen diferentes tratamientos para ITU alta no complicada, encontrándose 10 estudios que respondían la pregunta.

De estos 10 estudios, 6 eran ECA(66-71), 4 estudios de cohorte(72-75) donde ninguno compara un mismo esquema, por lo que no se pudo realizar un meta-análisis. Estos ECA evaluaron diferentes esquemas que incluyeron fluoroquinolonas, beta-lactámicos, y trimetoprima-sulfametoxazol, encontrándose que no había diferencia para cura clínica, cura microbiológica y frecuencia de eventos adversos entre los esquemas, sin embargo, los estudios en su mayoría tenían tamaño de muestra pequeño y un alto riesgo de sesgo. Lo que si se observó en la evidencia y en la experiencia del GEG-Local es que la decisión terapéutica debería ser apoyada con evidencia local de resistencia de patógenos urinarios para hacer un uso racional de los antibióticos.

El GEG-Local, basado en su experiencia, pidió revisar en relación al uso de quinolonas, la evidencia local sobre los patrones de resistencia a quinolonas; y el GEG-Local observó que

debido a la alta resistencia encontrada localmente (53, 76-81) no se les debería incluir como opción terapéutica empírica a priori. Asimismo, se consideró dos escenarios para el manejo de ITU alta no complicada: pacientes ambulatorios (para recibir tratamiento vía oral) y pacientes hospitalizados (para recibir tratamiento endovenoso).

El GEG-Local consideró siempre tener en cuenta el ajuste de la dosis de los antibióticos cuya depuración sea por vía renal, dado que la acumulación de los mismos podría aumentar los efectos adversos. El ajuste de las dosis debe realizarse cuando la TFG se encuentre por debajo de 50 mg/kg/m², de acuerdo a lo indicado en el siguiente cuadro:

Antibiótico	Filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)		
	100 – 50 ml/min	50 – 10 ml/min	< 10ml/min
Cefalexina 500 mg	No ajustar la dosis	250 – 500mg c/12hrs	250 – 500mg c/24hrs
Cefuroxima 500mg	No ajustar la dosis	500mg - 750mg c/12hrs	500mg - 750mg c/24hrs
Sulfametoxazol + trimetoprim 800/160 mg	No ajustar la dosis	400/80mg c/12hrs	400/80mg c/24hrs
Ceftriaxona 2gr	No ajustar la dosis	No ajustar la dosis	No ajustar la dosis
Nitrofurantoína 100mg	No ajustar la dosis	No administrar	No administrar
Amoxicilina 500 mg	No ajustar la dosis	250 - 500 mg c/12hrs	250 – 500 mg c/24hrs
Fosfomicina 3gr	No ajustar la dosis	No ajustar dosis	No administrar
Amikacina 15 mg/Kg (max. 1.5gr)	No ajustar la dosis	7.5 – 10 mg c/24 hrs	7.5 mg c/48 - 72hrs

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

Los detalles de los perfiles de evidencia de las comparaciones que a continuación se presentan se encuentran en el Anexo N° 4.

- En comparación con trimetoprima-sulfametoxazol, el uso de ciprofloxacino para ITU alta no complicada:
 - Mayor cura clínica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar cura bacteriológica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar frecuencia eventos adversos (**calidad de la evidencia: muy baja**)
- En comparación con dosis única de ceftriaxona + cefixime, el uso de 1g diario de ceftriaxona para ITU alta no complicada:
 - Similar cura clínica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar erradicación bacteriológica (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar frecuencia eventos adversos (**calidad de la evidencia: muy baja**)
- En comparación con fluoroquinolonas por 10 días, el uso de 1g diario de fluoroquinolonas por 5 días para ITU alta no complicada:
 - Similar eficacia clínica 10 días después de tratamiento (**calidad de la evidencia: muy baja**)
 - Similar eficacia clínica 30 días después de tratamiento (**calidad de la evidencia: muy baja**)

- Similar eficacia microbiológica 30 días después de tratamiento (*calidad de la evidencia: muy baja*)
- En comparación con trimetoprima-sulfametoxazol, el uso de ampicilina para ITU alta no complicada:
 - Similar respuesta clínica (*calidad de la evidencia: muy baja*)
 - Similar frecuencia eventos adversos (*calidad de la evidencia: muy baja*)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados (cura clínica y bacteriológica, eventos adversos) para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por un tratamiento con mayor cura clínica y una mayor cura microbiológica.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que en nuestro contexto las recomendaciones son bastante similares a lo que los médicos están acostumbrados a indicar.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en todos los niveles de atención debido a que hay disponibilidad de las drogas en el Perú.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que la aplicación de las recomendaciones en todos los niveles de atención no debería implicar un gasto excesivo debido a su simplicidad.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Se encontró que el uso de beta-lactámicos tiene una adecuada eficacia clínica, cura microbiológica y pocos eventos adversos, por tal motivo se emite una recomendación **a favor** de su uso como tratamiento empírico en el manejo de ITU alta no complicada. Por otro lado, debido a la importancia del uso de mapa microbiológicos para determinar los patrones de resistencia locales, se emite una recomendación **a favor** del uso. Por último, debido a los reportes locales e internacionales de la creciente resistencia antimicrobiana a quinolonas, se emite una recomendación **en contra** de su uso como tratamiento empírico de ITU alta no complicada.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a la importancia de conocer el perfil de resistencia antibiótica local para la toma de decisiones, y sabiendo que este puede cambiar en el tiempo; se decidió otorgar **una fuerza fuerte** a esta recomendación. Debido a que el uso de betalactámicos como tratamiento empírico inicial sería aceptado por los médicos y pacientes, y factible de realizar; pero reconociendo que la certeza de evidencia para el uso de beta-lactámicos fue muy baja y teniendo en cuenta que los patrones de resistencia pueden cambiar en el tiempo; se decidió asignarle una **fuerza débil** a esta recomendación. Por otro lado, debido a la evidencia local e internacional sobre resistencia antibiótica a quinolonas es alta y continúa creciendo, se decidió asignarles una **fuerza fuerte** para no usar este tipo de antibiótico como tratamiento empírico.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**Recomendación:**

En pacientes con ITU alta no complicada se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico empírico en base al perfil de sensibilidad antimicrobiana local de la institución.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: muy baja (⊕⊕⊕⊕)

Recomendación:

En centros que no dispongan información del perfil de sensibilidad, las pacientes con sospecha de ITU alta no complicada y que tengan una adecuada tolerancia oral, se sugiere iniciar tratamiento antibiótico empírico ambulatorio con alguna de las siguientes opciones:

- Cefalexina 500 mg vía oral cada 6 horas por 7 días
- Cefuroxima 500mg vía oral cada 12 horas por 7 días
- Sulfametoxazol + Trimetoprima 800/160mg vía oral cada 12 horas durante 14 días
- Amikacina 15 mg/kg IM cada 24horas por 7 días (dosis máxima 1.5 gr por día)

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia: muy baja (⊕⊕⊕⊕)

Recomendación:

En centros que no dispongan información del perfil de sensibilidad, las pacientes con alta sospecha de ITU alta no complicada que tengan indicación de hospitalización, se sugiere iniciar tratamiento antibiótico empírico con alguna de las siguientes opciones:

- Cefazolina 1g IV cada 8 horas
- Ceftriaxona 2g IV cada 24 horas
- Amikacina 15 mg/kg IM cada 24horas por 7 días (dosis máxima 1.5 gr por día)

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia: muy baja (⊕⊕⊕⊕)

Recomendación:

En pacientes con ITU alta no complicada se recomienda no administrar fluoroquinolonas como tratamiento empírico ambulatorio, sólo usarlas cuando el germen causante sea sensible a este antibiótico.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de evidencia: muy baja (⊕⊕⊕⊕)

Puntos de buena práctica clínica:

- En pacientes con ITU alta no complicada, el tratamiento empírico deberá ser evaluado luego de 72 horas y/o con el resultado del urocultivo, con el objetivo de mantener o cambiar el tratamiento antibiótico según el resultado de sensibilidad del agente microbiano
- En pacientes con TFG < 50ml/kg/m², la dosis de los antibióticos deberá ajustarse según sea el caso.

Pregunta 4: En las pacientes con ITU alta no complicada, ¿cuáles serían los criterios para la hospitalización?

Conceptos previos:

- La ITU alta no complicada puede manejarse de forma ambulatoria, en función de la gravedad del cuadro, donde se debe tener en cuenta los aspectos clínicos, pero también otros aspectos como los sociales y demográficos (si hay alguien que pueda ayudar al paciente durante su recuperación de forma ambulatoria)

Justificación de la pregunta:

- El poder definir que un paciente sea hospitalizado o no, evita su exposición a infecciones intrahospitalarias al impedir el contacto con gérmenes propios de dichos ambientes. Además, el paciente presenta una recuperación más rápida a costos menores tanto para el paciente como para el sistema de salud.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos. Se realizó una búsqueda de evidencia hasta el 31 de enero del 2018, usando en una primera etapa el buscador Pubmed y EMBASE, con la finalidad de recopilar artículos que evalúen las indicaciones para tratamiento ambulatorio u hospitalario en pacientes con ITU alta, no encontrándose evidencia suficiente y de calidad.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4	Población adulta con ITU alta no complicada	Indicaciones para hospitalización	Hospitalización

Resumen de la evidencia:

Al no encontrar estudios primarios que permitan contestar la pregunta, el siguiente paso fue revisar que indicaciones fueron brindadas por las diferentes GPCs evaluadas para ser discutidas con el GEG-Local, encontrándose recomendaciones en la GPC de México y la GPC de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)(15, 19). Ambas GPCs no fueron incluidas para adaptarlas porque eran antiguas(15) o la metodología no era la requerida(19), sin embargo, se revisaron las referencias usadas para la discusión con el GEG-Local.

En la GPC de Diagnóstico y tratamiento de la ITU alta no complicada en el adulto de México(15) se indica como opinión de expertos que las indicaciones para la hospitalización de un paciente con ITU alta son: cuando no pueda descartarse complicaciones a la ITU alta mediante los procedimientos diagnósticos disponibles, si no hay mejoría luego de 72 hora de iniciado el tratamiento antibiótico, cuando el paciente presenta signos y síntomas de sepsis, y cuando no tolera vía oral. La GPC de la SEIMC(19) encuentran referencias que indican cuando un paciente con ITU alta debe ser manejado ambulatoriamente (evidencia indirecta para indicaciones de hospitalización): 3 ensayos aleatorizados(66, 70, 82)

muestran evidencia que se puede indicar manejo ambulatorio de ITU alta a las mujeres menores de 60 años con ITU alta que toleran vía oral, no presentan signos de sepsis, no tienen antecedentes de anormalidades funcionales o anatómicas del tracto urinario o comorbilidades significativas y que puedan ser seguidas por su médico tratante. Asimismo, hacen referencia a un estudio observacional descriptivo realizado en España donde evalúan el manejo de ITU alta en una “hospitalización en casa” durante un periodo de 10 años (n=369; 280 mujeres y 89 hombres), encontrándose que 16 pacientes (4%) tuvieron que ser finalmente hospitalizados por presentar hipotensión arterial, vómitos, dolor, seguir con fiebre, presentar signos de obstrucción en la ecografía o por decisión del paciente (n=4)(83).

La evidencia encontrada no responde la pregunta (los 3 ensayos aleatorizados eran para evaluar eficacia de diferentes tratamientos antibióticos, el estudio observacional era descriptivo de la experiencia de la unidad de manejo en casa de un hospital), pero se encontró en común es que debe asegurarse la vía oral y no presentar ningún signo o síntoma de complicación para poder ser manejado ambulatoriamente.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

- El GEG-Local consideró que lo más importante para decidir la hospitalización de un paciente es evaluar si existe riesgo moderado o alto de muerte o complicaciones que no permita su tratamiento ambulatorio. Se consideró que la incapacidad para tolerar la vía oral, sospecha de sepsis (pacientes con sospecha de infección y puntaje qSOFA ≥ 2 ó SIRS ≥ 2)(84) y si no hay mejora clínica luego de 72 horas de iniciado el manejo antibiótico eran criterios importantes para hospitalización. Dicha evaluación se hace desde el inicio del manejo del paciente y debe ser constante, debido a que, en algunos casos, el personal de salud debe anticipar la posibilidad de realizar una transferencia a un centro de salud de mayor complejidad que tenga hospitalización.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buenas prácticas clínicas:

Las pacientes con ITU alta no complicada serán hospitalizadas si presentan alguna de las siguientes condiciones clínicas:

- a) Si no hay mejoría clínica luego de 72 horas después del inicio del antibiótico empírico.
- b) Cuando la paciente presente sospecha de sepsis (sospecha de infección más un score de qSOFA ≥ 2 ó SIRS ≥ 2).
- c) Cuando exista intolerancia oral.

Pregunta 5: En pacientes con ITU no complicada, ¿cuáles serían las medidas más eficaces para prevenir la recurrencia de otro episodio de ITU?

Conceptos previos:

- La recurrencia de la ITU se define si se tiene 2 o más episodios en 6 meses; o 3 o más episodios en un año(17, 20)

Justificación de la pregunta:

- La prevención de la recurrencia de ITU evita la aparición de cepas resistentes, complicaciones relacionadas a la ITU y el uso indiscriminado de los antibióticos. Por otro lado, evita la ausencia laboral, además de los costos que conlleva tener episodios recurrentes de ITU.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de artículos científicos (Anexo N° 2), como se detalla en la sección de métodos. Se realizó una búsqueda de evidencia hasta el 31 de enero del 2018, usando en una primera etapa el buscador Pubmed y EMBASE, con la finalidad de recopilar artículos que evalúen diferentes estrategias para la prevención de la recurrencia de episodios de ITU no complicada y las compare, no encontrándose evidencia suficiente actualizada y de calidad.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
5	Población adulta con ITU no complicada	Intervención para prevención de ITU vs Cuidado habitual	• Recurrencia

Resumen de la evidencia:

En relación a medidas preventivas que no involucren el uso de antibiótico, no se encontraron estudios que comparen la eficacia en la prevención de ITU no complicada, por lo que se revisaron GPCs que recomiendan medidas preventivas (13, 16, 17, 20) y se discutió la opinión de expertos del GEG-Local, encontrándose que no tomar suficiente agua, higiene íntima excesiva, exceso de calor en zona genital y contener las ganas de orinar eran factores predisponentes a ITU(85), por lo que se debería educar al paciente para que evite dichos factores.

No se consideró la profilaxis antibiótica como medida de precaución debido al riesgo de resistencia antibiótica. Se encontró evidencia en una revisión sistemática en el año 2004(86), donde se encuentra que la profilaxis antibiótica por 6 a 12 meses podría ser mejor que el placebo, aunque dos de 19 estudios (n=1120 mujeres) no encontraron diferencia. Así mismo, hubo más eventos adversos en el grupo de profilaxis antibiótica.

En relación con la profilaxis post-coital esta revisión sistemática encontró un estudio que evaluó profilaxis con ciprofloxacino en diferentes dosis (continua vs dosis post-coital) no

mostrando diferencia (RR:0.93; 95%IC 0.13-6.40), y otro estudio que uso trimetoprima-sulfametoxazol como profilaxis post-coital (y que no fue incluido en la revisión sistemática)(87) encontró una reducción de episodios de recurrencia, pero en dicho estudio el tamaño de muestra fue pequeño (n=27). Todos los estudios primarios usan diferentes regímenes antibióticos y dosis, no habiendo un estándar terapéutico; además varios de estos estudios tienen más de 20 años de antigüedad y no consideran la tasa de cepas resistentes en la ITU que ocurre en la comunidad. Tampoco se toma en cuenta que esta terapia profiláctica debe darse solo en pacientes con ITU recurrente, bajo este criterio, los sujetos dejan de ser pacientes con ITU no complicada.

Asimismo, el incremento de cepas resistentes en infecciones adquiridas en la comunidad es un factor importante a tratar en la evaluación del uso racional de medicamentos. Un estudio publicado el 2015, encontró que en las ITUs de la comunidad evaluadas en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Cayetano Heredia el 40% de las cepas aisladas son *E. coli* productoras de beta-lactamasas(55). Otro estudio de ITU adquirida en la comunidad, realizado en pacientes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins muestra una resistencia del alrededor del 70% a ciprofloxacino para *E. coli*, así como *E. coli* productoras de beta-lactamasas y resistente a ciprofloxacino con alrededor del 53%(53). En el Hospital Casimiro Ulloa se encontró también resistencias por encima del 40% a ciprofloxacino, norfloxacino, ampicilina y Trimetoprim-Sulfometoxazol (88), y en el Hospital Arzobispo Loayza se encontró una resistencia para *E. coli* de 25% para ceftriaxona y más del 60% para ciprofloxacina y gentamicina(78). Estos estudios, a pesar de no brindar evidencia de buena calidad para evaluar prevalencia en instituciones peruanas de una forma certera y con poco nivel de sesgo, indican un aumento de resistencia a antibióticos que usualmente se usaban para profilaxis antibiótica.

Otra de las intervenciones profilácticas revisadas fue el consumo de arándanos ("*cranberries*" en inglés). Una revisión sistemática publicada el 2017 con 7 ensayos aleatorizados (n=1498) encontró que el uso de arándanos podría ser beneficioso para prevenir ITU en mujeres sanas (RR: 0.74; 95% IC: 0.55-0.98; $I^2 = 54\%$)(89), sin embargo, la mayoría de estudios (n=5) tienen tamaño de muestra pequeño y tienen alto riesgo de sesgo. Adicionalmente, la forma de presentación de los arándanos no era estándar (jugo, concentrado, tabletas, capsulas de harina) así como la dosis (500ml, 480ml, 240ml, 120ml) por lo que los estudios son heterogéneos y difícil de comparar.

Una revisión publicada en Cochrane el 2015 sobre el uso de probióticos como profilaxis en niños y adultos (9 estudios, n=735) no muestra diferencia en la prevención de ITU comparado con placebo, tampoco cuando se compara con profilaxis antibiótica(90). Esta revisión concluye que la calidad de evidencia no es buena, además de no encontrar evidencia suficiente sobre eventos adversos en el uso de probióticos.

En relación a vacunas, una revisión sistemática(91) incluye 4 estudios, que poseen un alto riesgo de sesgo y no son comparados con profilaxis antibiótica; ninguno de los estudios incluidos informa adecuadamente sobre los métodos de aleatorización; solo un estudio realiza análisis de intención a tratar. A pesar de encontrar una menor bacteriuria a 3 meses y a 6 meses, además de una menor frecuencia de disuria a 6 meses y episodio de ITU a 6 meses, el hecho que la calidad de los estudios primarios sea muy baja, hace que los mismos autores pongan en duda los resultados de este meta-análisis.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

- El GEG-Local consideró que medidas preventivas más importantes para evitar una recurrencia se relacionan una adecuada higiene y evitar factores de riesgo para recurrencia de ITU (contenerse las ganas de orinar).
- El GEG-Local consideró también que si se presenta una recurrencia de ITU; el médico se debe valer de una anamnesis profunda y de exámenes auxiliares para identificar el motivo de tal recurrencia y descartar alguna complicación, a fin de conseguir una cura definitiva y evitar otra recurrencia de ITU.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En todos las pacientes que sean tratados por ITU no complicada, se deben explicar los factores de riesgo de recurrencia a fin de evitarla. Estos factores son: no tomar suficiente agua, higiene íntima excesiva y contenerse las ganas de orinar.
2. Si se presenta recurrencia de ITU, se debe hacer una anamnesis a profundidad y exámenes auxiliares pertinentes, con el objetivo de identificar la causa y evitar otra recurrencia.

Pregunta 6: En pacientes que han sido tratadas por una ITU no complicada, ¿cuáles serían las medidas de seguimiento clínico?

Conceptos previos:

- El seguimiento del paciente tiene como objetivo confirmar la evolución clínica favorable y reconocer de manera precoz las complicaciones que se pudieran presentar.

Justificación de la pregunta:

- El manejo no solo incluye el tratamiento, sino la evaluación y seguimiento ambulatorio para evitar complicaciones del cuadro.
- Dada la posibilidad de la existencia de cepas resistentes y/o muy virulentas causantes de ITU adquirida en la comunidad, complicaciones asociadas a la infección, y debido a que el tratamiento antibiótico inicial es empírico; se hace necesario un seguimiento cercano del paciente, para poder identificar de manera precoz alguna complicación de la ITU o sospechar de infección por una cepa resistente; de tal manera que el seguimiento del paciente nos permitirá manejar de manera oportuna la complicación y/o aislar al germen resistente responsable de la ITU.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
6	Población adulta con ITU no complicada	Intervención para seguimiento	• Recurrencia

Resumen de la evidencia:

El estudio seleccionado fue un consenso. No evalúa exactamente la población de esta GPC (incluye solo el manejo de ITU recurrentes no complicadas), brinda indicaciones tales como: (i) la no indicación de cultivo de orina luego de tratamiento en pacientes asintomáticos; (ii) reevaluación de las pacientes con síntomas que no mejoran en 3 días o reaparecen en 2 semanas; (iii) evaluación de la sensibilidad del microorganismo al tratamiento antibiótico, si los síntomas ocurren nuevamente y no hay anormalidades urológicas y ; (iv) reevaluación de la paciente si persiste la recurrencia con el mismo patógeno, ante la probabilidad de que no sea una ITU no complicada(16). Estas indicaciones fueron basadas en opinión de expertos, quienes también indicaron la falta de evidencia en estrategias de seguimiento, incluso en pacientes con ITU recurrente.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

- El GEG-Local consideró necesario indicar que no se debe realizar cultivo de orina a los pacientes asintomáticos luego de terminar el tratamiento antibiótico, ya que dicho resultado no aporta al diagnóstico, ni al seguimiento, ni al tratamiento de los pacientes con ITU no complicada; por el contrario, puede llevar a sobretratamiento debido a una potencial mala interpretación de una bacteriuria asintomática, y propiciar un mal uso de antibióticos.
- El GEG-Local consideró también que, en caso que el paciente con ITU no complicada no mejore en sus síntomas luego de 3 días de iniciado el tratamiento empírico o que haya una recurrencia de los síntomas dentro de 2 semanas de resuelto el cuadro clínico, se debe realizar una reevaluación diagnóstica a profundidad para considerar la posibilidad de germen resistente, ITU complicada u otros potenciales diagnósticos.
- El GEG-Local indicó que, debido al mayor riesgo de complicaciones que pueden presentar las pacientes con ITU alta y hospitalizadas, realizar un seguimiento luego del alta hospitalaria sería adecuado, además este seguimiento debería de realizarse luego de 48-72 horas posterior al alta hospitalaria.
- Finalmente, el GEG-Local considera de suma importancia el apoyo al uso racional de antibióticos y la existencia de información actualizada de la distribución de patógenos y sus patrones de resistencia, todo esto a través de la realización y difusión de los mapas microbiológicos locales de la institución. Esta información es vital para poder tomar las decisiones sugeridas en los puntos anteriores.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En pacientes que han terminado el tratamiento antibiótico y se encuentran asintomáticos, no solicitar examen o cultivo de orina.
2. En pacientes con ITU no complicada cuyos síntomas no mejoren en 3 días, o en aquellas pacientes que resuelven sus síntomas, pero que reaparecen en 2 semanas; se deben realizar cultivos de orina con pruebas de sensibilidad antimicrobiana y exámenes auxiliares adicionales según criterio clínico.
3. Las pacientes con ITU alta que fueron hospitalizadas, deben ser reevaluadas luego de 48 a 72 horas posterior al alta hospitalaria.
4. Los mapas microbiológicos de cada IPRESS deberán ser difundidos de forma periódica y actualizada, por el servicio de Microbiología o quien cumpla su función en el establecimiento, y deben ser discutidos con el personal encargado del uso racional de antibióticos.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Plan de implementación de la Guía de Práctica Clínica

El GEG-Local consideró que el tener un antibiograma local permitiría una optimización de la terapia antibiótica en pacientes con ITU, propiciando un uso racional de los mismos y teniendo como consecuencia un mejor manejo del paciente, disminuyendo la morbilidad y conduciendo a la reducción de costos por las complicaciones que lleva un manejo antibiótico inadecuado. Es debido a este contexto que se sugiere que el uso racional de antibióticos se realice en el marco de los programas de gerenciamiento de antibióticos a nivel institucional.

Asimismo, debido a que la microbiología de la ITU en los últimos años ha evolucionado rápidamente, y como se ve en la evidencia, en el Perú se está reportando una alta frecuencia de producción de cepas BLEEs productoras(53-56, 92-94), es necesario actualizar los mapas microbiológicos en cada institución (las referencias locales llegan a tener más de 5 años de antigüedad). Es importante recordar que el comportamiento de cepas productoras de BLEE está altamente asociado a corresponsencia(95).

VIII. Referencias

1. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35(1):1-12, v.
2. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *The Medical clinics of North America*. 1991;75(2):495-513.
3. Gonzales Camarena DE, Solórzano J, Fortunato J, Egoávil T, Zoraida E, Samalvides Cuba F. Sensibilidad antibiótica de bacterias causantes de infecciones del tracto urinario en un hospital general: Enero-junio del año 2008. *Revista Medica Herediana*. 2009;20(1):11-5.
4. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Current opinion in urology*. 2009;19(4):368-74.
5. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infection & chemotherapy*. 2018;50(1):67-100.
6. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(4):745-58.
7. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-month : DM*. 2003;49(2):53-70.
8. Updated risk assessment on the spread of New Delhi metallo- β - lactamase and its variants within Europe. ECDC Web site. 2011.
9. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments. *European Urology*. 2007;51(4):1100-12.
10. Zweigner J, Meyer E, Gastmeier P, Schwab F. Rate of antibiotic prescriptions in German outpatient care - are the guidelines followed or are they still exceeded? *GMS hygiene and infection control*. 2018;13:Doc04.
11. Lindback H, Lindback J, Melhus A. Inadequate adherence to Swedish guidelines for uncomplicated lower urinary tract infections among adults in general practice. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2017;125(9):816-21.
12. Zatorski C, Zocchi M, Cosgrove SE, Rand C, Brooks G, May L. A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):638.
13. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(5):e103-e20.
14. SIGN. SIGN 88 • Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2012.
15. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada en el adulto Mexico2014 [Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-185-10/ER.pdf>.
16. Prieto L, Esteban M, Salinas J, Adot JM, Arlandis S, Peri L, et al. Consensus document of the Spanish Urological Association on the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2015;39(6):339-48.

17. Cortés JA, Perdomo D, Morales RA, Álvarez CA, Cuervo SI, Leal AL, et al. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2015;63(4):565.
18. Choe HS, Lee SJ, Yang SS, Hamasuna R, Yamamoto S, Cho YH, et al. Summary of the UAA-AAUS guidelines for urinary tract infections. *International Journal of Urology*. 2017.
19. de Cueto M, Aliaga L, Alos JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(5):314-20.
20. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urologia internationalis*. 2018;100(3):271-8.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
22. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
23. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
24. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
25. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
26. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
27. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(21):361-7.
28. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama*. 2002;287(20):2701-10.
29. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC family practice*. 2010;11:78.
30. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2013;20(7):631-45.
31. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(19):iii-iv, ix-xi, 1-73.

32. Bosmans JE, Coupe VMH, Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Cost-effectiveness of different strategies for diagnosis of uncomplicated urinary tract infections in women presenting in primary care. *PloS one*. 2017;12(11):e0188818.
33. Hulleger S, Wootton M, Verheij TJM, Thomas-Jones E, Bates J, Hood K, et al. Clinicians' interpretations of point of care urine culture versus laboratory culture results: analysis from the four-country POETIC trial of diagnosis of uncomplicated urinary tract infection in primary care. *Family practice*. 2017;34(4):392-9.
34. Lopez Vargas JA, Cuartas Trujillo MC, Molina Upegui OL, Restrepo Ceballos AC, Maya Carmona CY, Jaramillo Velásquez S, et al. Utilidad del citoquímico y la coloración de Gram en muestras de orina en el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados. *Iatreia*. 2005;18(4):377-84.
35. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *The New England journal of medicine*. 1982;307(8):463-8.
36. Borderon E, Tescher M, Du Rouchet E, Lemaire B, Desroche A, Megier P. [Urinary tract infection in gynecology-obstetrics: resistance to beta-lactam antibiotics and previous antibiotic therapy]. *Pathologie-biologie*. 1990;38(5 (Pt 2)):538-42.
37. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2018;26(5):678-84.
38. Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppala H. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(11):3646-50.
39. Neuman MI, Kelley M, Harper MB, File TM, Jr., Camargo CA, Jr. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia. *The Journal of emergency medicine*. 2007;32(4):349-57.
40. Matzneller P, Krasniqi S, Kinzig M, Sorgel F, Huttner S, Lackner E, et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(4):1736-42.
41. Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, Green K, Baqi M, Gold WL, et al. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(7):944-52.
42. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yappe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd007182.
43. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(9):2456-64.
44. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomicin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2010;16(6):424-30.
45. Palou J, Angulo JC, Ramon de Fata F, Garcia-Tello A, Gonzalez-Enguita C, Boada A, et al. [Randomized comparative study for the assessment of a new therapeutic schedule of fosfomicin trometamol in postmenopausal women with uncomplicated lower urinary tract infection]. *Actas urológicas españolas*. 2013;37(3):147-55.
46. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with

- uncomplicated lower urinary tract infections. *Urologia internationalis*. 1991;46(4):344-8.
47. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(11):2612-4.
48. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International journal of antimicrobial agents*. 1998;10(1):39-47.
49. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(6):583-9.
50. Munday AP. Comparison of pivmecillinam and cephalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;13(3):183-7.
51. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection*. 2011;39(4):333-40.
52. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC infectious diseases*. 2015;15:545.
53. Montañez-Valverde RA, Montenegro-Idrogo JJ, Arenas-Significación FR, Vásquez-Alva R, editors. Infección urinaria alta comunitaria por *E. coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*; 2015: UNMSM. Facultad de Medicina.
54. Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Revista Medica Herediana*. 2016;27(1):22-9.
55. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Malaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;55:16-9.
56. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017;34(4):660-5.
57. Astete La Madrid S, Flores Fukuda F, Buckley De Meritens A, Villarreal Menchola J. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Antibiotic sensitivity of bacteria causing urinary tract infections in outpatients in the National Hospital Arzobispo Loayza 2004.
58. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalence and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016;34(9):559-65.
59. Calle Núñez A, Colqui Campos KA, Rivera Estrella DA, Cieza Zevallos JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Medica Herediana*. 2017;28:142-9.
60. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010;65(9):1862-77.
61. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains. Journal of clinical microbiology. 2012;50(2):312-7.
62. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(3):310-8.
63. Mohd Sazlly Lim S, Wong PL, Sulaiman H, Atiya N, Hisham Shunmugam R, Liew SM. Clinical prediction models for ESBL-Enterobacteriaceae colonization or infection: a systematic review. The Journal of hospital infection. 2019;102(1):8-16.
64. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR, Ruiz M, Pena C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(1):40-8.
65. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. The New England journal of medicine. 2018;378(1):48-59.
66. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. Jama. 2000;283(12):1583-90.
67. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. Emergency medicine journal : EMJ. 2002;19(1):19-22.
68. Mouton Y, Ajana F, Chidiac C, Capron MH, Home P, Masquelier AM. A multicenter study of lomefloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis. The American journal of medicine. 1992;92(4a):87s-90s.
69. Dinh A, Davido B, Etienne M, Bouchand F, Raynaud-Lambinet A, Aslangul-Castier E, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2017;36(8):1443-8.
70. Bach D, van den Berg-Segers A, Hubner A, van Breukelen G, Cesana M, Pletan Y. Rufloxacin once daily versus ciprofloxacin twice daily in the treatment of patients with acute uncomplicated pyelonephritis. The Journal of urology. 1995;154(1):19-24.
71. Johnson JR, Lyons MF, 2nd, Pearce W, Gorman P, Roberts PL, White N, et al. Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. The Journal of infectious diseases. 1991;163(2):325-30.
72. Chang UI, Kim HW, Wie SH. Comparison of Second- and Third-Generation Cephalosporin as Initial Therapy for Women with Community-Onset Uncomplicated Acute Pyelonephritis. Yonsei medical journal. 2015;56(5):1266-73.
73. Takahashi S, Hirose T, Satoh T, Kato R, Hisasue SI, Takagi S, et al. Efficacy of a 14-day course of oral ciprofloxacin therapy for acute uncomplicated pyelonephritis. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2001;7(4):255-7.
74. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant

- Escherichia coli: 10-year experience. Microbial drug resistance (Larchmont, NY). 2013;19(4):316-22.
75. Jeon JH, Kim K, Han WD, Song SH, Park KU, Rhee JE, et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by Escherichia coli in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(6):3043-6.
76. Bryan J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes que acuden por consultorio externo del Hospital III Essalud Juliaca mayo–julio 2012. 2013.
77. Leon Rodriguez LJ. Multirresistencia antimicrobiana de cepas Escherichia Coli productoras de Betalactamasas de espectro extendido (Blee) aislados en Urocultivo del hospital regional “Manuel Nuñez Butrón” Puno–2012. 2014.
78. La Madrid SA, Fukuda FF, De Meritens AB, Menchola JV. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Soc Per Med Inter. 2004;17:5-8.
79. Chacaltana Huarcaya J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Daniel A. Carrión. 2002.
80. Horna Quintana G, Silva Díaz M, Vicente Taboada W, Tamariz Ortiz J. Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Revista Medica Herediana. 2005;16(1):39-45.
81. Quenta R, Cruz I. Etiología y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes mayores de 60 años. 2008.
82. Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. Ann Intern Med. 1987;106(3):341-5.
83. Regalado J, Mendoza H, Aizpuru F, Altuna E, Gomez M, Cia JM. Acute pyelonephritis treated under "home hospitalization." Ten years' experience. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2006;24(10):629-33.
84. Guía de Práctica Clínica para el Reconocimiento y Manejo Inicial de Sepsis en Adultos. In: Investigación. IdEndTaeSe, editor. Lima: EsSalud; 2018.
85. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. International journal of antimicrobial agents. 2001;17(4):259-68.
86. Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(3):Cd001209.
87. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Jama. 1990;264(6):703-6.
88. Taype Rondán ÁR. Resistencia antibiótica de gérmenes causantes de infección del tracto urinario en pacientes que acuden al servicio de emergencia del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, 2012. 2013.
89. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr. 2017;147(12):2282-8.
90. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(12):CD008772.
91. Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. Actas urológicas españolas. 2016;40(4):203-8.

92. Revoredo Rego F, Huaman Egoavil E, Zegarra Cavan S, Auris Mora H, Valderrama Barrientos RJRdGdP. Perfil microbiológico de las infecciones intra abdominales en el Servicio de Cirugía de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Peru. *Rev gastroenterol Perú*. 2016;36(2):115-22.
93. Lifonzo-Mucha SJ, E Tamariz-Zamudio P, Champi-Merino RG. Sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018;35:68-71.
94. Palma N, Pons MJ, Gomes C, Mateu J, Riveros M, Garcia W, et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2017;11:28-33.
95. Martínez-Martínez L. Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2007;25(Supl. 2):38-47.