

11 | Infección urinaria

M. Torres, A. Mattera

Generalidades

Se considera infección urinaria a la presencia de bacterias en sectores normalmente estériles del aparato urinario, con la consiguiente respuesta inflamatoria. Las infecciones urinarias (IU) constituyen una patología muy frecuente, de elevada morbilidad, en muchos pacientes son recurrentes o pueden determinar complicaciones graves como sepsis o secuelas importantes, como daño renal.

Desde el punto de vista anatómico, cabe recordar la división del tracto urinario en dos sectores, alto (riñones, pelvis renales y uréteres) y bajo (vejiga y uretra).

Definiciones

- *Bacteriuria*: presencia de bacterias en la orina.
- *Bacteriuria sintomática o asintomática*: según se acompañe o no de síntomas vinculados al aparato urinario.
- *Bacteriuria significativa*: número de bacterias por mililitro de orina que se corresponde estadísticamente con una infección urinaria.

En los años 50, Kass definió el recuento de 100.000 o más colonias por ml de orina (10^5 ufc/ml) como criterio de bacteriuria significativa, o sea indicadora de IU verdadera. Este criterio fue establecido comparando el número de bacterias por ml de orina en muestras obtenidas por punción suprapúbica (PSP) y chorro medio en mujeres con pielonefritis sintomática. Con el correr del tiempo, otros autores han propuesto niveles menores para el diagnóstico de bacteriuria significativa, en ciertas poblaciones de pacientes sintomáticos, por ejemplo 10^3 ufc/ml y 10^2 ufc/ml. Bajos recuentos bacterianos podrían deberse también a IU por cocos grampositivos, diuresis forzada, antimicrobianos suministrados previamente, contaminación de la muestra, o muestras tomadas muy al inicio de la enfermedad. Es importante recordar que también se observan recuentos bajos en IU adquiridas por vía hematógena.

Epidemiología

La prevalencia de IU varía con el sexo y la edad. En recién nacidos y lactantes son más comunes en varones y suelen asociarse a anomalías congénitas. Ya en edad escolar predominan en mujeres, lo cual se mantiene durante la edad adulta. Algunas condiciones como el embarazo

y la diabetes, se asocian a una mayor incidencia. En la vejez, las tasas de IU son mayores en mujeres pero se observa un aumento de los casos en hombres, asociado a enfermedades tales como pobre vaciamiento vesical debido a prolapso uterino o uropatía obstructiva por enfermedad prostática.

Flora del tracto urinario

Como se mencionó en el correspondiente capítulo, el tracto urinario es estéril, salvo el sector distal de la uretra, que se encuentra colonizado por bacterias procedentes de piel y perineo adyacentes (*Corynebacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *S. epidermidis*, enterobacterias, etc.).

Agentes etiológicos

En la gran mayoría de los casos, se trata de infecciones monomicrobianas y predominan los bacilos gramnegativos. Los agentes pueden variar según la edad, sexo y patología subyacente. El agente más frecuente es *Escherichia coli*. En las infecciones de pacientes ambulatorios predomina *E. coli*, seguido de *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y otros bacilos gramnegativos y cocos grampositivos, como *S. saprophyticus*, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus agalactiae*. *Proteus* spp. suele asociarse a anomalías de la vía urinaria, especialmente litiasis.

Más raramente *Haemophilus influenzae* se aísla de infecciones comunitarias.

En infecciones hospitalarias, pacientes con enfermedad urológica subyacente o portadores de sondas, la frecuencia relativa de *E. coli* disminuye y se aíslan *Pseudomonas* spp., otros bacilos gramnegativos no fermentadores, enterobacterias como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. y levaduras. Suele tratarse además de cepas más resistentes a los antibióticos. Infecciones por *S. aureus* o *Salmonella* spp. indican generalmente infección renal metastásica en el curso de una bacteriemia. Cabe recordar que *Mycobacterium tuberculosis* también puede producir infección renal por vía hematológica.

Las IU polimicrobianas son excepcionales y se observan en sondados o pacientes con fístulas que comunican la vía urinaria con intestino o vagina. Adenovirus tipo 11 causa cistitis hemorrágica epidémica, especialmente en niños varones. *Chlamydia trachomatis* produce uretritis que será tratada en otro capítulo. El papel de otros agentes (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) ha sido postulado, pero no del todo aclarado.

Patogenia

En la gran mayoría de los casos, la IU es causada por microorganismos del tubo digestivo del propio paciente, que alcanzan el tracto urinario por la vía ascendente. Más raramente lo hacen por vía hematológica, en el curso de una bacteriemia a partir de un foco a distancia. Una vez en la vía urinaria deben ser capaces de adherirse y multiplicarse. Como en otros casos, que se desarrolle o no IU depende de los mecanismos de defensa del huésped y los atributos patogénicos del germen. Los mecanismos de defensa del tracto urinario son los que se enumeran a continuación.

1. El libre flujo de orina, el vaciamiento vesical periódico, determina un lavado por arrastre que impide que gérmenes con escasa afinidad por el urotelio lo colonicen. El flujo urinario comprometido de forma mecánica o funcional es la condición predisponente más común en pacientes con infección urinaria. Esta obstrucción puede deberse a cálculos, hipertrofia prostática, etc.

2. Normalmente, la válvula vesicoureteral previene el reflujo de orina de la vejiga hacia sectores más altos. Alteraciones funcionales o anatómicas de esta determinan un mayor riesgo, que se observa especialmente en la infancia.
3. La proteína de Tamm Horsfall, presente en la orina, contiene numerosos residuos de manosa que inhiben competitivamente la adherencia mediada por los pili manosasensibles.
4. La mucosa intacta es también una efectiva barrera frente a la colonización. Algunas bacterias como *S. saprophyticus* requieren la presencia de fibras de colágeno que se exponen en la superficie luego de microtraumatismos (durante las relaciones sexuales), lo que explicaría la presencia de este agente en IU en mujeres en edad genital activa.
5. Ciertas características de la orina normal como la elevada osmolaridad, el contenido de urea y el pH ácido, inhiben el crecimiento bacteriano.
6. El pH ácido de la vagina, determinado por la flora normal en la mujer y la actividad antimicrobiana de las secreciones prostáticas en el hombre contribuyen también a dificultar la colonización perineal por potenciales patógenos.

Además de los pacientes con obstrucción al flujo de orina, se encuentran predispuestos:

- a) Los diabéticos con descontrol metabólico, la glucosuria favorece el desarrollo bacteriano.
- b) Embarazadas, ya que durante esa etapa existe un mayor riesgo de infección urinaria debido a factores mecánicos (disminución de la capacidad vesical provocada por la expansión del útero, la presencia de hidroureter, la disminución de la peristalsis y atonía ureteral) y también factores hormonales que determinan cambios (metaplasia de células del uroepitelio, aumento del tamaño renal y disminución de la capacidad de concentrar). Eventualmente, la presencia de glucosuria, en pacientes con diabetes gestacional contribuye también a un mayor riesgo. Además la asociación de bacteriuria (sintomática o no) con parto prematuro y bajo peso al nacer, ha sido fehacientemente demostrada, por ello se recomienda la detección sistemática de la bacteriuria, como rutina de embarazo.
- c) Niños portadores de reflujo vesicoureteral y otras anomalías. Se estima que hasta un 50% de los niños con IU tienen reflujo.
- d) Pacientes con vejiga neurógena en los que el incorrecto vaciado determina orina residual vesical que se coloniza fácilmente.

Mecanismos de virulencia

Las cepas de *E. coli* uropatógenas (UPEC) suelen diferir de otras cepas de *E. coli* que integran la flora fecal y no se encuentran como agentes de IU (no uropatógenas). Cepas de UPEC demuestran una mayor capacidad de adherencia a células del epitelio vaginal y urinario, resistencia al poder bactericida del suero, producción de hemolisina, y mayor producción de antígeno capsular (antígeno K). Pertenecen además a un limitado número de serogrupos (O1, O2, O4, O6, O7, O8, O9, O11, O18, O22, O25, O62 Y O75) .

La adherencia es importante no solo en la infectividad, sino que ciertas cepas exhiben una mayor capacidad de producir IU altas. La adhesión está mediada por ligandos específicos que se unen a receptores del huésped. Esos ligandos son pequeñas proteínas localizadas en los pili. Pili tipo 1: presente en muchas enterobacterias, se une a residuos manósidos presentes en las células del huésped. Esa unión puede ser inhibida competitivamente por la manosa, por lo que

se denominan manosa sensibles. Se cree que no son las adhesinas más importantes. Fimbrias P: no se inhibe su unión por manosa, por lo que se denominan manosa resistentes. Son expresadas por el 90% de las cepas que causan infecciones altas. Anticuerpos anti fimbrias P impiden el desarrollo de pielonefritis en modelos animales. Otras adhesinas manosarresistentes como adhesinas X, han sido identificadas. La adhesión mediante fimbrias probablemente también esté presente en infecciones causadas por *Klebsiella* spp. o *S. saprophyticus*.

Una vez que la bacteria logra adherirse intervienen otros factores. La hemolisina, presente en cepas UPEC, sería importante en el daño celular y en lograr que exista hierro disponible para la bacteria. La aerobactina es un sideróforo, proteína que proporciona hierro a la bacteria. El antígeno K, como en otros casos, su cápsula inhibe la fagocitosis. La endotoxina o LPS contribuye a la inflamación a nivel renal y a las manifestaciones sistémicas en pacientes sépticos. La ureasa, producida por *Proteus* spp., es una enzima que desdobla la urea presente en la orina en amonio y dióxido de carbono, determinando una elevación del pH urinario. El medio más alcalino da como resultado la precipitación de sales de calcio y magnesio y la formación de cálculos, que a su vez sirven como reservorio de bacterias. También producen ureasa aunque en menor cantidad, *Klebsiella* spp. y *S. saprophyticus*. Las cepas aisladas de pacientes con IU y patología urológica subyacente suelen exhibir menos atributos de virulencia.

Manifestaciones clínicas

Clásicamente la presencia de fiebre y dolor en una o ambas fosas lumbares se considera indicadora de pielonefritis, en tanto la disuria y la polaquiuria serían propias de la cistitis. Debido a diferencias terapéuticas y pronósticas de las infecciones altas y bajas, se han hecho numerosos esfuerzos en intentar localizar la altura de la infección sin que ninguna técnica fuera lo suficientemente práctica para su uso rutinario. Si bien los signos y síntomas pueden sugerir la localización de la infección (alta o baja), no son específicos. Es bueno entonces recordar que las manifestaciones clínicas no siempre permiten establecer un diagnóstico preciso de localización. En base a la presencia o ausencia de condiciones subyacentes que favorezcan la infección es clásico clasificar a las IU en complicadas y no complicadas.

- *Cistitis aguda*: ocurre principalmente en mujeres jóvenes sin patología subyacente. Se manifiesta por ardor miccional, disuria, polaquiuria, eventualmente hematuria y dolor suprapúbico. El diagnóstico diferencial se debe establecer con otras causas de disuria (vaginitis y uretritis). Se estima que entre 10% y 35% de las pacientes con este cuadro clínico presentan además infección renal oculta.
- *Pielonefritis aguda no complicada*: característicamente los pacientes se presentan con dolor en fosas lumbares, asociado a síntomas sistémicos como fiebre, vómitos, etc., pudiendo o no presentar síntomas concomitantes de cistitis. El cuadro clínico puede ser de gravedad variable, incluyendo sepsis y shock séptico.
- *IU complicadas*: en este grupo se consideran todas las infecciones en pacientes de sexo masculino y las de mujeres con factores predisponentes. Suelen presentarse de manera menos típica, las complicaciones y las fallas terapéuticas son más frecuentes.
- *Síndrome uretral agudo*: definido como el que se presenta en mujeres jóvenes que tienen disuria y piuria con urocultivos con recuentos menores a 10^5 ufc/ml. Este síndrome puede deberse a uretricitis (por *E.coli*, etc.) o a otras causas (vaginitis, infección por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o herpes genital). De acuerdo a Stam y cols. en estas pacientes, recuentos tan bajos como 10^2 ufc/ml son significativos.
- *Prostatitis*: la prostatitis aguda se presenta con fiebre y dolor perineal y lumbar y dolor a la

palpación prostática. Usualmente es debida a *E.coli* o más raramente a *N. gonorrhoeae* en jóvenes. La prostatitis crónica se manifiesta con síntomas menos precisos o por bacteriuria recurrente. Para el tratamiento se requieren drogas que alcancen buena concentración en el tejido prostático (trimetoprim-sulfa, quinolonas fluoradas) por períodos prolongados.

- *IU en el paciente sondado*: luego de colocada la sonda, la probabilidad de desarrollar bacteriuria aumenta con los días de permanencia. Habitualmente el paciente está asintomático. Sin embargo, la bacteriuria asociada a sonda vesical constituye una causa muy importante de infección hospitalaria y bacteriemia por gramnegativos. Los gérmenes ingresan a la vía urinaria en el momento de la inserción de la sonda, por vía periuretral o bien contaminando el sistema de drenaje. Por ello, las medidas de prevención más importantes son extremar las medidas de antisepsia al colocar la sonda, preferiblemente por personal bien entrenado, maximizar la higiene del área perineal y del meato uretral y mantener el sistema colector cerrado.

Diagnóstico de laboratorio

- *Pruebas de tamizaje*: son pruebas rápidas, que permiten una orientación inicial; es conveniente realizarlas en orina de chorro medio.
- *Estearasas leucocitarias*: son enzimas presentes en leucocitos, indican piuria, en general asociada a infección urinaria, pero que también pueden obedecer a otras causas. Un resultado positivo se correlaciona con la presencia de más de 10 leucocitos por campo. Pueden presentar falsos positivos debido a albuminuria, ácido ascórbico, detergentes, o bien inflamación de otra causa o contaminación con secreciones vaginales. Los falsos negativos se deben a la presencia de menos de 10 piocitos por campo y demoras en el procesamiento (luego de 3 horas 35% pasan a ser negativos)
- *Prueba de nitritos*: presentes en la orina por la reducción de nitratos a nitritos ocasionada por bacterias nitratorreductasa positivas (*Enterobacteriaceae*). Falsos positivos pueden ser debidos a demoras en el transporte, sobrecrecimiento bacteriano, ciertas drogas, etc.; falsos negativos se ven en infecciones causadas por *Enterococcus* spp. y otros gérmenes nitratorreductasa negativos, y en pacientes con dieta con escasos nitratos. La realización simultánea de estos dos test (disponibles en tiras reactivas comerciales) tiene una sensibilidad y especificidad elevadas si se los compara con recuentos de 10^5 colonias por ml de orina, pero la sensibilidad es menor para recuentos más bajos.

UROCULTIVO

Es el cultivo de la orina, que debe ser obtenida en condiciones especiales para evitar la contaminación con flora de la uretra distal y el perineo. El método elegido para la toma de la muestra dependerá del paciente. Como en todo estudio microbiológico se deben recordar ciertas premisas básicas.

- La muestra debe provenir del sitio de infección.
- Se debe evitar la contaminación con flora normal adyacente.
- Recoger la muestra previo a la administración de antimicrobianos.
- Adjuntar boleta con datos del paciente, datos clínicos y forma de obtención.
- No enviar muestras en colectores, mal tapadas, sucias o derramadas.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Para urocultivo se prefiere utilizar como contenedor un frasco estéril, boca ancha, tapa de rosca, correctamente rotulado.

- a) *Chorro medio*: es un método no invasivo que consiste en recoger la porción media del chorro de orina emitida en forma espontánea, descartando la porción inicial para eliminar la flora. Es preferible la primera orina de la mañana o al menos tres horas de retención (orina preincubada). Se debe indicar al paciente lavar la zona genital con abundante agua y jabón, enjuagarse con abundante agua, comenzar a orinar descartando el primer chorro, sin detener la micción recoger únicamente la parte media del chorro de orina en el frasco sin tocar la piel, cerrar bien el frasco, rotularlo. Si el procedimiento no se realiza correctamente, la orina se contaminará y el examen deberá repetirse. Los cultivos de orina polimicrobianos suelen indicar contaminación. Significan una pérdida, ya que aumentan los costos de la atención médica y retrasan la terapéutica. La cooperación del paciente mejora los resultados, para ello se le deben brindar instrucciones por escrito, en forma clara y sencilla, especialmente para pacientes ambulatorios. Esto evita el uso de técnicas de recolección invasivas, disminuye las repeticiones y mejora el tiempo de devolución del resultado. Los servicios con porcentajes elevados de repetición de urocultivos deben revisar su técnica de recolección. En algunos pacientes se presentan dificultades.

En lactantes y niños sin control de esfínteres se debe esperar a que el niño orine, (recolección "al acecho"), a veces son necesarias dos muestras. De todos modos, la muestra obtenida mediante bolsas colectoras se desaconseja debido a que se contamina con facilidad.

En embarazadas: en el último trimestre por el aumento de la altura uterina y la mayor frecuencia de la micción son frecuentes estudios contaminados.

En pacientes ancianos, que no colaboran o que tienen patología de cadera, etc.

- b) *Punción suprapúbica*: constituye el "patrón de oro", ya que se obtiene la muestra directamente de la vejiga, es relativamente sencilla en lactantes menores de un año. Realizada por un médico entrenado presenta escasas complicaciones. Especialmente indicada en niños graves, urocultivos anteriores no concluyentes, diarrea, vulvitis, etc. La desventaja es que se trata de un método invasivo. Las ventajas son que permite documentar infecciones con bajo recuento bacteriano e infecciones por anaerobios (muy raras).
- c) *Cateterización vesical*: la colocación de sonda vesical con el único fin de obtener una muestra para urocultivo se desaconseja, debido al riesgo de infección ascendente iatrogénica. Debe reservarse para indicaciones puntuales y ser realizada por personal bien entrenado.
- d) *Punción de sonda vesical*: en pacientes sondados se puede obtener orina pinzando la sonda y luego puncionando con jeringa y aguja por encima, previa desinfección de la sonda. Debido a que los pacientes sondados a permanencia desarrollan invariablemente colonización de la sonda y bacteriuria, estos urocultivos son de muy escaso valor.
- e) *Diagnóstico de tuberculosis*: la tuberculosis renal es paucibacilar, por lo que se requieren cinco muestras de orina de chorro medio, recogidas en días sucesivos, con volumen no menor a 50 ml, que será concentrado mediante centrifugación. Luego se realizarán coloraciones y siembra en medios adecuados.

TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA

Como en todos los casos, es preferible enviar la muestra al laboratorio de inmediato, dentro de las dos horas, de lo contrario mantenerla refrigerada (4°C a 8 °C) no más de 24 horas, para no alterar el recuento bacteriano.

PROCESAMIENTO INICIAL

La interpretación del urocultivo por chorro medio implica un resultado cuantitativo, por lo que es elemental sembrar un volumen conocido de orina. Esto se logra mediante el uso de ansas bacteriológicas calibradas que cargan un volumen conocido; por ejemplo 10 o 100 microlitros. El número de colonias obtenidas (unidades formadoras de colonias) es luego multiplicado por el número de veces que el inóculo entra en 1 ml.

Medios de cultivo empleados: deben permitir el desarrollo de los patógenos más frecuentes. Se usan en general agar sangre ovina (medio no selectivo, permite apreciar características coloniales, determinar la hemólisis, etc.) en combinación con agar Mac Conkey lactosa (selectivo y diferencial para bacilos gramnegativos no exigentes). También agar CLED (agar cisteína lactosa, deficiente en electrolitos) es un medio diferencial que inhibe el "hauch" de *Proteus* spp. Las placas son incubadas en atmósfera aerobia y examinadas a las 24 y 48 horas.

INTERPRETACIÓN DEL UROCULTIVO

Para el caso de pacientes con síntomas es suficiente con una muestra por chorro medio para la interpretación del estudio, y es por ello que se considera imprescindible contar con el dato clínico. Pueden requerirse muestras repetidas para el diagnóstico de pacientes asintomáticos. La especificidad aumenta al repetir la muestra.

| Nº de cultivos | Especificidad |
|----------------|---------------|
| 1 muestra | 85% |
| 2 muestras | 95% |
| 3 muestras | 100% |

Es fundamental saber como se recolectó la muestra (chorro medio, punción suprapúbica, punción de sonda vesical, etc.), si el paciente tenía o no síntomas, el volumen sembrado y si se aísla un probable patógeno urinario o un contaminante.

Recuento de bacterias por volumen de orina: se considera en la orina obtenida por chorro medio; en la orina de punción vesical todo recuento es significativo. Si se siembran 100 microlitros (ansa 0,1 ml), se multiplica por 10 (cada colonia representa 10 colonias/ml).

Si se usa un ansa de 10 microlitros (0.01 ml) cada colonia representa 100 por ml de orina.

| Recuento | Dato clínico | Muestra | Conducta |
|---|-------------------------------|---|--------------------------------|
| > 10 ⁴ ufc/ml, 1 o 2 probables patógenos | Sintomático | Chorro medio, sonda vesical | Identificación Antibiograma |
| > 10 ³ ufc/ml 1 probable patógeno | Sintomático Sexo masculino | Chorro medio, sonda vesical | Identificación Antibiograma |
| Tres o más organismos | | Chorro medio, sonda vesical | Ninguno, repetir |
| > 10 ² ufc/ml probable patógeno (1 o más gérmenes) | | Punción suprapúbica, nefrostomía, cistoscopia | Identificación Antibiograma |

Tabla adaptada de: Clinical Microbiology Procedures Handbook, American Society for Microbiology

Principios generales de terapéutica antimicrobiana

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones urinarias se basa en los siguientes principios.

- Las drogas a utilizar deben alcanzar buena concentración en orina. En la infección urinaria no complicada, el éxito terapéutico se correlaciona con la concentración inhibitoria alcanzada en orina, más que en plasma. Algunas drogas son solamente bacteriostáticas o activas exclusivamente en el tracto urinario.
- Las más empleadas son quinolonas, algunos betalactámicos, trimetoprim sulfá, nitrofurantoína y aminoglucósidos.
- El tratamiento empírico es en general necesario, hasta obtener el resultado del urocultivo. (habitualmente 48 horas). Se deben elegir drogas cuyo espectro cubra los posibles agentes etiológicos, con menores efectos tóxicos, con menor costo y con mínimo efecto sobre la flora normal. Además se deben conocer datos epidemiológicos de sensibilidad y resistencia a nivel local.
- La duración del tratamiento en la cistitis actualmente se acepta debe ser no menor a tres días. Planes terapéuticos de menor duración tienen una tasa inaceptable de recaída.
- De acuerdo a la gravedad del cuadro clínico, la pielonefritis puede requerir hospitalización o ser tratada en forma ambulatoria. La duración no debe ser menor a 14 días. Es imprescindible realizar urocultivo.
- Bacteriuria asintomática: existe evidencia de que el tratamiento es necesario en embarazadas, niños y pacientes con neutropenia o trasplante renal. Para adultos fuera del embarazo, especialmente los sondados, no hay evidencia de que el tratamiento de la bacteriuria asintomática sea beneficioso.

Bibliografía

- Kunin CM. Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management. 5th. Edition. 1997. Williams & Wilkins
- Isenberg H. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 1992. American Society for Microbiology Press
- Koneman E. Diagnóstico Microbiológico, Atlas Color y Texto 5ta. ed. 1999 Editorial Medica Panamericana.
- Weissfeld A. Cumitech 2B: Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections. 1998. ASM Press.