



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA Y
MICROBIOLOGÍA

Valoración del Tratamiento Empírico Administrado
en el Servicio de Urgencias a Pacientes
Diagnosticados de Infección del Tracto Urinario

Dña. Laura Moreno Parrado

2015

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Genética y Microbiología



TESIS DOCTORAL

**Valoración del tratamiento empírico administrado
en el Servicio de Urgencias a pacientes
diagnosticados de infección del tracto urinario**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Moreno Parrado

Directoras:

Genoveva Yagüe Guirao y Margarita Cámara Simón

Murcia, 2015



D^a Genoveva Yagüe Guirao, Profesora Tiular de Universidad del Área de Microbiología Médica del Departamento de Genética y Microbiología, y D^a Margarita Cámara Simón, Doctora en Farmacia,

AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Valoración del tratamiento empírico administrado en el Servicio de Urgencias a pacientes diagnosticados de Infección del tracto urinario”, realizada por D^a Laura Moreno Parrado, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Genética y Microbiología, y que presenta para la obtención del grado de doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 14 de septiembre de 2015.

Margarita Cámara Simón

Genoveva Yagüe Guirao

Agradecimientos

En primer lugar, quiero mostrar mi más profundo y sincero agradecimiento a las directoras de esta tesis doctoral, la Dra. Margarita Cámara Simón y la Dra. Genoveva Yagüe Guirao, ya que sin su apoyo, orientación, dedicación y cercanía, no hubiese sido posible realizar este trabajo.

A Guadalupe Ruiz Merino por su colaboración y asesoramiento en el análisis estadístico de los datos.

A mis compañeros del Laboratorio del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, sin los que el trabajo diario no podría llevarse a cabo. A Lola y Marina, por su generosidad y confianza.

A D. Roberto Beltrán Montalbán, Jefe de Servicio del Laboratorio y D. Juan Vicente Ortega Liarte, Jefe del Servicio de Urgencias por su colaboración en este proyecto.

Agradecer también, por todo lo que me enseñaron, al personal del Laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario de Albacete, donde realicé la Residencia de Microbiología y Parasitología y donde comencé mi andadura profesional.

Por supuesto, agradecer a mis padres en especial y a mi familia en general todo el apoyo y la paciencia que han tenido conmigo.

A Marina y Silvia por vuestra creatividad y profesionalidad, y por demostrarme que siempre puedo contar con vosotras.

Por último quisiera agradecer a David y Jorge, por su cariño y compañía, gracias.

%	tanto por ciento (fracción de cien)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AK	Amikacina
AMC	Amoxicilina-ácido clavulánico
AMP	Ampicilina
AmpC	Betalactamasa de clase molecular C de Ambler
ARESC	<i>Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis</i>
ARN	Ácido ribonucleico
ARNr	Ácido ribonucleico ribosómico
ATM	Aztreonam
ATTC	<i>American Type Culture Collection</i>
BLEE	Beta-lactamasas de espectro extendido
CAZ	Ceftazidima
CD4	Linfocitos CD4
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CIP	Ciprofloxacino
CLED	Agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (<i>Cysteine lactose electrolyte deficient</i>)
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CNF-1	Factor necrosante citotóxico de tipo 1
CO₂	Dióxido de carbono
CPS-3	Agar de identificación directa de <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> y Enterococos en muestras de orina
CTX	Cefotaxima
CXM	Cefuroxima sódica
dl	decilitro (10 ⁻¹ litros)
DSGG	Disialosil-galglóbido
EPA	Efecto postantibiótico
EPINE	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
et al	y colaboradores

EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
ExPEC	<i>Extraintestinal pathogenic E. coli</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fe	Hierro
FOS	Fosfomicina
g	Gramo
Gen rpoB	Gen codificante de la subunidad beta de la ARN polimerasa
GM	Gentamicina
Gen gyrA	Gen codificante de la subunidad A de la ADN-girasa
h	Hora
HAmpC/AmpCp	Enterobacteria hiperproductora de AmpC/portadora de AmpC plásmidica.
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
HULAMM	Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor
IC	Intervalo de confianza
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IPM	Imipenem
IRA	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
IRC	Insuficiencia renal crónica
ITU	Infección del tracto urinario
Kg	Kilogramo (10^3 gramos)
LEV	Levofloxacino
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time Of Flight</i>
MEM	Meropenem
mg	Miligramo (10^{-3} gramos)
microl	Microlitro (10^{-6} litros)
ml	Mililitro (10^{-3} litros)
mm³	Milímetro cúbico. Unidad de volumen equivalente a microlitro.
mmol	Milimol (10^{-3} moles)
n	Número de casos
NAL	Ácido nalidíxico

NIT	Nitrofurantoína
nm	Nanómetro (10^{-9} metros)
nº	Número
NOR	Norfloxacino
OprD	<i>Outer membrane porin D</i>
OR	Odds Ratio
P/T	Piperacilina-tazobactam
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PAMUM	Plan de Acción para la Mejora en el Uso de los Medicamentos
parC	Gen codificante de la subunidad C de la topoisomerasa IV
PARM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente productora de carbapenemasa
PBP	Proteínas fijadoras de penicilinas
PCR	Proteína C Reactiva
pH	$\text{Log } 1/(\text{H}^+) = -\log (\text{H}^+)$
PRRs	<i>Pattern recognition receptors</i>
Qnr	Proteína análoga a quinolonas que compiten por el sitio de unión creando resistencia a las mismas
RVU	Reflujo vesicoureteral
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.
SAT-1	Toxina autotransportadora de tipo 1
SD	Desviación estándar (<i>Standard Deviation</i>)
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SEIMC	Sociedad Española de Microbiología y Parasitología
SEMSE	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SGG	Sialosil-galglobósido
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida
SIL	Sistema informático del laboratorio
SXT	Trimetropim-sulfametoxazol
TOB	Tobramicina
UFC	Unidades formadoras de colonias

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
μl	Microlitro (10^{-6} litros)
μm	Micrómetro (10^{-6} metros)

I	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
II	OBJETIVOS.....	5
III	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	9
1	Definición y clasificación de las ITU	11
1.1	Tipos de ITU según su localización	12
1.2	Tipos de ITU según su grado de complicación.....	15
1.3	Tipos de ITU según su patrón cronológico. ITU recurrente.....	16
2	Etiología. Principales patógenos urinarios.....	17
3	Patogenia de las infecciones del tracto urinario.....	21
3.1	Factores dependientes del microorganismo	23
3.1.1	Factores de virulencia	23
3.2	Factores dependientes del huésped	30
4	Epidemiología de las ITU.....	32
5	Factores de riesgo.....	34
5.1	Alteraciones en el flujo de orina normal	35
5.1.1	Orgánicas	35
5.1.2	Funcionales	36
5.1.3	Alteraciones estructurales	37
5.2	Procesos predisponentes y/o agravantes	37
5.2.1	Diabetes mellitus	37
5.2.2	Compromiso inmune.....	38
5.2.3	Edad avanzada	38
5.2.4	Hospitalización/institucionalización.....	39
5.2.5	Neoplasia	39
5.2.6	Insuficiencia renal crónica.....	39
5.3	Presencia de dispositivos en la vía urinaria	40
6	ITU nosocomial. ITU asociada al sondaje urinario	40
7	Tratamiento.....	43
7.1	Antibióticos disponibles para el tratamiento de ITU.....	43
7.1.1	Betalactámicos.....	43

7.1.2	Fluorquinolonas	50
7.1.3	Fosfomicina	52
7.1.4	Nitrofurantoína	54
7.1.5	Cotrimoxazol	55
7.1.6	Aminoglucósidos	56
7.2	Consideraciones generales del tratamiento de ITU	58
7.3	Opciones terapéuticas para cada tipo de ITU	59
7.3.1	Cistitis aguda	59
7.3.2	Pielonefritis	62
7.3.3	Prostatitis bacteriana aguda	65
7.3.4	Infecciones urinarias complicadas	65
8	Diagnóstico DE ITU y pruebas complementarias	67
8.1	Examen de elementos formes de orina	68
8.1.1	Tiras reactivas para la detección de nitritos y leucocitos en orina	68
8.1.2	Examen microscópico del sedimento.....	69
8.1.3	Sistemas automatizados	70
8.2	Urocultivo, métodos de identificación bacteriana y antibiograma	71
8.2.1	Urocultivo.....	71
8.2.2	Métodos de identificación	73
8.2.3	Antibiograma	75
8.3	Estudio radiourológico	77
9	Manejo de ITU en el Servicio de Urgencias.....	77
IV	MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
1	Diseño del estudio y selección de pacientes.....	81
2	Recogida de información y elaboración de la base de datos.....	81
3	Descripción de las categorías de las variables	82
3.1	Datos generales.....	82
3.2	Datos epidemiológicos	82
3.3	Alergia a antibióticos.....	82
3.4	Factores de riesgo de carácter intrínseco:	82
3.5	Factores de riesgo de carácter extrínseco.....	83

3.6	Histórico de prescripciones antibióticas	84
3.7	Antecedentes microbiológicos	84
3.8	Datos de infección actual	85
4	Consideración de tratamiento antibiótico adecuado	86
5	Procesamiento de las muestras	87
5.1	Recogida de la muestra	87
5.2	Estudio de anormales y sedimento de orina	87
5.3	Análisis microbiológico de orina.....	89
5.3.1	Medios de cultivo y condiciones de incubación.....	89
5.3.2	Interpretación de los urocultivos	89
5.3.3	Procesamiento de los cultivos positivos	90
5.4	Otras pruebas complementarias	96
5.4.1	Hemograma	96
5.4.2	Creatinina.....	96
5.4.3	Proteína C Reactiva (PCR).....	97
5.4.4	Hemocultivos	97
6	Adherencia a las recomendaciones de la guía de tratamiento antibiótico.....	98
7	Análisis de las resistencias locales	99
8	Análisis estadístico	100
V	RESULTADOS	101
1	Análisis descriptivo	103
1.1	Características epidemiológicas de los pacientes	103
1.2	Alergia a antibióticos.....	104
1.3	Factores de riesgo de carácter intrínseco	104
1.3.1	Patología urológica previa o en el momento del estudio.....	105
1.3.2	Otros factores de riesgo de carácter intrínseco	109
1.3	Factores de riesgo de carácter extrínseco.....	110
1.4	Histórico de prescripciones antibióticas	112
1.5	Antecedentes microbiológicos	113
1.6	Datos de la infección actual	114
1.6.1	Tipo de ITU	114

1.6.2	Fiebre	117
1.6.3	Ingreso hospitalario	117
1.6.4	Bacteriemia	119
1.6.5	Cantidad de leucocitos en el hemograma, creatinina y PCR en suero	119
1.6.6	Microorganismos aislados.....	121
1.6.7	Tratamiento antibiótico prescrito	130
2	Adecuación	133
2.1	Análisis univariante de los factores asociados al tratamiento inadecuado.....	133
2.1.1	Características epidemiológicas	133
2.1.2	Alergia a antibióticos.....	133
2.1.3	Factores de riesgo de carácter intrínseco	134
2.1.4	Factores de riesgo de carácter extrínseco	135
2.1.5	Histórico de prescripciones antibióticas	135
2.1.6	Antecedentes microbiológicos.....	136
2.1.7	Variables de la infección actual.....	137
2.2	Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado.....	141
3	Seguimiento de las recomendaciones de la guía regional de tratamientos empíricos	142
3.1	Tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada.....	142
3.2	Tratamiento de cistitis en embarazada	144
3.3	Tratamiento de la pielonefritis no complicada	145
3.4	Tratamiento de la infección urinaria en el paciente sondado.....	147
3.5	Tratamiento de la ITU complicada	148
4	Resistencias locales.....	150
4.1	Estudio de las resistencias locales de <i>E. coli</i>	152
4.1.1	Estudio de resistencias locales de <i>E. coli</i> en función de la edad del paciente	152
4.1.2	Estudio de resistencias locales de <i>E. coli</i> en función del sexo del paciente	152

4.1.3 Estudio de resistencias locales de <i>E. coli</i> en función de la procedencia del paciente	153
4.2 Estudio de las resistencias de los aislados de <i>E. coli</i> en el estudio.....	153
VI DISCUSIÓN	157
1 Descripción de los pacientes del estudio.....	161
2 Inadecuación del tratamiento y factores relacionados	170
3 Seguimiento de la guía antimicrobiana regional	179
4 Resistencias locales.....	184
VII CONCLUSIONES	187
VIII RESUMEN.....	191
IX SUMMARY.....	195
X BIBLIOGRAFÍA.....	199
ANEXOS.....	213

Figura 1. Fimbrias de <i>E. coli</i>	25
Figura 2. Cristales de estruvita.	27
Figura 3. Biopelícula bacteriana sobre una superficie.	28
Figura 4. Estructura molecular del ácido clavulánico.	45
Figura 5. Estructura molecular de la cefalosporina C.	46
Figura 6. Estructura molecular del aztreonam.	48
Figura 7. Estructura molecular del imipenem.	49
Figura 8. Estructura molecular del ácido nalidíxico.	50
Figura 9. Estructura molecular del norfloxacin.	50
Figura 10. Estructura molecular del ciprofloxacino.	51
Figura 11. Estructura molecular del levofloxacino.	51
Figura 12. Estructura molecular del moxifloxacino.	51
Figura 13. Estructura molecular de la fosfomicina.	53
Figura 14. Estructura molecular de la fosfomicina trometamol.	53
Figura 15. Estructura molecular de la nitrofurantoína.	54
Figura 16. Estructura molecular de trimetoprima.	55
Figura 17. Estructura molecular del sulfametoxazol.	56
Figura 18. Estructura molecular de la gentamicina.	56
Figura 19. Estructura molecular de la tobramicina.	56
Figura 20. Estructura molecular de la amikacina.	57
Figura 21. Sedimento urinario con piuria.	70
Figura 22. Crecimiento de colonias lactosa positivo y lactosa negativo en agar CLED.	72
Figura 23. Crecimiento de <i>E. coli</i> en medio CPS.	73
Figura 24. Alerta de microorganismo multirresistente en Selene.	84
Figura 25. Aspecto de las colonias de distintos microorganismos en medio CPS-3.	90
Figura 26. Frecuencia de pacientes por grupos de edad según el sexo.	104
Figura 27. Frecuencia de factores de riesgo de ITU de carácter intrínseco en los pacientes.	105
Figura 28. Frecuencias de pacientes sin patología urológica por grupos de edad.	107
Figura 29. Frecuencias de pacientes con patología relacionada con la próstata por grupos de edad.	107

Figura 30. Frecuencias de pacientes con litiasis por grupos de edad.....	108
Figura 31. Frecuencias de pacientes sin patología urológica por sexo.....	108
Figura 32. Frecuencias de pacientes con patología urológica por sexo.....	109
Figura 33. Pacientes con factores de riesgo de ITU de carácter extrínseco.	110
Figura 34. Frecuencias de pacientes con manipulación urológica en los 3 meses previos por grupos de edad.	111
Figura 35. Frecuencias de pacientes con sonda urinaria por grupos de edad.....	111
Figura 36. Frecuencias de pacientes con factores de riesgo extrínsecos por sexo.....	112
Figura 37. Distribución de los microorganismos de urocultivos previos.	113
Figura 38. Distribución porcentual de los casos por tipo de ITU.	114
Figura 39. Frecuencias de pacientes con cistitis en cada grupo de edad.	115
Figura 40. Frecuencias de pacientes con pielonefritis en cada grupo de edad.	115
Figura 41. Frecuencias de hombres con prostatitis aguda en cada grupo de edad.....	116
Figura 42. Frecuencias de pacientes con ITU complicada en cada grupo de edad.....	116
Figura 43. Frecuencias de los distintos tipos de ITU por sexo.	117
Figura 44. Frecuencias de pacientes con fiebre en los distintos tipos de ITU.	117
Figura 45. Frecuencias de pacientes que requirieron ingreso hospitalario en cada grupo de edad.....	118
Figura 46. Frecuencias de pacientes que requirieron ingreso hospitalario según la presencia de fiebre.	118
Figura 47. Frecuencias de pacientes que requirieron ingreso hospitalario según el tipo de ITU.	119
Figura 48. Frecuencias de pacientes con bacteriemia en cada tipo de ITU.....	119
Figura 49. Distribución de los grupos de uropatógenos aislados.	121
Figura 50. Distribución de los microorganismos aislados.....	122
Figura 51. Etiología de las ITU polimicrobianas.	122
Figura 52. Frecuencias de pacientes con <i>E. coli</i> en los distintos grupos de edad.....	123
Figura 53. Frecuencias de pacientes con <i>Klebsiella</i> spp. en los distintos grupos de edad.	124
Figura 54. Frecuencias de pacientes con <i>S. saprophyticus</i> en los distintos grupos de edad.	124

Figura 55. Distribución de los uropatógenos en cistitis.....	126
Figura 56. Distribución de los uropatógenos en pielonefritis.....	126
Figura 57. Distribución de los uropatógenos en ITU complicada.	127
Figura 58. Distribución de los uropatógenos en ITU en pacientes con sonda urinaria.....	127
Figura 59. Distribución de uropatógenos multirresistentes.	129
Figura 60. Grupos de antibióticos empíricos prescritos.	130
Figura 61. Frecuencia de tratamientos inadecuados según la alergia antibióticas del paciente.	134
Figura 62. Frecuencia de tratamientos inadecuados según el tipo de patología urológica previa o actual del paciente.	135
Figura 63. Frecuencia de tratamientos inadecuados según los uropatógenos previos aislados.....	136
Figura 64. Frecuencia de tratamientos adecuados según el tipo de ITU.....	137
Figura 65. Frecuencia de tratamientos inadecuados según el uropatógeno aislado. .	138
Figura 66. Frecuencia de tratamientos inadecuados en cistitis.....	140
Figura 67. Distribución de los antibióticos empleados en la cistitis aguda no complicada.....	143
Figura 68. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada.....	144
Figura 69. Distribución de los antibióticos empleados en embarazadas con cistitis...	144
Figura 70. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de la cistitis en embarazada.	145
Figura 71. Distribución de los tratamientos en la pielonefritis no complicada.	146
Figura 72. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada.....	146
Figura 73. Distribución de los antibióticos utilizados en ITU de paciente portador de sonda.	147
Figura 74. Seguimiento de las recomendaciones de la guía regional para el tratamiento de ITU en paciente portador de sonda urinaria.	148
Figura 75. Distribución de los tratamientos empleados en la ITU complicada.....	149
Figura 76. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de ITU complicada...	149
Figura 77. Adecuación del tratamiento empírico según el seguimiento de la guía.....	150

Tabla 1. Tipos de ITU según localización.	12
Tabla 2. Factores de virulencia.	24
Tabla 3. Mecanismos de defensa antibacteriana del huésped.....	30
Tabla 4. Factores de riesgo de ITU complicada.	34
Tabla 5. Tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada.	60
Tabla 6. Tratamiento de la pielonefritis leve y moderada.....	63
Tabla 7. Tratamiento empírico de la pielonefritis grave.....	64
Tabla 8. Resistencia intrínseca en los principales uropatógenos a los antibióticos recomendados en ITU.....	87
Tabla 9. Identificación general de uropatógenos.	91
Tabla 10. Estudio de sensibilidad de uropatógenos.	91
Tabla 11. Tarjetas VITEK 2 empleadas para cada microorganismo.	92
Tabla 12. Antimicrobianos testados en enterobacterias e interpretación según los criterios del CLSI 2013.....	93
Tabla 13. Antimicrobianos testados en bacilos gramnegativos no fermentadores e interpretación según los criterios del CLSI 2013.....	94
Tabla 14. Antimicrobianos testados en estafilococos e interpretación según los criterios del CLSI 2013.....	94
Tabla 15. Antimicrobianos testados en enterococos e interpretación según los criterios del CLSI 2013.....	95
Tabla 16. Antimicrobianos testados en estreptococos e interpretación según los criterios del CLSI 2013.....	95
Tabla 17. Antimicrobianos testados en corinebacterias e interpretación según los criterios del CLSI 2013.....	95
Tabla 18. Antifúngicos testados en levaduras e interpretación según los criterios del EUCAST 2013.....	95
Tabla 19. Recomendaciones de tratamiento empírico según la guía regional.....	99
Tabla 20. Frecuencias de las características epidemiológicas de los pacientes	103
Tabla 21. Frecuencias de pacientes con alergia a cada tipo de antibiótico.....	104
Tabla 22. Tipo de patología urológica previa o en el momento de la ITU.	105
Tabla 23. Tipo de patología urológica previa por grupos de edad.	106
Tabla 24. Tipo de patología urológica previa por sexo.....	106

Tabla 25. Pacientes con otros factores de riesgo de carácter intrínseco según el grupo de edad.....	109
Tabla 26. Pacientes con otros factores de riesgo de carácter intrínseco según el sexo.....	110
Tabla 27. Tipos de antibióticos previos consumidos.	112
Tabla 28. Tipos de microorganismos multirresistentes causantes de colonización/infección previa.	113
Tabla 29. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según el tipo de ITU.....	120
Tabla 30. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según la fiebre.	120
Tabla 31. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según el ingreso hospitalario.	121
Tabla 32. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según bacteriemia.	121
Tabla 33. Distribución de los uropatógenos por grupos de edad.....	123
Tabla 34. Etiología de la ITU según el sexo del paciente.	125
Tabla 35. Frecuencia de uropatógenos en cada tipo de ITU.	128
Tabla 36. Factores de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE.	129
Tabla 37. Distribución de los antibióticos prescritos como único fármaco.	131
Tabla 38. Distribución de las principales combinaciones de antibióticos.....	131
Tabla 39. Frecuencia de prescripción de antibióticos según el tipo de ITU.....	132
Tabla 40. Adecuación del tratamiento empírico según las características epidemiológicas del paciente.	133
Tabla 41. Adecuación del tratamiento empírico según los factores de riesgo del paciente de carácter intrínseco.	134
Tabla 42. Adecuación del tratamiento empírico según los factores de riesgo de carácter extrínseco.	135
Tabla 43. Adecuación del tratamiento empírico según el consumo previo de antibióticos.	135
Tabla 44. Adecuación del tratamiento empírico según los antecedentes microbiológicos del paciente.	136
Tabla 45. Adecuación del tratamiento empírico según parámetros de la infección actual.	138
Tabla 46. Inadecuación de los antibióticos empíricos prescritos.	139

Tabla 47. Frecuencias de tratamientos inadecuados en ITU distintas a cistitis.....	141
Tabla 48. Factores asociados al tratamiento empírico inadecuado.	142
Tabla 49. Perfiles de resistencias antimicrobianas de los uropatógenos aislados en el estudio obtenidos de cepas locales durante los años 2010-2013.	151
Tabla 50. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> en los distintos grupos de edad.	152
Tabla 51. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> en los distintos grupos de edad y sexo.	153
Tabla 52. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> según la procedencia del paciente.	153
Tabla 53. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> según la diabetes.	154
Tabla 54. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> según la insuficiencia renal crónica.	154
Tabla 55. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> según episodio de ITU en el mes previo.	155
Tabla 56. Resistencias de <i>E. coli</i> según el diagnóstico de ITU complicada.	155
Tabla 57. Resistencias antimicrobianas de <i>E. coli</i> según la presencia de sonda urinaria.....	156

I INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) representa uno de los motivos más frecuentes de atención en el Servicio de Urgencias hospitalarias que conlleva a la prescripción antibiótica; en Estados Unidos es responsable de 1 millón de visitas a estos servicios y de más de 100.000 ingresos hospitalarios anuales (1).

Con el fin de paliar los síntomas clínicos y evitar complicaciones, en el Servicio de Urgencias el tratamiento de este tipo de infección se realiza de forma empírica en cuanto se tiene un diagnóstico clínico, es decir, antes de disponer de los resultados microbiológicos. Esta actitud está basada en que tanto el espectro etiológico como la sensibilidad antibiótica son altamente predecibles. Sin embargo, cada vez es más frecuente la aparición de cepas resistentes a uno o varios de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la ITU. Por ello, se hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local y la monitorización de las resistencias. No se debe olvidar además, que la infección puede afectar a pacientes de edades y situaciones clínicas muy variables; desde una mujer joven con ITU no complicada, a pacientes pluripatológicos, inmunodeprimidos o con patología urológica previa, factores a tener en cuenta en la elección del tratamiento empírico.

De forma repetida a lo largo del tiempo y en distintos ámbitos geográficos se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos (2)(3)(4). Una de las razones es la variabilidad de microorganismos resistentes que existe entre hospitales, lo que hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local.

El uso inadecuado de los antibióticos tiene repercusiones importantes no solo sobre el paciente (toxicidad), sino además, sobre el ecosistema microbiano (selección de cepas resistentes) y sobre el gasto económico.

Recientemente se ha observado que los efectos adversos relacionados con los antibióticos suponen el 20% de las visitas a los Servicios de Urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas, doblando la frecuencia de visitas asociadas a otros medicamentos tradicionalmente considerados de “alto riesgo” como los anticoagulantes orales, la insulina o la digoxina (5).

Desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia (6)(7). La

pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos fármacos durante la próxima década (8)(9) indican que este modelo no puede mantenerse. En la práctica clínica, cada vez es más complicado acertar en la elección empírica de un antimicrobiano activo en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos. Se estima que en Europa fallecieron aproximadamente 25.000 personas en 2008 en relación con infecciones producidas por microorganismos resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en los próximos años (10).

Por último, no se debe olvidar que en algunos países desarrollados los antibióticos representan un porcentaje importante del gasto farmacéutico hospitalario (11) y que el uso no óptimo de los antibióticos se asocia además con costes indirectos, como la prolongación de la estancia hospitalaria.

Por lo tanto, determinar el grado de adecuación del tratamiento antimicrobiano administrado, valorar si existen factores de riesgo en el paciente que se asocian a la inadecuación de dicho tratamiento y conocer las tasas de resistencias antimicrobianas locales se convierten en datos claves para actualizar y mejorar, en caso necesario, las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano empírico de ITU en el Servicio de Urgencias.

En nuestro país existen pocos trabajos acerca de la valoración de la prescripción antibiótica en la ITU en los Servicios de Urgencias. El conocimiento de la epidemiología de la ITU y especialmente el perfil de uso de antibióticos podría ayudar a optimizar el manejo global de esta infección.

II OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este estudio es evaluar el tratamiento antibiótico prescrito en ITU de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) en función de los resultados de los urocultivos realizados en el Servicio de Microbiología. Como **objetivos secundarios** se plantean los siguientes:

1. Describir las características de los pacientes con ITU atendidos en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital.
2. Establecer si existe una asociación entre el tratamiento inadecuado y las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas relacionadas con el paciente.
3. Evaluar el seguimiento por parte de los médicos prescriptores de la guía de tratamientos empíricos regional tres años después de su publicación.
4. Describir los patrones de resistencia antibiótica en cepas de *E. coli* uropatógenas locales y determinar si existen factores del huésped que se asocien con mayores tasas de resistencias antibióticas.
5. Valorar la necesidad de actualización y modificación de la guía de tratamientos empíricos regional a partir de las resistencias locales y considerando nuevos parámetros basados en las características del paciente.

III REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS ITU

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la respuesta inflamatoria del urotelio debida a la invasión bacteriana, generalmente asociada a bacteriuria, piuria y síntomas clínicos. Es un tipo de infección muy común, siendo la más frecuente en el medio hospitalario y la segunda en la práctica médica extrahospitalaria después de la infección respiratoria (12). Se estima que al cabo del año se producen en el mundo unos 150 millones de infecciones del tracto urinario (13). Constituyen el 10% del total de las consultas de atención primaria y el 39% de las consultas de Urología. La infección urinaria nosocomial representa del 25 al 45% de las infecciones nosocomiales (12). Su importancia radica no sólo en su frecuencia sino en las repercusiones que tienen tanto su morbilidad como sus costes. Se calcula que el 50% de las mujeres sufrirán algún episodio de ITU a lo largo de su vida y que de ellas, aproximadamente un tercio tendrá recurrencia antes de los primeros seis meses, cifra que se ampliará a la mitad de las mujeres si el período de seguimiento se extiende al año. En cuanto al gasto farmacéutico, cabe recordar que el tratamiento de las infecciones urinarias representa el 15% del total de las prescripciones de antimicrobianos (14)(15).

La probabilidad de que exista infección en la vejiga puede definirse mediante una “bacteriuria significativa”, es decir, cuando el número de bacterias en la orina emitida, que es un líquido estéril, supera el número que podría esperarse debido a la contaminación a su paso por la uretra anterior (13). Atendiendo a criterios microbiológicos, se considera que hay infección, cuando al realizar un cultivo cuantitativo de una muestra de orina recogida de forma adecuada se detecta crecimiento de al menos 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de una o como máximo dos tipos de especies bacterianas. Aunque este concepto introducido por Kass en 1956 (16) ha estado vigente durante años, recientemente ha sido objeto de revisión en las *Guidelines on Urinary and Male Genital Tract Infections* de la Asociación Europea de Urología y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas (17), y hoy en día se acepta que no hay un valor fijo de bacteriuria significativa que pueda aplicarse a todos los tipos de ITU y en todos los casos (Tabla 1).

Existen diversas formas de clasificar las ITU. Las más utilizadas son según su localización y según su grado de complicación. Atendiendo a un patrón cronológico, se puede diferenciar además entre ITU aislada o recurrente como se verá más adelante.

1.1 Tipos de ITU según su localización

En función de su localización se puede distinguir entre las infecciones que afectan al tracto urinario inferior y las que afectan al tracto urinario superior (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de ITU según localización (18).

Localización	Diagnóstico clínico	Diagnóstico de laboratorio	Recomendaciones de tratamiento
Tracto urinario inferior			
<i>Bacteriuria asintomática</i>	Ausencia de síntomas	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10^5$ UFC/ml de la misma cepa bacteriana en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción espontánea en la mujer • $\geq 10^5$ UFC/ml en una sola muestra de orina de micción media durante el embarazo • $\geq 10^3$ UFC/ml en muestra de orina de micción media en el hombre • $\geq 10^2$ UFC/ml en una muestra obtenida por sondaje 	Indicado en embarazadas (ciclos cortos) y ante cirugía genitourinaria invasiva
<i>Cistitis aguda</i>	Disuria, polaquiuria y tenesmo vesical	$\geq 10^3$ UFC/ml en una muestra de orina de micción media	Recomendado
<i>Prostatitis bacteriana aguda</i>	Poliaquiuria, disuria, fiebre, molestias hipogástricas o suprapúbicas. El tacto rectal revela una próstata tensa y sumamente dolorosa a la palpación	El hemograma revela leucocitosis periférica. En orina piuria y cultivos positivos	Administración de manera urgente
Tracto urinario superior			
<i>Pielonefritis aguda</i>	Dolor y/o sensibilidad en la fosa renal, fiebre ($>38^\circ$), disuria, tenesmo y poliaquiuria	$\geq 10^4$ UFC/ml en una muestra de orina de micción media	En casos leves y moderados el tratamiento oral es suficiente. Tratamiento parenteral e ingreso en casos graves

Así, con el término de infección del tracto urinario inferior se englobarían la bacteriuria asintomática, la cistitis aguda y la prostatitis bacteriana aguda. La pielonefritis aguda se clasificaría como una infección del tracto urinario superior. Merecen especial mención las infecciones urinarias asociadas a catéteres urinarios porque aunque en la mayoría de los casos afectan al tramo inferior del tracto urinario, en ocasiones se ve afectado el parénquima renal.

La *bacteriuria asintomática* es la colonización microbiana de la vía urinaria sin agresión urotelial; se caracteriza por la presencia de bacterias en el tracto urinario en ausencia de síntomas clínicos. Aunque precede a toda forma de ITU, su existencia no siempre conduce a la aparición de infección sintomática. Su cribado y tratamiento antibiótico son motivo de controversia pero su indicación solo está clara en dos situaciones; embarazo (19) e intervención genitourinaria invasiva en la que exista riesgo de hemorragia mucosa (20). Las mujeres gestantes constituyen un grupo donde la bacteriuria asintomática adquiere una especial importancia por sus posibles consecuencias, ya que, en ausencia de tratamiento antibiótico, una tercera parte de ellas desarrolla pielonefritis aguda. Además, la presencia de bacteriuria asintomática en la mujer embarazada se asocia con un riesgo incrementado de parto prematuro y de bajo peso en el neonato (21). El tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática también está indicado en pacientes que se van a someter a una intervención genitourinaria invasiva, dado que ante esta situación, se incrementa el riesgo de desarrollar bacteriemia y sepsis. La bacteriuria asintomática es también muy prevalente en el anciano (22), en los individuos portadores de sonda urinaria (23), en pacientes con lesiones medulares (24) y en los diabéticos(25). En dichos pacientes no procedería ningún cribado de la bacteriuria asintomática pues no se ha demostrado que su tratamiento retrase ni disminuya la incidencia de infección sintomática y en cambio sí que aumenta los efectos adversos secundarios a su consumo (26). Cabe considerar el tratamiento antimicrobiano en mujeres asintomáticas con bacteriuria relacionada con el uso del catéter que persiste 48 horas después de su retirada.

En cuanto a los pacientes sometidos a trasplante de riñón u otro órgano sólido, las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) indican que no se pueden hacer recomendaciones acerca del *screening* o el tratamiento de la bacteriuria

asintomática. Dichas guías recomiendan que la duración de la terapia antimicrobiana de la bacteriuria asintomática en adultos sea de 3 a 7 días (20).

La *cistitis aguda* se define como la inflamación aguda, difusa y superficial de la mucosa vesical, que en la mayor parte de los casos, tiene un origen infeccioso. El diagnóstico clínico de cistitis aguda no complicada puede establecerse con una probabilidad elevada a

partir de unos antecedentes de síntomas urinarios irritativos (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) y de la ausencia de secreción o irritación vaginal en mujeres que no presentan otros factores de riesgo de ITU complicadas (27).

Se presenta principalmente en mujeres sin enfermedad de base y sin anomalías funcionales ni estructurales del tracto urinario. La cistitis aguda es un proceso muy frecuente en mujeres sexualmente activas, con una estimación aproximada de 0,5 episodios por persona y año. El tratamiento antibiótico está recomendado ya que se ha comprobado que el éxito clínico es significativamente más probable en las mujeres tratadas con antibióticos que con placebo (28). La tendencia actual para el manejo de la cistitis aguda no complicada es iniciar el tratamiento antibiótico empírico sin realizar urocultivo cuando haya alta sospecha de infección, y solo realizar el cultivo en caso de fallo terapéutico (29)(30).

La *prostatitis bacteriana aguda* se define como la infección bacteriana aguda de la glándula prostática. El paciente presenta bacteriuria sintomática con tendencia a la bacteriemia de forma espontánea o con la palpación de la glándula durante un tacto rectal (13). La prostatitis bacteriana es un diagnóstico común en la práctica clínica, pero las infecciones bacterianas prostáticas bien documentadas, ya sean agudas o crónicas, son poco frecuentes. La mayor parte de los pacientes con un diagnóstico de prostatitis refieren dolor hipogástrico, perineal o lumbar o molestias durante la eyaculación; carecen de antecedentes de bacteriuria y poseen pocas pruebas objetivas de infección bacteriana prostática. Los pacientes con síntomas de prostatitis pero sin signos de bacteriuria pueden clasificarse dentro del grupo de prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico, en el que existen pocos datos concluyentes sobre los que basar las decisiones terapéuticas. La prostatitis bacteriana aguda confirmada microbiológicamente es relativamente infrecuente pues sólo se diagnostica en el 0,02% de los pacientes con prostatitis (31). Su diagnóstico es

fundamentalmente clínico pero es posible apoyarlo con pruebas de laboratorio. La prostatitis bacteriana aguda puede ser una infección grave con fiebre, dolor local intenso y síntomas generales, por lo que es imprescindible utilizar un tratamiento antibiótico de forma urgente.

La infección de la vía urinaria superior o *pielonefritis aguda* es aquella que afecta a la pelvis y al parénquima renal. La presencia de dolor en la fosa renal, náuseas y vómitos, fiebre (> 38 °C) o hipersensibilidad en el ángulo costovertebral indica una pielonefritis aguda, que puede ocurrir en ausencia de síntomas de cistitis (por ejemplo, disuria o polaquiuria) (18).

La pielonefritis aguda es mucho menos común que la cistitis (relación 1/28). En un estudio poblacional se calculó que cada año hay unos 250.000 casos de pielonefritis en Estados Unidos sobre todo en mujeres de 18 a 49 años de edad, con una incidencia de 28 casos por 10.000, de los que el 7% se hospitalizan (31). Representa uno de los cuadros clínicos más frecuentes en los Servicios de Urgencias pues supone cerca del 3% de las consultas urológicas de estos servicios (32). Aunque la mortalidad asociada es baja (exceptuando algunos casos de sepsis urinaria grave), posee una importante morbilidad y comporta frecuentes bajas laborales. En el anciano es una de las causas más frecuentes de bacteriemia y de shock séptico (31). En los casos leves y moderados de pielonefritis aguda el tratamiento oral suele ser suficiente, mientras que en los casos graves en los que el paciente presenta síntomas sistémicos como náuseas y vómitos, el tratamiento debe iniciarse por vía parenteral (18).

1.2 Tipos de ITU según su grado de complicación

Desde un punto de vista clínico lo más práctico y frecuente es clasificar las ITU en no complicadas y complicadas (18); la importancia de identificar un tipo u otro de infección radica en tomar una actitud terapéutica adecuada y asegurar la curación.

Se considera *ITU no complicada* aquella que aparece en un individuo con un tracto urinario funcional y estructuralmente normal y con mecanismos de defensa intactos. Afecta principalmente a mujeres jóvenes, niños varones y ocasionalmente a varones adultos. Este tipo de infección no complicada responde bien a un tratamiento antibiótico adecuado.

La *ITU complicada* es aquella que afecta a pacientes sometidos a cualquier tipo de instrumentación urológica (cateterismo urinario o cirugía endoscópica) o que presentan anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario (reflujo vesicoureteral o vejiga neurógena por ejemplo). Las causas habituales que propician esta infección se denominan factores de riesgo y la tasa de recidivas en estos pacientes es mayor. A diferencia de la infección no complicada, no se resuelve únicamente con antimicrobianos, sino que precisa además maniobras intervencionistas que incidiendo sobre el factor etiológico, contribuyen a la curación clínica y microbiológica. Asimismo, los microorganismos implicados con frecuencia presentan mayores resistencias antibióticas debido al uso de ciclos antibióticos de repetición y a la adquisición nosocomial.

1.3 Tipos de ITU según su patrón cronológico. ITU recurrente

Las *infecciones del tracto urinario recurrentes* se definen como tres episodios de cistitis aguda en los últimos doce meses o dos episodios en los últimos seis meses. Las ITU recurrentes afectan a 5-10% de las mujeres adultas y aproximadamente un cuarto de mujeres con un primer episodio de cistitis aguda desarrollará una recurrencia. La mayor parte de las ITU recurrentes afectan a mujeres premenopáusicas sanas sin alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. Clásicamente las ITU recurrentes se han clasificado como *reinfecciones* cuando el microorganismo responsable es distinto del que ocasionó el episodio inicial y como *recidivas* (responsable del 20% de las ITU recurrentes) cuando el microorganismo que causó la infección inicial es de nuevo aislado en la orina. El riesgo de infección recidivante parece estar influido por factores del propio huésped más que por factores propios del uropatógeno (13). Dichos factores se pueden clasificar en factores genéticos, factores anatómico-funcionales y factores conductuales.

La existencia de factores de tipo genético se sugiere por la mayor frecuencia de mujeres con ITU recurrentes con antecedentes maternos de ITU o con historia de ITU antes de los 15 años (33). Los factores anatómico-funcionales que afectan al vaciado de la vejiga urinaria, fundamentalmente el cistocele y la incontinencia urinaria, son las alteraciones que con mayor frecuencia se asocian a ITU recurrentes en las mujeres

postmenopáusicas (34), mientras que los factores conductuales son los más importantes en las ITU recurrentes que aparecen en las mujeres premenopáusicas.

Se ha sugerido que las ITU recurrentes que ocurren en las mujeres postmenopáusicas no asociadas con patología urológica podrían estar relacionadas con la presencia de niveles bajos de estrógenos vaginales, lo que parece condicionar un descenso en la concentración vaginal de glucógeno y secundariamente de *Lactobacillus* spp. Esta alteración de la ecología vaginal produciría un incremento del pH vaginal, que favorecería la colonización vaginal por enterobacterias (34). Está demostrado que la administración tópica de estrógenos vaginales reduce la incidencia de ITU recurrentes en este grupo de mujeres.

Como ya se ha mencionado, los factores de riesgo conductuales son de especial relevancia en las ITU recurrentes que se dan en mujeres premenopáusicas (33). El incremento del riesgo asociado a la actividad sexual se relaciona por un lado con el efecto mecánico, que parece favorecer la entrada de microorganismos a la vejiga urinaria, y por otro, con el método anticonceptivo utilizado. En este sentido, la utilización de espermicidas se ha asociado con un mayor riesgo de ITU recurrentes, por el efecto deletéreo que ejercen sobre la microflora vaginal, favoreciendo la colonización por cepas patógenas (35). También el uso de antibióticos anaerobicidas, particularmente la asociación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, parece que podría facilitar la aparición de recurrencias debido al efecto que ejercen sobre la microflora vaginal, favoreciendo la colonización vaginal por enterobacterias (36).

2 ETIOLOGÍA. PRINCIPALES PATÓGENOS URINARIOS

La etiología de la ITU está condicionada por factores del propio huésped como la edad, el sexo, embarazo, diabetes mellitus, presencia de sonda urinaria y estado inmune. Microorganismos que raramente infectan a la población sana pueden causar infección en pacientes con alteraciones anatómicas de las vías urinarias, metabólicas o inmunológicas. La exposición a antibióticos y el antecedente de hospitalización son dos circunstancias que también van a condicionar diferencias en el perfil etiológico (37).

Más del 95% de los casos de ITU están causadas por un único microorganismo, y la gran mayoría de cistitis agudas no complicadas (75-95%) están originadas por

Escherichia coli (31). Otras enterobacterias que le siguen en frecuencia son *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis*. Entre las bacterias grampositivas más comunes se encuentran *Staphylococcus saprophyticus*, enterococos y *Streptococcus agalactiae*.

Además de ser el principal agente etiológico de ITU, *E. coli* es el que más se ha asociado a recidivas (12). En principio, su prevalencia no muestra grandes variaciones en los distintos grupos de edad y sexo, sin embargo, esto no ocurre con otros microorganismos. Un ejemplo lo constituye *Klebsiella* spp. descrita en distintas publicaciones como agente causal más habitual en población de edad avanzada que en pacientes jóvenes (38)(39). Aunque *Klebsiella* spp., y en concreto *K. pneumoniae*, es un patógeno capaz de causar ITU en individuos sanos, la mayoría de infecciones se adquieren en el hospital o se asocian a pacientes con enfermedades de base (13).

Por otro lado, *P. mirabilis* aparece con mayor frecuencia en varones menores de 14 años y en mayores de 60 que en otros grupos de población (40). La infección por *P. mirabilis* es más habitual en pacientes con sonda urinaria o con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario que en pacientes sanos. Además, la ITU por *P. mirabilis* tiende a ser más grave que la producida por *E. coli* con una proporción mayor de pacientes que debutan con pielonefritis. Las bacteriemias de origen urinario por *P. mirabilis*, se relacionan con frecuencia con el uso de sonda urinaria. Adicionalmente, debido a su capacidad de formar cálculos y obstrucciones en el tracto urinario y a su relación con infecciones recurrentes, la patogenia de ITU debida a *P. mirabilis* ha recibido una atención considerable (13).

En mujeres sanas sexualmente activas, *S. saprophyticus* es el segundo agente causal más frecuente de ITU no complicada después de *E. coli*, siendo poco común en mujeres posmenopáusicas, hombres y niños (41). Aunque de forma infrecuente, esta bacteria también se ha relacionado con infecciones más severas como pielonefritis aguda, septicemia, nefrolitiasis y endocarditis (42). A diferencia de otros estafilococos coagulasa negativa que se adhieren con facilidad a catéteres urinarios y causan infecciones en pacientes hospitalizados o que se han sometido a manipulación genitourinaria, *S. saprophyticus* no posee esta capacidad y la infección en este tipo de pacientes es excepcional.

La detección en la orina de *S. agalactiae* durante el embarazo tiene especial importancia pues requiere la realización de profilaxis antibiótica intraparto para evitar

la infección neonatal por este microorganismo (43). Mientras que en gestantes *S. agalactiae* es una causa conocida de ITU y se relaciona con el riesgo de aborto espontáneo, rotura prematura de membranas, endometritis e infección neonatal, su aislamiento en el resto de población es más controvertido y su hallazgo es difícil de valorar (44). Según algunos autores, la identificación de *S. agalactiae* como agente etiológico de ITU en población adulta no gestante requiere descartar alguna patología subyacente. La ITU por este microorganismo se ha relacionado con ciertas enfermedades de base (cirrosis, diabetes o insuficiencia renal) o con alguna anomalía del tracto urinario (cálculos, hipertrofia prostática) (45).

En la pielonefritis no complicada, los agentes etiológicos son similares a los que causan cistitis no complicada. En más del 80% de los casos de pielonefritis aguda el agente causal es *E. coli*.

Los microorganismos implicados en la prostatitis bacteriana aguda suelen ser enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella* spp. o *P. mirabilis*, pero también otros como *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterococcus faecalis* (31).

En pacientes con enfermedades de base y en ITU complicadas, aunque *E. coli* sigue siendo el patógeno más común y representa el 40% de los aislados (46), el espectro etiológico es mucho más amplio, y a los aislamientos de *Proteus* spp. y *Klebsiella* spp. se añaden otros patógenos como *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, enterococos, estafilococos y levaduras (13).

Cuando existen anomalías estructurales y sobre todo en portadores de sonda vesical, además es frecuente el aislamiento de más de un agente causal. En el contexto de estas circunstancias, son habituales los gérmenes con altas tasas de resistencias antimicrobianas debido al contacto con el ambiente hospitalario y a la mayor exposición a los antibióticos.

Debido a la resistencia intrínseca que *P. aeruginosa* muestra a algunos antibióticos empleados comúnmente en la ITU, el tratamiento empírico puede resultar ineficaz si este patógeno no es considerado entre las causas de infección. Aunque se han descrito ITU en niños no hospitalizados en apariencia sanos, la mayoría de los casos se asocian a infecciones complicadas o de carácter nosocomial. Las ITU por *P. aeruginosa* generalmente aparecen como una complicación a la presencia de un

cuerpo extraño, obstrucción o después de instrumentación o cirugía en el tracto genitourinario. Los pacientes parapléjicos presentan un riesgo elevado de ITU por *P. aeruginosa*, y el uso frecuente de antibióticos en este contexto puede seleccionar a este microorganismo (13).

Las cepas de *Enterobacter* spp. surgen a menudo de la flora intestinal endógena de enfermos hospitalizados, pero pueden aparecer en brotes de fuentes comunes o diseminarse de paciente a paciente. Las infecciones son comunes en pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano y en aquellos en unidades de cuidados intensivos.

La ITU por *Citrobacter* spp. se relaciona a menudo con el empleo de sonda urinaria. *Citrobacter freundii* es la especie más común.

S. marcescens no es un componente común de la flora fecal humana, por tanto, la mayoría de las infecciones se adquieren de manera exógena. Es capaz de provocar una amplia variedad de infecciones nosocomiales.

P. stuartii es un microorganismo que rara vez se aísla en muestras clínicas, con excepción de la orina de pacientes procedentes de residencias de ancianos, o con catéteres urinarios insertados durante un largo periodo de tiempo.

M. morgani es un aislado nosocomial poco común que al igual que *P. stuartii* se asocia a la infección en pacientes portadores de sonda de larga duración (47).

Las cepas de *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. stuartii* y *M. morgani* se caracterizan por presentar una betalactamasa cromosómica inducible denominada AmpC. Los mutantes que generan altas concentraciones de esta enzima como resultado de una derrepresión estable pueden aparecer durante el tratamiento confiriendo resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro.

La especie de enterococo que con mayor frecuencia provoca ITU es *Enterococcus faecalis* seguida de *E. faecium*. La infección causada por esta bacteria en mujeres jóvenes y sanas es infrecuente. Por el contrario, en el contexto hospitalario, la infección por enterococos está bien documentada y se relaciona con el empleo de sondas urinarias o con la instrumentación genitourinaria. También se han asociado con ITU recurrente y con antecedentes de consumo antibiótico (13).

La ITU por estafilococos coagulasa negativa con la excepción de *S. saprophyticus* es infrecuente y se observa casi exclusivamente en pacientes

hospitalizados que muestran problemas subyacentes en el tracto urinario. *Staphylococcus epidermidis* es el responsable del 90% de estas infecciones. La mayor parte de los pacientes es portador de un catéter urinario y ha tenido una intervención quirúrgica reciente en el tracto urinario, se ha sometido a trasplante renal, tiene antecedentes de litiasis renal, presenta vejiga neurógena o uropatía obstructiva. Otros factores de riesgo son la edad avanzada y la duración prolongada de la hospitalización (13)(48).

Staphylococcus aureus como agente causal de ITU es poco común. Se caracteriza por invadir el riñón por vía hematógena y producir abscesos intrarrenales o perirrenales.

La ITU por *Candida* spp. es poco frecuente y se asocia a la diabetes, inmunosupresión o al consumo de tratamiento antibiótico de amplio espectro (49).

Los pacientes inmunodeprimidos son susceptibles de presentar episodios de ITU complicada por microorganismos que forman parte de la flora cutánea habitual como los estafilococos coagulasa negativa y otras bacterias grampositivas. En pacientes con trasplante renal por ejemplo, es relativamente frecuente la infección por *Corynebacterium urealyticum*, un bacilo grampositivo resistente a la mayoría de antibióticos, de crecimiento lento y urealítico causante de incrustaciones de estruvita en la mucosa infectada de la vejiga y en el sistema colector urinario. Este patógeno coloniza la piel del 25-37% de las personas hospitalizadas y causa sobre todo infecciones crónicas y recidivantes en ancianos e inmunodeprimidos. Otros factores de riesgo asociados a la infección por *C. urealyticum* son la hospitalización prolongada, tratamiento antibiótico previo, el uso de sondas de drenaje vesical y procedimientos en la vías urinarias (13).

Otros microorganismos menos frecuentes como *Gardnerella vaginalis*, se aíslan con frecuencia de la orina de mujeres con y sin síntomas urinarios, pero su papel patógeno no está claro (50).

3 PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

El término *uropatógeno* hace referencia a los microorganismos con capacidad de originar una ITU procedentes en su mayoría de la flora intestinal endógena. La

principal vía de invasión bacteriana del tracto urinario es a través de la uretra, la que se denomina vía ascendente, aunque existen otras menos frecuentes que son la vía directa, hematológica y la linfática.

En condiciones normales, el tracto urinario es estéril a excepción de la uretra distal que suele estar colonizada por microbiota cutánea y vaginal en el caso de la mujer. La colonización periuretral y vaginal persistente a partir de microorganismos procedentes del colon es un requisito que precede al episodio de ITU. Una vez establecida la colonización, las bacterias pueden ascender hasta la vejiga, pelvis o parénquima renal. Aunque la orina humana normal es un mal caldo de cultivo, los uropatógenos son capaces de usarla como medio de crecimiento mediante síntesis de uno o varios factores nutritivos como guanina, arginina y glutamina (13). Si los mecanismos de defensa del huésped (descritos más adelante) no son capaces de eliminar al microorganismo, se inicia la colonización del epitelio urinario que puede progresar a infección si se produce lesión del tejido y respuesta inflamatoria.

La vía directa, representa la segunda vía de acceso de los microorganismos al tracto urinario en frecuencia y está relacionada con la instrumentación genitourinaria (51).

La vía hematológica ocurre generalmente durante una bacteriemia por microorganismos relativamente virulentos como *S. aureus*, que pueden dar lugar a abscesos renales.

La demostración de la vía linfática en la patogenia de la ITU se basa en la existencia de conexiones linfáticas entre los uréteres y los riñones y al hecho de que un aumento de presión en la vejiga puede provocar un flujo linfático dirigido hacia el riñón (13).

Las diferentes formas de ITU son el resultado de un mecanismo complejo que se da al interaccionar factores dependientes del microorganismo patógeno y una serie de condiciones propias del huésped.

3.1 Factores dependientes del microorganismo

3.1.1 Factores de virulencia

La virulencia de un microorganismo condiciona en gran medida su potencial para establecer una infección.

Las características propias de un microorganismo (adhesinas, toxinas) que les permite invadir los tejidos y causar enfermedad en un huésped se denominan *factores de virulencia* (Tabla 2). Los factores de virulencia son fundamentales para sobrepasar los mecanismos de defensa del huésped. De forma inversa, en un huésped comprometido, los factores de virulencia bacterianos tienen una menor relevancia (13).

En una cepa de uropatógeno pueden coexistir distintos factores de virulencia, siendo más virulenta cuantos más factores concurren en ella.

Los genes de algunos factores de urovirulencia suelen duplicarse en los uropatógenos y también suelen unirse en forma de grandes segmentos de ADN multigénicos cromosómicos o plasmídicos, denominados *islas de patogenicidad*, y están ausentes en los coliformes que se encuentran en la microflora fecal normal (13).

E. coli uropatógeno, el microorganismo que produce la mayoría de ITU no complicadas, constituye un subgrupo específico de entre los ExPEC (*extraintestinal pathogenic Escherichia coli*), grupo de *E. coli* con especial capacidad para causar infecciones extraintestinales. En *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos denominados A, B1, B2 y D. Las cepas ExPEC, entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida D.

E. coli del grupo B2 producen el 69% de las cistitis, el 67% de las pielonefritis y el 72% de las sepsis urinarias (31).

Algunos factores de virulencia como las fimbrias tipo P, la aerobactina y la hemolisina, son más frecuentes en cepas de *E. coli* procedentes de pacientes con pielonefritis aguda o urosepsis que en cepas de *E. coli* de origen fecal (52). Sin embargo, las cepas de *E. coli* causantes de bacteriuria asintomática poseen una menor expresión de genes que codifican factores de virulencia.

Tabla 2. Factores de virulencia.

Factor	Acción
Adhesinas Fimbrias tipo I Fimbrias P	Adhesión al epitelio de la mucosa
Cápsula	Protección frente a fagocitosis
Hemolisina	Facilita la invasión de tejidos y lesiona células uroepiteliales
Proteína autotransportadora SAT-1	Favorece la invasión tisular
Factor necrosante citotóxico (CNF)-I	Interferencia en la fagocitosis y apoptosis
Aerobactina (sideróforo)	Facilita la captación de Fe
Lipolisacárido o endotoxina	Reducción del peristaltismo uretral y posible contribución a la respuesta inflamatoria del parénquima renal
Motilidad	Ascenso por el tracto urinario
Ureasa	Capacidad de producir urolitiasis infectiva

Modificado de Mandell GL.2010 (13)

3.1.1.1 Adhesinas

El mecanismo habitual de producción de las ITU es el ascenso de los microorganismos desde la zona periuretral hasta la vejiga urinaria en el caso de las cistitis agudas, hasta el parénquima prostático en el caso de las prostatitis agudas, y hasta la pelvis renal, a través de los uréteres en el caso de las pielonefritis agudas. Por tanto, el paso inicial y el más importante en la patogénesis de las ITU implica la adherencia del microorganismo al urotelio, lo que permite a la bacteria permanecer en el tracto urinario a pesar del efecto de arrastre del flujo de la orina. Si este paso se interrumpe, con ello se interrumpen los sucesivos y con ello se evita la infección. Además las adhesinas, al permitir un estrecho contacto entre los microorganismos y el epitelio urinario del huésped, permiten exponer al urotelio a altas concentraciones de productos tóxicos o inflamatorios de origen bacteriano, lo que incrementa la actividad de estos componentes sobre el epitelio urinario del huésped (53). Las fimbrias o pili de los microorganismos se consideran los principales ligandos responsables de esta adhesión.

Las fimbrias son apéndices filamentosos que parten de la superficie de la bacteria (Figura 1). En *E. coli* la mayoría de estructuras adherentes son fimbrias

proteicas que se unen a receptores específicos situados en las membranas de las células epiteliales. Se han identificado varios tipos de adhesinas pero los principales son las fimbrias de tipo I y las fimbrias P. Las fimbrias de tipo I se unen a las uroplaquinas, unos receptores del epitelio vesical y están presentes en la mayoría de las cepas uropatógenas. Las fimbrias P reconocen receptores glicolípidos renales y muestran de forma invariable una asociación más intensa con la gravedad de la enfermedad aguda, estando presentes en la mayoría de cepas aisladas de pielonefritis agudas (13). Los distintos tipos de adhesinas fimbriales comparten una estructura general similar, en forma de filamentos heteropoliméricos constituidos por subunidades proteicas que conforman el cuerpo de la fimbria. Ya sea en el extremo o bien intercaladas a lo largo de estos filamentos se encuentran unas estructuras moleculares diferenciadas llamadas adhesinas que se unen a receptores específicos del huésped. Una vez producida la adhesión al epitelio urinario, se activan una serie de reacciones que conducen a la reordenación del citoesqueleto de actina de forma que la célula rodea e internaliza la bacteria.

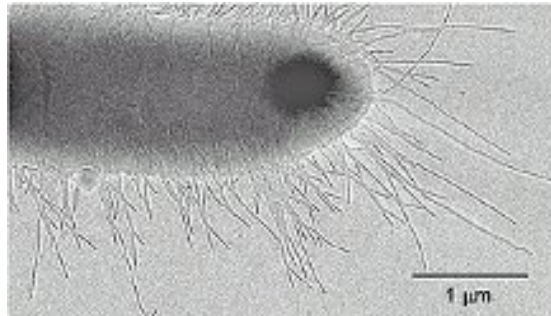


Figura 1. Fimbrias de *E. coli*. (Foto tomada de: <http://www.daviddarling.info/encyclopedia/P/pilus.html>)

Tras el proceso de invasión de las células epiteliales de la vejiga urinaria, las cepas pueden multiplicarse intracelularmente, eludiendo los mecanismos defensivos del huésped, invadiendo las capas más profundas del tejido vesical y replicándose en el interior de sus células. La formación de focos masivos bacterianos constituiría un reservorio quiescente crónico en la vejiga urinaria y su persistencia en el organismo sería la principal causa de la recurrencia o cronificación de las ITU.

3.1.1.2 Cápsula

La mayor parte de las células de *E. coli* uropatógenos poseen una cápsula de polisacáridos (antígeno K) que difiere de la cápsula que poseen las cepas comensales. Esta cápsula interfiere en los procesos de fagocitosis y protege al microorganismo frente a la opsonización y la lisis mediada por el complemento.

3.1.1.3 Toxinas y sideróforos

Además de las adhesinas, las cepas uropatógenas secretan proteínas específicas, toxinas, cuyo papel en la patogénesis de las ITU es aún controvertido. Ejemplos de dichas toxinas lo constituyen la hemolisina, la toxina autotransportadora tipo 1 (SAT-1), el factor necrosante citotóxico (CNF-1), que actúan favoreciendo la invasión tisular, y la aerobactina que es un sideróforo capaz de captar hierro necesario para el metabolismo y crecimiento de algunas bacterias (54)(55). La hemolisina es capaz de lisar eritrocitos ocasionando la liberación de hierro y otros nutrientes necesarios para el crecimiento bacteriano (56). La proteína autotransportadora SAT-1 está asociada con cepas de *E. coli* pielonefríticas y tiene actividad tóxica contra líneas celulares de origen renal o de vejiga. Las funciones del CNF-1 aun permanecen controvertidas pero se sabe que es capaz de inducir la apoptosis de células epiteliales de la vejiga “*in vitro*” y disminuir la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares.

3.1.1.4 Lipopolisacárido o endotoxina

El lipopolisacárido es un componente estructural de la membrana externa de la pared de todas las bacterias gramnegativas. Independientemente de su función estructural, se puede considerar un factor de virulencia debido a los efectos tóxicos en el huésped y a la respuesta inflamatoria que induce.

3.1.1.5 Motilidad y ureasa

Los flagelos son las estructuras responsables de dotar de movimiento a las bacterias. En el caso de los uropatógenos, los flagelos permiten ascender por la uretra en contra del flujo urinario, llegar a la vejiga y alcanzar el riñón a través de los uréteres.

En las especies productoras de ureasa (*Proteus* spp., *C. urealyticum*, *M. morgani*, *P. stuartii*, y en cierta medida, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.

y *Staphylococcus* spp.) se ha correlacionado la formación de cálculos de estruvita con la capacidad para causar urolitiasis infectiva o cistitis alcalina incrustante (13). La enzima ureasa es capaz de desdoblar eficazmente la urea presente en la orina y producir la alcalinización de la misma por producción de hidróxido amónico. Con la alcalinización precipitan Mg^{2+} y Ca^{2+} que habitualmente son solubles a pH fisiológico urinario. Como consecuencia de ello se producen los cristales de estruvita (fosfato amónico-magnésico) que dan lugar a los denominados cálculos infecciosos (Figura 2) y obstrucción de los catéteres urinarios (13).

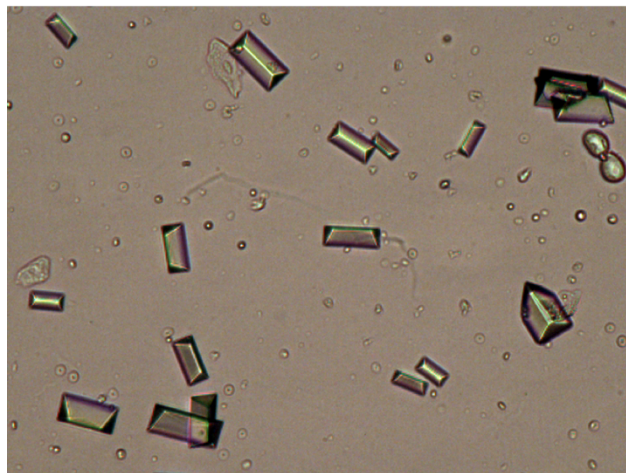


Figura 2. Cristales de estruvita (400 aumentos).

Dado que los microorganismos pueden estar localizados en los intersticios del material calculeoso mismo, es esencial eliminar la totalidad de dicho material de las vías urinarias para resolver la infección.

3.1.1.6 Biopelícula o biofilm

Los microorganismos son capaces de agregarse en acúmulos envueltos por una matriz compuesta por moléculas sintetizadas por la propia bacteria y otras procedentes del huésped formando comunidades estructuradas adheridas a las superficies (Figura 3). Las bacterias forman microcolonias rodeadas por canales llenos de agua que funcionan como un sistema circulatorio primitivo, que permiten el acceso a nutrientes, la eliminación de desechos y la comunicación interbacteriana. La

biopelícula o biofilm permite al microorganismo sobrevivir en condiciones ambientales adversas incluyendo las que el sistema inmune y los antibióticos producen.

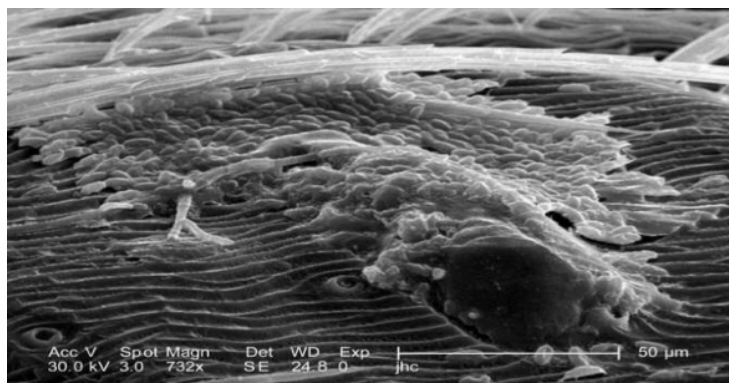


Figura 3. Biopelícula bacteriana sobre una superficie.
(Foto: Janice Haney Carr / CDC / Leah Lowrey, Michael Smith)

En el contexto clínico, la formación de biopelículas se ha observado en endocarditis de la válvula nativa, otitis media, placa dental, fibrosis quística. Además pueden formarse en casi todos los implantes médicos sintéticos como los catéteres intravasculares y urinarios, válvulas artificiales, marcapasos y productos ortopédicos. Las consecuencias de la formación de biopelículas son, entre otras, la inflamación crónica, la alteración de la cicatrización de las heridas, la mayor resistencia a los antibióticos y la diseminación de émbolos infecciosos (57).

Los catéteres urinarios están fabricados a base de polímeros naturales o sintéticos, de los cuales los más frecuentemente utilizados son el látex siliconizado y la silicona pura. Con independencia de la naturaleza química del material, cualquier bacteria o especie de *Candida* es capaz de adherirse al mismo y constituir biopelículas (58). En pacientes sin bacteriuria, en el momento de la colocación del dispositivo, se observan biopelículas bien constituídas al cabo de una semana, mientras que en el paciente bacteriúrico este periodo se acorta a tres días. En los pacientes sometidos a sondaje vesical permanente, la población bacteriana está constituida típicamente por 2 a 4 especies, la biopelícula tiene un grosor de 3-490 μm y alberga, embebidas en una matriz extracelular, un promedio de 400 capas de células. Algunos de los microorganismos asociados a biopelículas sobre sonda urinaria permanente son *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* y *P. mirabilis* (57).

Recientemente se ha descrito bacteriuria recidivante por el mismo microorganismo en pacientes en los que se cambia la sonda urinaria. Esto indicaría que el reservorio, además de la sonda urinaria, sería el propio tracto urinario, lo cual se puede afirmar al haberse demostrado la capacidad de los microorganismos de sobrevivir en el interior de las células uroepiteliales, donde también formarían biopelículas (59) (60).

Una característica crucial de las biopelículas es la extraordinaria resistencia a los antibióticos que presentan las bacterias que las constituyen. Existen varias razones que lo explican. En primer lugar, la matriz extracelular de polisacáridos que constituye la biopelícula actúa de barrera que impide el paso o inactiva algunos antibióticos. En segundo lugar, las bacterias embebidas en la biopelícula presentan un crecimiento más lento (probablemente por la falta de oxígeno y nutrientes) y una menor capacidad de división en comparación con las células planctónicas, de forma que la penetración y acción de los antibióticos que actúan en la fase exponencial (como los betalactámicos) resulta menos eficaz (61). En tercer lugar, el medio que rodea a las bacterias en la biopelícula puede llegar a crear un ambiente químicamente hostil para la acción de los antibióticos (cambios en el pH o anaerobiosis) (62). Como consecuencia de ello, el tratamiento antibiótico de una ITU asociada a sonda urinaria no suele erradicar la bacteria del biofilm, facilitando las recidivas.

Actualmente se están estudiando diversas formas de contrarrestar estos mecanismos de resistencia y así poder contar con esquemas terapéuticos eficaces frente a las biopelículas bacterianas. Uno de los mecanismos planteados es el de frenar la producción de la matriz extracelular mediante diversas sustancias. Así, las fluorquinolonas, los macrólidos, y algunos probióticos como el zumo de arándanos, han demostrado ser capaces de reducir la producción de biopelículas en diversos modelos (62)(63). Sin embargo, las dosis necesarias de algunos de estos fármacos para erradicar una biopelícula madura pueden llegar a ser tóxicas por lo que se han ensayado combinaciones de antibióticos como ofloxacino con fosfomicina o ambas con claritromicina con resultados favorables (64). A medida que avance el conocimiento de las bases genéticas de la producción y mantenimiento de las biopelículas surgirán nuevos esquemas terapéuticos.

3.2 Factores dependientes del huésped

Con la excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario normal es resistente a la colonización bacteriana y, gracias a una serie de mecanismos defensivos, es capaz de eliminar eficazmente aquellos microorganismos que consiguen acceder a la vía urinaria (Tabla 3).

Tabla 3. Mecanismos de defensa antibacteriana del huésped.

Orina (elevada osmolaridad, elevada concentración de urea y acidez)
Flujo de orina y movimientos peristálticos
Inhibidores de la adherencia: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína de Tamm-Horsfall • Mucopolisacáridos • Péptidos • IgA • lactoferrina
Flora vaginal y secreciones prostáticas
Respuesta inflamatoria: <ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos • Citocinas
Sistema inmunitario: <ul style="list-style-type: none"> • Inmunidad humoral • Inmunidad celular

Modificado de Mandell GL.2010 (13)

La primera línea de defensa del tracto urinario la constituye la orina, ya que, reúne una serie de características que dificultan la supervivencia de los microorganismos, principalmente una elevada osmolaridad y concentración de urea y un pH ácido. Más allá de las propiedades químicas de la orina, los mecanismos defensivos más importantes del huésped son la existencia de un flujo unidireccional de orina y de un movimiento peristáltico, desde el riñón a la vejiga urinaria, ambos críticos para mantener estéril el tracto urinario. El vaciado vesical junto con la dilución de la orina vesical por el flujo urinario ureteral, es capaz de eliminar la presencia de bacterias en la vejiga en pocas horas (65). La presencia de un residuo postmiccional favorece la proliferación bacteriana y altera este mecanismo defensivo.

La orina contiene además inhibidores de la adherencia bacteriana, entre los que destaca la proteína de Tamm-Horsfall, glicoproteína producida por las células

tubulares del asa ascendente de Henle (66) y mucopolisacáridos que se disponen en la superficie de las células del epitelio vesical (67). Asimismo el urotelio es capaz de producir péptidos con acción antimicrobiana, entre las que destaca las defensinas y la catelicidina, y lactoferrina que compite con los sideróforos de los microorganismos por el hierro, nutriente esencial para el crecimiento bacteriano.

La Ig A secretora está formada por un dímero y se origina de forma local por las células linfoides de la uretra y vejiga; su función parece ser impedir la adherencia bacteriana a la mucosa urinaria (47).

Por último, la flora vaginal normal, constituida por lactobacilos, forma una eficaz barrera frente a la colonización por gérmenes uropatógenos (67). La menor prevalencia de ITU en el varón se ha atribuido a la mayor longitud de la uretra y a una posible acción bactericida de alguno de los componentes de la secreción prostática (47).

Si a pesar de todo el microorganismo consigue superar esta primera línea defensiva y entra en contacto con el uroepitelio, el sistema inmune innato es capaz de poner en marcha una respuesta inmediata de carácter no específico. Esta respuesta se desarrolla gracias a la existencia de los llamados "*pattern recognition receptors*" (PRRs) que son receptores capaces de reconocer patrones moleculares altamente preservados presentes en los patógenos ("*pathogen-associated molecular patterns*" o PAMPs).

Tras entrar en contacto con el epitelio urinario los microorganismos inducen la aparición de una respuesta inflamatoria. La respuesta celular del huésped a la agresión microbiana se basa en la detección quimiotáctica y el envío de células fagocitarias al lugar de la infección. La eficacia de esta respuesta y el tipo de fagocitos depende del agente agresor, de su localización en el aparato urinario y del tipo clínico de ITU. La bacteriuria asintomática no estimula la presencia de leucocitos. Por el contrario, las infecciones agudas estimulan enérgicamente la llegada de los fagocitos y cuanto más importante sea la lesión, mayor será la respuesta. En las infecciones urinarias la respuesta inmunitaria dependiente de los leucocitos polimorfonucleares es mucho más importante que la respuesta inmunitaria específica (celular y humoral) por lo que se considera que es uno de los principales mecanismos defensivos del huésped frente a las ITU, especialmente en el caso de las pielonefritis agudas (68). Aunque en la orina

de pacientes con ITU es habitual la presencia de leucocitos polimorfonucleares, parece que no es aquí, sino en los tejidos donde ejercen su función principal.

4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ITU

La ITU afecta a hombres y mujeres de cualquier edad, aunque su incidencia varía según el grupo de edad, el sexo y condiciones predisponentes del paciente (69).

La frecuencia de ITU en lactantes es del 1-2%. Durante el primer año de vida es mucho más habitual en varones, pero a partir de esta edad, la ITU se hace más frecuente en niñas (70). En la mayoría de los estudios se ha observado que la ausencia de circuncisión predispone a la ITU en los lactantes y los niños pequeños (71) (72).

En las etapas preescolar y escolar, la ITU es más común en las niñas. En niños varones de edad preescolar, cuando se produce infección suele ir asociada a anomalías congénitas. La presencia de bacteriuria en la niñez condiciona un mayor riesgo para el desarrollo de bacteriuria en la edad adulta (73).

Salvo en los primeros meses de vida, las ITU son raras en varones adultos menores de 50 años. Tradicionalmente se ha considerado que las ITU en los varones estaban relacionadas con algún tipo de anomalía en el tracto urinario y por tanto se han tratado como ITU complicadas. Sin embargo, excepcionalmente se han descrito ITU no complicadas en varones entre 20-50 años (40). Entre los factores de riesgo asociados con ITU no complicada en varones encontramos las relaciones sexuales con mujeres altamente colonizadas por uropatógenos (74) y la homosexualidad (75). Además, la prevalencia de bacteriuria en varones aumenta con la edad como consecuencia de patologías de la próstata e instrumentación del tracto urinario.

Las ITU afectan sobre todo al sexo femenino; una de cada dos mujeres sufrirá al menos un episodio de ITU en su vida. El pico de incidencia de ITU no complicada en la mujer se da en la edad de máxima actividad sexual, de los 18 a los 39 años (31). Entre un 1-3% de las mujeres jóvenes padecen al menos un episodio de ITU al año (76), la mayoría en forma de cistitis no complicada, y con una frecuencia 30 veces mayor que en hombres de la misma edad. Los factores que favorecen el desarrollo de la infección en mujeres son la actividad sexual y la alteración de la flora vaginal y uretral por el uso

de diafragma y espermicidas, consumo de anticonceptivos orales y antibióticos. También se han asociado factores genéticos con la susceptibilidad de padecer ITU (77).

En mujeres embarazadas la prevalencia de bacteriuria asintomática es similar a las mujeres no embarazadas y varía entre un 2-11% siendo más frecuente en multíparas, mujeres con nivel socioeconómico bajo, infección urinaria previa, diabetes y otras enfermedades (78). Pese a que la prevalencia de bacteriuria asintomática sea similar, lo que sí aumenta significativamente son los casos de cistitis debido a las alteraciones anatómicas y funcionales que sufren las vías urinarias en esta situación. También existe un mayor riesgo para el desarrollo de pielonefritis, siendo la incidencia durante la gestación de 1-2% (43). Esto hace que la infección urinaria en el embarazo constituya un problema que debe ser estrechamente vigilado.

En mujeres diabéticas es más común la bacteriuria asintomática que en no diabéticas, con una prevalencia que varía del 8 al 14% dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad y del desarrollo de complicaciones, especialmente neuropatía periférica y proteinuria (26). En hombres diabéticos, sin embargo, no se observa una mayor prevalencia de bacteriuria asintomática que en los no diabéticos, situándose dicho valor en el 3% (79).

Después de la menopausia, el riesgo de infección es mayor debido a la pérdida de estrógenos que conlleva a un aumento del pH vaginal con producción de un cambio de la flora vaginal; los lactobacilos protectores son reemplazados por coliformes y otros uropatógenos.

Al menos el 10% de los varones y el 20% de las mujeres mayores de 65 años tienen bacteriuria asintomática (13). La prevalencia de bacteriuria aumenta de forma sustancial en ambos sexos con la edad. La incidencia de ITU sintomática en pacientes de edad avanzada es menos conocida. El riesgo de padecer ITU sintomática en el anciano se ha relacionado con el sexo masculino (debido a alteraciones prostáticas), enfermedades de base, instrumentación urinaria, cualquier obstrucción anatómica o funcional y diabetes (80)(81)(82). En mujeres, además, se relaciona con un vaciamiento deficiente de la vejiga debido al prolapso y la suciedad del periné por incontinencia fecal.

5 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo engloban aquellas situaciones que hacen al paciente más vulnerable a padecer una ITU o la hacen más grave adquiriendo la categoría de ITU complicada (Tabla 4).

Su identificación representa un punto clave en el manejo adecuado de la infección. Los factores de riesgo se pueden agrupar según provoquen alteraciones en el flujo urinario normal, procesos sistémicos que predispongan o agraven el proceso infeccioso y los asociados a la presencia de dispositivos en la vía urinaria (16).

Tabla 4. Factores de riesgo de ITU complicada.

<p>1. Alteraciones del flujo urinario</p> <p>1.1. Orgánicas</p> <p>1.1.1. Reflujo vesicoureteral</p> <p>1.1.2. Instrumentación. Cateterismos urinarios y cirugía endoscópica</p> <p>1.1.3. Obstrucción. Hiperplasia benigna de próstata, tumores, estenosis uretral, litiasis</p> <p>1.2. Funcionales</p> <p>1.2.1. Embarazo</p> <p>1.2.2. Disfunción vesical. Vejiga neurógena, incontinencia</p> <p>1.3. Alteraciones estructurales. Malformaciones, derivaciones urinarias quirúrgicas, fístulas</p> <p>2. Procesos predisponentes y/o agravantes</p> <p>2.1. Diabetes mellitus</p> <p>2.2. Compromiso inmune</p> <p>2.3. Edad avanzada</p> <p>2.4. Hospitalización/institucionalización</p> <p>2.5. Neoplasia</p> <p>2.6. Insuficiencia renal crónica</p> <p>3. Presencia de dispositivos en la vía urinaria. Sondas, nefrostomías percutáneas, doble J</p>

Modificado de Martín JC, 2004(83).

5.1 Alteraciones en el flujo de orina normal

5.1.1 Orgánicas

5.1.1.1 Reflujo vesicoureteral (RVU)

Se deriva de una anomalía en la unión ureterovesical que provoca el paso anormal anterógrado de la orina desde la vejiga en dirección al riñón favoreciendo la infección ascendente. Es un factor predisponente para la infección, sobre todo durante la niñez. El RVU no provoca daño renal en sí pero asociado a ITU se relaciona con un gran poder destructivo, cicatrización renal secundaria y lesión renal progresiva (84). La ITU en menores de 5 años debe tratarse con el fin de evitar nuevas cicatrices renales o progresión a pielonefritis crónica. En la mayoría de los niños con RVU esta anomalía desaparece con la maduración de la unión ureterovesical aunque en algunos casos hay que recurrir a la cirugía (65). En los adultos, por el contrario, el reflujo asociado a lesión renal importante evoluciona independientemente del tratamiento médico o quirúrgico, a una pielonefritis atrófica.

5.1.1.2 Instrumentación

Las ITU de este origen deben tratarse sin excepción. La profilaxis de forma sistemática antes de realizar un cateterismo urinario o una cirugía endoscópica es controvertido salvo en casos de bacteriuria asintomática o ITU previa a la instrumentación (83).

5.1.1.3 Obstrucción

La obstrucción es el factor más importante de persistencia bacteriana en el tracto urinario (13). La obstrucción provoca un efecto sinérgico sobre la infección, pues el acúmulo de orina favorece un mayor crecimiento bacteriano. Además, al estar limitada la dilución del inóculo bacteriano, los microorganismos tienen mayor facilidad para ascender en contra del flujo urinario y provocar pielonefritis. El tratamiento irá dirigido a resolver la obstrucción, hecho sin el que difícilmente será posible erradicar la infección.

Las causas más frecuentes de obstrucción abarcan la hipertrofia benigna prostática, tumores en la vejiga o pélvicos (cuello uterino, próstata, útero, recto), estenosis uretral y litiasis o cálculos en la vejiga.

Esta afectación es más común en los hombres de edad avanzada y a menudo es causada por hiperplasia benigna de próstata. La litiasis y el cáncer de vejiga también se observan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. A medida que los varones envejecen, aumentan enormemente sus probabilidades de presentar este tipo de patologías.

5.1.2 Funcionales

5.1.2.1 Embarazo

La ITU es la primera causa de fiebre y es la complicación infecciosa más común durante el embarazo. Entre los cambios fisiológicos que favorecen el riesgo de ITU cabe destacar la dilatación de los uréteres, compresión de la vejiga (favorece la aparición de residuo postmiccional), influencia hormonal (disminución del peristaltismo ureteral debido a la progesterona y facilidad de adhesión de los microorganismos al epitelio debido a los estrógenos), alcalinización de la orina, aumento de concentración de azúcares y aminoácidos, etc (31). Sin un tratamiento antibiótico adecuado se asocia a una gran morbilidad materno-fetal (pielonefritis aguda y bajo peso al nacer). Por ello, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda realizar un cribado sistemático en el primer trimestre del embarazo y todas las mujeres con bacteriuria asintomática deben recibir tratamiento antibiótico para evitar una infección posterior. Una vez concluido el tratamiento se realizará un urocultivo de control y periódicamente hasta el final del embarazo. La persistencia de un urocultivo positivo después del tratamiento de la bacteriuria asintomática sugiere infección del parénquima renal (43). En ITU recurrentes puede establecerse profilaxis continua. En caso de bacteriurias por estreptococos grupo B se realizará profilaxis durante el parto para evitar el riesgo de infección neonatal.

5.1.2.2 Disfunciones vesicales

Los pacientes lesionados medulares con vejiga neurógena tienen limitados los mecanismos de defensa del tracto urinario. Suelen presentar obstrucción esfinteriana, vejigas de alta presión y distensión vesical que conducen al RVU, residuos urinarios elevados y litiasis, situaciones que empeoran con el frecuente uso de sondas vesicales. La ITU en pacientes con alteración de la dinámica miccional de origen neurológico

presenta un problema particular de diagnóstico y tratamiento (79). Dado que en estos pacientes la bacteriuria es muy frecuente, el uso indiscriminado de antibióticos conlleva a la selección de cepas resistentes, colonización por hongos y aparición de efectos adversos (65) (83) (85).

5.1.3 Alteraciones estructurales

En los casos de alteraciones congénitas o adquiridas de la vía urinaria, en los que existe estasis de orina y/o presencia de gérmenes saprófitos con capacidad de sobrecrecimiento, las ITU se presentan con frecuencia. Sin una corrección de la alteración anatómica es normal el fracaso terapéutico. Por lo tanto, es importante realizar estudios diagnósticos combinados para conocer cual es la anomalía y así tomar medidas paliativas temporales (nefrostomías, cistostomías) hasta poder adoptar una estrategia curativa definitiva que a su vez, elimine la posibilidad de reinfección(86).

5.2 Procesos predisponentes y/o agravantes

5.2.1 Diabetes mellitus

La diabetes en si misma no es un factor que predisponga a la infección si no existe neuropatía diabética que produzca alteraciones del vaciado vesical, nefropatía diabética avanzada con insuficiencia renal o instrumentalización del tracto urinario. Sí que predispone en cambio a la ITU complicada y a pielonefritis aguda de mayor gravedad. Se piensa que el deterioro de los mecanismos de defensa del huésped predispone a la persistencia de microorganismos nefropatógenos, aunque faltan datos específicos sobre la aparición de complicaciones renales (18). Las altas concentraciones de glucosa en la orina interfieren con la función de los leucocitos polimorfonucleares y con el mecanismo de la fagocitosis. Los diabéticos son especialmente vulnerables a la progresión rápida a una infección parenquimatosa renal y las complicaciones subsiguientes. Por un lado, las lesiones vasculares que alteran el metabolismo celular y originan lesiones tisulares, favorecen el anidamiento de microorganismos en dicho tejido necrótico y reducen la penetración antimicrobiana en el parénquima renal. La respuesta alterada del huésped predispone además a la formación de gas en los tejidos provocando necrosis papilar y pielonefritis

enfisematosa, cuyo tratamiento implica una antibioticoterapia vigorosa y cirugía con drenaje del foco séptico(65).

5.2.2 *Compromiso inmune*

El riesgo de sufrir infecciones en pacientes neutropénicos es mayor cuanto menor es el recuento de neutrófilos. El uso de sondas en estos pacientes y la duración del cateterismo condiciona la incidencia de ITU; dado que es frecuente que permanezcan asintomáticos en esta situación, se deben realizar cultivos sistemáticos de orina para su detección.

En pacientes infectados con VIH está incrementado el riesgo de ITU grave pero la respuesta al tratamiento es habitualmente satisfactoria. En ocasiones se recomiendan ciclos más largos de tratamiento dada la tendencia a la recurrencia, la infección por múltiples microorganismos y la presencia de cepas resistentes(87).

En el caso de los trasplantes renales, la ITU supone la complicación más frecuente (65). Estos pacientes son susceptibles de ITU complicada por estafilococos coagulasa negativa y *C. urealyticum* además de los patógenos habituales, presentando riesgo de bacteriemia durante los 4-6 primeros meses y con frecuencia recidivas. Algunos antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos, entre otros) compiten con la ciclosporina en su metabolismo hepático, lo que determinará la elección del tratamiento.

5.2.3 *Edad avanzada*

Este grupo de población presentan una mayor prevalencia de ITU y bacteriuria debido a varias circunstancias: entorno con mayor exposición a gérmenes, patologías asociadas, hipertrofia prostática en hombres, disminución de funciones fisiológicas y alteraciones del sistema inmunitario. El factor más importante es la presencia de sondas ya que en ancianos con ITU está asociada a un mayor riesgo de bacteriemias, shock séptico y muerte prematura. En las mujeres posmenopáusicas los niveles bajos de estrógenos favorecen la colonización vaginal por enterobacterias y por lo tanto se incrementa el riesgo de infección del tracto urinario.

5.2.4 Hospitalización/institucionalización

El 40% de las infecciones nosocomiales son de origen urológico. Los pacientes varones de edad avanzada representan el mayor grupo de riesgo, aunque también se han descrito como factores desencadenantes la incorrecta manipulación de la sonda urinaria y el aumento de la instrumentación quirúrgica. Existen otras condiciones propias del paciente que agravan la infección como diabetes, inmunodepresión, malnutrición, alcoholismo y neoplasias. Además, el uso abusivo de antibióticos de amplio espectro favorece la aparición de gérmenes multirresistentes (65). La actuación en el tratamiento de ITU nosocomiales se basa fundamentalmente en la prevención.

5.2.5 Neoplasia

Las neoplasias y los tratamientos quimioterápicos comprometen al sistema inmune del paciente y por lo tanto, lo hacen más susceptible de adquirir infecciones. Las neoplasias que afectan al abdomen y pelvis o retroperitoneales pueden provocar complicaciones obstructivas que afecten a la vía urinaria y aumentar el riesgo de ITU(65).

5.2.6 Insuficiencia renal crónica

Las ITU son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal crónica, y en particular, en aquellos sometidos a hemodiálisis por presentar deterioro del sistema inmune. En estos pacientes la producción de orina es escasa y ello supone un factor determinante para el desarrollo de infección. La infección es una causa importante de morbimortalidad, llegando a fallecer de septicemia aproximadamente el 10% de los pacientes en hemodiálisis, y siendo en la mayoría de los casos de origen urológico. En estos enfermos se debe aplicar un tratamiento con antibióticos que alcancen una alta concentración en orina, ya que el déficit de concentración de orina puede impedir que los fármacos alcancen niveles bactericidas. Se deben evitar los fármacos potencialmente nefrotóxicos como los aminoglucósidos y se ajustará la dosis de manera estricta para evitar concentraciones plasmáticas anormalmente altas que conlleven a mayor riesgo de efectos secundarios(65).

5.3 Presencia de dispositivos en la vía urinaria

La ITU asociada a catéter representa la complicación infecciosa más frecuente en pacientes hospitalizados y en centros de larga estancia (88). El factor de riesgo más importante en relación con el desarrollo de bacteriuria asociada a sondas es la duración del sondaje. A partir de las dos semanas, alrededor del 50% de los pacientes sondados presenta bacteriuria intensa, y esta es prácticamente universal después de los 30 días. Sin embargo, la mayor parte de los episodios de bacteriuria son asintomáticos y en estos casos el tratamiento no está indicado ya que no reduce la incidencia posterior de la misma ni el desarrollo de infección sintomática (31). Sin embargo, la bacteriuria asintomática por microorganismos productores de ureasa sí que justificaría el tratamiento antibiótico debido al riesgo de formación de incrustaciones y obstrucción de la sonda. La colonización de la sonda con frecuencia es polimicrobiana. Junto a la presencia de otros factores de riesgo (edad avanzada, enfermedad de base, lesión medular, etc.) puede derivar en ITU de carácter complicado. Los pacientes con infección sintomática deben recibir tratamiento antibiótico sin excepción.

Aunque las cepas bacterianas aisladas de pacientes con sonda parecen ser menos virulentas, tienen la capacidad de adherirse a la pared del catéter urinario y formar biopelículas. Una vez constituidas, las biopelículas protegen a los microorganismos de la acción bactericida de los antibióticos y de la respuesta inmune del hospedador (89). Además, las biopelículas formadas en la sonda urinaria pueden ser un importante reservorio para seleccionar y transmitir cepas resistentes y con frecuencia suponen el origen de bacteriemias por bacterias gramnegativas en pacientes hospitalizados (90). Son importantes las medidas preventivas de manejo de la sonda y correcta higiene para evitar la transmisión cruzada de microorganismos resistentes entre pacientes.

6 ITU NOSOCOMIAL. ITU ASOCIADA AL SONDAJE URINARIO

Se considera ITU nosocomial a la adquirida durante la estancia hospitalaria. En la actualidad, el concepto de infección asociada a la asistencia sanitaria ha traspasado el marco del hospital, por lo que en la última revisión de 2008, de los *Centros para el*

Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, en Estados Unidos, el término nosocomial fue sustituido por infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRA). Se definen como tal, las infecciones que tienen relación con prácticas asistenciales en pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios, en contacto con el sistema sanitario (91).

Hoy en día, la infección nosocomial sigue siendo la complicación más frecuente en pacientes hospitalizados (92). En el último informe del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) las ITU representaron el 20,1% de todas las infecciones nosocomiales (93). El factor predisponente más importante para la ITU nosocomial es el sondaje urinario, que altera los mecanismos defensivos del huésped y facilita el acceso de los uropatógenos a la vejiga (91). El sondaje además de facilitar la entrada de los microorganismos al tracto urinario, impide el vaciamiento completo de la vejiga e implica su frecuente manipulación, durante la cual pueden depositarse microorganismos presentes en las manos del personal que lo manipula (58).

La incidencia de bacteriuria asociada al catéter urinario permanente con un sistema de drenaje cerrado se aproxima a un 3-8% diario, de forma que a partir del día 30 la colonización bacteriana es prácticamente universal. En comparación, el 3,1% de los pacientes con sondaje intermitente desarrollan bacteriuria y solo el 1,4% de los hospitalizados no sondados. La duración del sondaje es por tanto el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una bacteriuria asintomática.

Aunque la inmensa mayoría de las bacteriurias asintomáticas no evolucionan a una infección sintomática y se desconoce cuales son los factores de riesgo asociados a la aparición de síntomas en estos pacientes (91), sí que suponen un importante reservorio de microorganismos multirresistentes tanto en hospitales como en los centros de larga estancia.

Los estudios indican que menos de una cuarta parte de los pacientes con bacteriuria portadores de sonda desarrollan ITU sintomática. En el 4% de los casos además, la bacteriuria asociada a sonda se complica con una bacteriemia. La bacteriuria asociada a sonda es también la fuente más frecuente de bacteriemia por gramnegativos en pacientes hospitalizados (94).

El origen de los uropatógenos en los pacientes sondados puede ser la flora endógena del paciente, del personal sanitario o de los objetos inanimados. Como

demuestran algunos estudios, los determinantes de virulencia de los uropatógenos, como las fimbrias P, tienen una importancia mucho menor en la patogenia de las ITU nosocomiales que en la de las ITU no complicadas (95).

Aproximadamente dos tercios de los uropatógenos que producen bacteriuria asociada a sonda se adquieren por vía extraluminal (ascenso a lo largo de la superficie de contacto entre la sonda y la mucosa uretral) y un tercio se adquieren por vía intraluminal (96).

La ITU nosocomial puede ser producida por una amplia variedad de bacterias, muchas de las cuales son resistentes a múltiples antimicrobianos. Aunque menos prevalente que en la ITU no complicada, *E. coli* sigue siendo el agente etiológico más frecuente en la bacteriuria asociada a sonda (97). Otras bacterias como *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, estafilococos coagulasa negativa y *Enterococcus* spp. producen la mayor parte del resto de ITU. La bacteriuria en pacientes sondados a largo plazo suelen ser polimicrobianas y aparecen con mayor frecuencia microorganismos como *P. mirabilis*, *P. stuartii* y *M. morgani*.

En el sondaje permanente, y especialmente en pacientes sometidos a tratamientos antibióticos múltiples, y/o ingresados en centros sociosanitarios, es relativamente frecuente el aislamiento de gramnegativos multirresistentes y particularmente enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Este tipo de betalactamasas son enzimas de codificación plasmídica que confieren resistencia clínicamente significativa a las penicilinas y a las cefalosporinas con excepción de las cefamicinas y que son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas. La rápida diseminación mundial de BLEE ha sido uno de los fenómenos epidemiológicos más importantes a nivel infeccioso en los últimos 20 años. Actualmente, la prevalencia de bacterias productoras de BLEE muestra importantes variaciones. La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE es superior en las infecciones nosocomiales, de manera que si en las bacteriemias comunitarias por *E. coli* BLEE podemos estar en un rango de prevalencias del 3 al 10%, en el caso de las nosocomiales sería del 10 al 25% (98).

Un problema creciente en los hospitales españoles y sin relevancia clínica hace pocos años, es la emergencia de bacteriemias por *P. aeruginosa* multirresistente, cuyo foco de origen a menudo es el tracto urinario (99).

A pesar de que en los centros sociosanitarios hasta el 30% de los pacientes están colonizados, la ITU sintomática por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) es poco frecuente (100).

La realización de una detallada historia clínica para determinar los antibióticos administrados recientemente es fundamental en la elección del tratamiento. Se ha demostrado que la utilización de un determinado antibiótico en los 1-2 meses previos aumenta significativamente la posibilidad de una ITU por un microorganismo resistente al mismo. Además, debe considerarse el antecedente de colonización-infección previa por microorganismos resistentes del propio paciente; así, la colonización previa por SARM o BLEE deberá incluirse entre las posibilidades etiológicas (61).

7. TRATAMIENTO

7.1 Antibióticos disponibles para el tratamiento de ITU

Existen distintos tipos de antibióticos válidos para el tratamiento de una ITU. La clasificación de dichos antibióticos se puede realizar desde varios puntos de vista; estructural (betalactámicos, quinolonas, amoglucósidos, etc), actividad (amplio espectro, espectro restringido, bacteriostáticos, bactericidas), vía de administración (orales, parenterales), o según la diana molecular de acción antimicrobiana (síntesis de la pared celular, enzimas bacterianas, síntesis de ADN o síntesis proteica). Desde el punto de vista clínico, lo más usual es agruparlos en función de la clase estructural.

7.1.1 Betalactámicos

Este tipo de antimicrobianos debe el nombre a que en su estructura molecular presentan un anillo estructural betalactámico, esencial para su actividad antibacteriana. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana, pero para ejercer su acción la célula se debe encontrar en fase exponencial de crecimiento. Se unen covalentemente a las enzimas encargadas de estructurar los enlaces internos de la pared de péptidoglicano bacteriana, las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) y las inactivan. Esta inactivación tiene como consecuencia

final la puesta en marcha de un proceso autolítico que desemboca en la destrucción del microorganismo.

Son por tanto antibióticos bactericidas, con actividad tiempo-dependiente. La eficacia clínica se correlaciona con la obtención de un tiempo de persistencia de antibiótico libre (no unido a proteínas) por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) en torno al 50-60% del intervalo entre dosis consecutivas. El efecto postantibiótico es de 2 horas en cocos grampositivos y menor o inexistente frente a bacilos gramnegativos(101).

Se excretan con rapidez en la orina desde las células tubulares renales y por tanto tienen una semivida corta. Su distribución es buena en la mayoría de los tejidos pero en algunos como la próstata, es nula en ausencia de inflamación. Su concentración en orina es elevada, incluso en presencia de una función renal moderadamente reducida. La concentración cortical y medular de betalactámicos supera los niveles séricos.

7.1.1.1 Amoxicilina/ácido clavulánico

La penicilina G y sus derivados constituyeron durante años el tratamiento de un gran número de enfermedades infecciosas. No obstante, las cepas clínicas inmediatamente desarrollaron resistencia, sobre todo por la producción de betalactamasas, las que además se pueden transferir de unas bacterias a otras favoreciendo su diseminación a otras especies(102). Por ello, gran parte de los esfuerzos en el ámbito de los antibióticos betalactámicos se ha centrado en el diseño de estrategias encaminadas a neutralizar y contrarrestar la acción de las betalactamasas(103)(104)(105).

En 1967 se inició un programa de investigación encaminado a detectar metabolitos microbianos con actividad inhibitoria de las betalactamasas cuya consecuencia fue el descubrimiento del ácido clavulánico (Figura 4) producido por *Streptomyces clavuligerus*(106). El ácido clavulánico muestra una escasa actividad antimicrobiana, pero una importante capacidad para inhibir algunas betalactamasas. En 1975 fue registrado y en 1981 se comercializó en combinación con amoxicilina(107)(108).

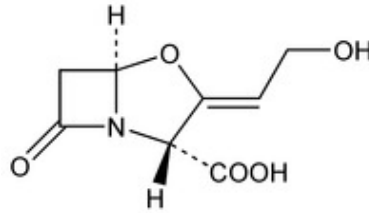


Figura 4. Estructura molecular del ácido clavulánico.

Los inhibidores de las betalactamasas son moléculas con una elevada afinidad por las betalactamasas (mayor que la de los antimicrobianos con los que se combinan), a las que inhiben irreversiblemente, protegiendo de su acción a los betalactámicos asociados y ampliando el espectro a bacterias productoras de betalactamasas(109)(110).

En lo que respecta a las ITU, la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico es activa frente a bacterias grampositivas aerobias y facultativas como *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos productores de betalactamasas, *S. agalactiae* y otros estreptococos betahemolíticos, *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., y bacterias gramnegativas aerobias y facultativas como *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* y *Klebsiella* spp.

Este tipo de antimicrobiano que tiene capacidad anaerobicida puede favorecer la aparición posterior de recurrencias debido al desequilibrio ecológico que produce en la flora vaginal. La reducción de flora anaerobia facilita el aumento del pH local y la consecuente invasión del introito vaginal por uropatógenos procedentes de la flora fecal (31).

Los mecanismos de resistencia bacterianos frente a los inhibidores de betalactamasas pueden ser varios.

Uno de ellos es la hiperproducción de TEM-1 (también TEM-2 y SHV-1), el mecanismo más frecuente descrito (111), generalmente debido a pequeños plásmidos multicopia o a mutaciones en el promotor. Otro mecanismo de resistencia lo constituyen las alteraciones de la permeabilidad por pérdida de porinas (112), y otra posibilidad es la hiperproducción de betalactamasa cromosómica *AmpC*. También se ha descrito la producción de betalactamasas plasmídicas del tipo OXA-1 (113), mucho menos sensible a la inhibición que las del tipo TEM y SHV. Por último, como resultado

de la adaptación al amplio uso de asociaciones de betalactámico e inhibidor, recientemente han surgido betalactamasas con afinidad disminuida por los inhibidores de betalactamasas o betalactamasas resistentes a inhibidores (IRT) que derivan de TEM-1, TEM-2 o SHV-1 (114).

7.1.1.2 Cefalosporinas

Las cefalosporinas constituyen probablemente el grupo de antibióticos más amplio en cuanto a moléculas desarrolladas y comercializadas. Se encuentran entre los grupos de antimicrobianos más prescritos debido a su amplio espectro de actividad, baja toxicidad, facilidad de administración y a un perfil farmacocinético favorable.

Se desarrollan inicialmente a partir de la cefalosporina C (Figura 5), un compuesto muy minoritario en los cultivos del hongo donde fueron descritas por primera vez, *Acremonium chrysogenum*. Se trata de un núcleo dotado de actividad frente a grampositivos y gramnegativos, y que además es resistente a la hidrólisis por penicilasas. Clásicamente se han venido agrupando en generaciones, en términos generales, la evolución de las generaciones se ha acompañado de un incremento de su espectro y de su actividad intrínseca frente a gramnegativos, con una progresiva reducción de la actividad frente a grampositivos. Se han desarrollado numerosas moléculas, y han llegado a utilizarse clínicamente alrededor de 50, aunque la distribución de países en que se han utilizado ha sido bastante heterogénea. Las cefalosporinas de segunda generación y las de tercera generación orales son las más utilizadas en el tratamiento de ITU.

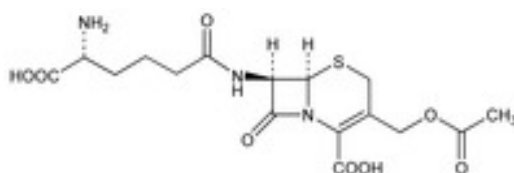


Figura 5. Estructura molecular de la cefalosporina C.

Su mecanismo de acción es similar al del resto de los betalactámicos; las cefalosporinas se unen covalentemente a las PBP y las inactivan poniendo en marcha de un proceso autolítico que destruye al microorganismo.

Las cefalosporinas se caracterizan por su amplio espectro. El grupo de microorganismos intrínsecamente resistentes incluye, entre los patógenos urinarios, *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (solo muestra sensibilidad frente a ceftarolina) y *Enterococcus spp.* (115). Son eficaces en infecciones urinarias no complicadas, sobre todo en ambientes con elevada tasa de resistencia a otros fármacos más específicos, como el cotrimoxazol o las fluoroquinolonas (116).

Aunque se han descrito sistemas de expulsión que afectan a las cefalosporinas, no parece que estos sean la principal causa de resistencia. La reducción o modificación de las porinas, que dificulta la penetración del antimicrobiano a través de la pared bacteriana, sí parece tener mayor trascendencia, sobre todo si se combina con otros mecanismos de resistencia, principalmente enzimáticos (117). Las alteraciones de la diana pueden tener importancia en ciertos casos específicos. Sin embargo, al igual que en otros betalactámicos, el principal mecanismo de resistencia es el enzimático. En los últimos años la resistencia a betalactámicos se ha visto alterada por la aparición y difusión de ciertas betalactamasas plasmídicas conocidas, como betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La presión ejercida por el amplio uso de cefalosporinas de tercera generación ha hecho que la incidencia de cepas productoras de BLEE en los aislamientos clínicos aumentase rápidamente. Datos recientes sobre la prevalencia en orina de *E. coli* BLEE en nuestro país sugieren que se encuentra entre el 3-10% (31) con una clara tendencia al aumento a lo largo del tiempo (118).

7.1.1.3 Aztreonam

Los monobactámicos son betalactámicos monocíclicos derivados del ácido 3-aminomonobactámico. El primer monobactámico introducido en clínica fue el aztreonam (1986) y es el único disponible en España (Figura 6). El aztreonam es de origen sintético, derivado del antibiótico natural producido por *Chromobacterium violaceum* y fue desarrollado por Sykes y cols. (119).

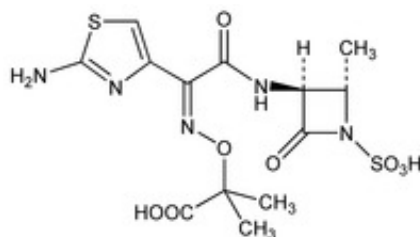


Figura 6. Estructura molecular del aztreonam.

Interfiere en la síntesis de la pared celular, uniéndose a una PBP3 e inhibiendo la transpeptidación y determinando la aparición de formas filamentosas con pared debilitada que llevan a la destrucción celular (120)(121).

Solo es activo frente a bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. No inhibe a las bacterias grampositivas por carecer de afinidad por sus PBP. Tampoco es activo frente a bacterias anaerobias.

Los estudios iniciales demostraron que el aztreonam era muy resistente a la acción de las betalactamasas y que además no inducía su producción (120)(122). Sin embargo, su introducción, como la de otros betalactámicos, ha determinado la aparición de betalactamasas o de mutaciones en los genes encargados de su regulación, que posibilitan su hidrólisis enzimática (123), y en la actualidad éste es el principal mecanismo de resistencia. En España, la desrepresión de la cefalosporinasa de la clase C (AmpC) es el principal mecanismo de resistencia de las enterobacterias al aztreonam. Por otra parte, la presencia de alteraciones en la permeabilidad (pérdida de porinas) potencia la resistencia conferida por las betalactamasas (124).

Su administración en forma de monoterapia está indicada únicamente para infecciones urinarias. Por otra parte, al no presentar hipersensibilidad cruzada con las penicilinas y las cefalosporinas, puede emplearse en caso de alergia a estos betalactámicos cuando no exista otra alternativa eficaz.

7.1.1.4 Carbapenémicos

Son derivados de la tienamicina, un compuesto producido por *Streptomyces cattleya*. Dentro del grupo de los betalactámicos son los antibióticos con mayor espectro de acción debido a una excelente estabilidad frente a enzimas betalactamasas. Además, atraviesan la membrana externa de las bacterias

gramnegativas a través de una proteína específica de dicha membrana, OprD, lo que explica la falta de resistencia cruzada con otros betalactámicos.

Los carbapenémicos inhiben la síntesis de la pared celular en su último paso, la transpeptidación, al igual que el resto de betalactámicos.

Se han aprobado cuatro antibióticos carbapenémicos para su uso clínico: ertapenem, doripenem, imipenem y meropenem. Su espectro antibacteriano es similar en los cuatro tipos, pero doripenem, ertapenem y meropenem son ligeramente más activos frente a enterobacterias que el imipenem (Figura 7).

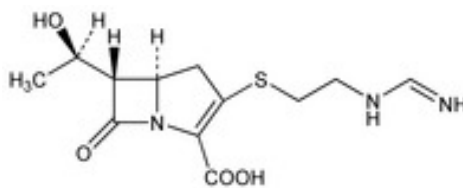


Figura 7. Estructura molecular del imipenem.

La mayoría de las enterobacterias se inhiben por el imipenem a concentraciones de 1 µg/mL o menos; algunas cepas de *Morganella* spp. y *Proteus* spp. tienen valores de CMI de 2-4 µg/mL. El doripenem es el carbapenémico más activo frente a *Pseudomonas* spp. y el ertapenem no tiene actividad frente a ella. *S. aureus* sensible a meticilina y *S. epidermidis* son sensibles a los carbapenémicos. Las cepas sensibles a penicilina de *E. faecalis* son sensibles a imipenem; éste es bacteriostático, no bactericida, frente a los enterococos sensibles.

Tras su ingestión oral se absorben mal por lo que deben administrarse por vía parenteral. Todos se eliminan por vía renal. Penetran sin complicación en la mayoría de los tejidos.

Son útiles para el tratamiento de ITU complicada y para el tratamiento infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE.

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos está mediada por cuatro mecanismos distintos: producción de carbapenemasas, disminución de la permeabilidad (debido a la ausencia de OprD) en bacterias gramnegativas, expulsión del fármaco a través de la membrana externa de gramnegativas y producción de una PBP diana alterada o de baja afinidad (13).

7.1.2 Fluorquinolonas

La primera quinolona utilizada en clínica fue el ácido nalidíxico, lo obtuvieron Lesher y cols. en 1962, sintetizándolo a partir de la cloroquina, y se empleó en el tratamiento de las infecciones urinarias (Figura 8). Más tarde surgieron otras quinolonas, denominadas de primera generación y en 1973 se dio a conocer el ácido pipemídico, con mejor actividad, espectro y farmacocinética. Las quinolonas de primera generación apenas se utilizan en la actualidad; tienen actividad frente a enterobacterias y otros bacilos gramnegativos, y son prácticamente inactivas frente a grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios. La introducción de un átomo de flúor en la posición 6 del anillo de su molécula básica dio lugar a las fluorquinolonas. Estas presentan una potente actividad antibacteriana, principalmente frente a bacterias gramnegativas aerobias y facultativas, y una buena absorción cuando se administran por vía oral, logrando adecuadas concentraciones séricas. El norfloxacinó fue la primera fluorquinolona comercializada; su uso se limita a las infecciones del tracto urinario, ya que presenta una pobre penetración en los tejidos y alcanza bajas concentraciones en sangre (Figura 9).

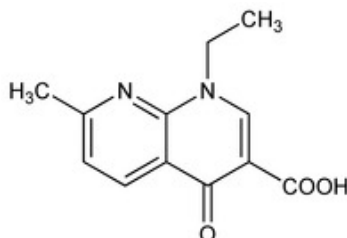


Figura 8. Estructura molecular del ácido nalidíxico.

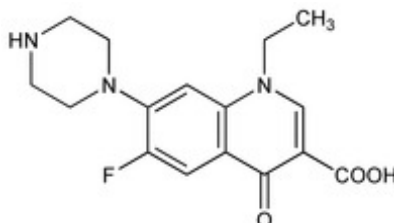


Figura 9. Estructura molecular del norfloxacinó.

Mediante la modificación química de la molécula se han ido obteniendo distintas generaciones de quinolonas con mejor actividad, mayor espectro antibacteriano y una semivida más larga. Así, el ciprofloxacino (fluorquinolona de 2ª generación) (Figura 10), tiene mayor actividad sobre bacilos gramnegativos incluida

Pseudomonas aeruginosa, el levofloxacinó (fluorquinolóna de 3ª generaci3n) (Figura 11) sobre *S. pneumoniae*, y moxifloxacinó (fluorquinolóna de 4ª generaci3n) (Figura 12) presenta mayor acci3n sobre grampositivos y anaerobios.

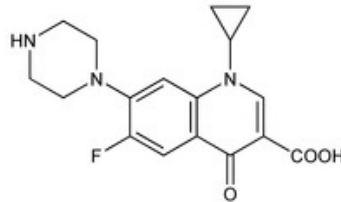


Figura 10. Estructura molecular del ciprofloxacinó.

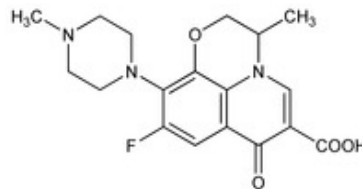


Figura 11. Estructura molecular del levofloxacinó.

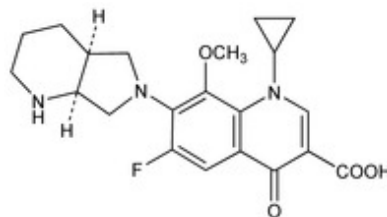


Figura 12. Estructura molecular del moxifloxacinó.

Las quinolonas actúan sobre el ADN cromos3mico bacteriano uniéndose a algunas de las topoisomerasas e inhibiendo su acci3n. Las topoisomerasas son enzimas que participan en el proceso de sntesis del ADN. En las bacterias gramnegativas inhiben, principalmente, la topoisomerasa II o ADN-girasa cuya funci3n es mantener un nivel de enrollamiento del ADN que facilite el movimiento hacia los complejos que se forman en la replicaci3n y la transcripci3n. En las bacterias grampositivas, la principal diana es la topoisomerasa IV, que separa las hebras de ADN tras cada replicaci3n (125)(126).

Tienen una actividad bactericida r3pida y en relaci3n directa con la concentraci3n de antibi3tico en el medio. Son activas sobre bacterias en fase de

crecimiento estacionario. Su efecto postantibiótico es de moderado a prolongado (101).

El mecanismo de resistencia más importante es la alteración de la diana. Las mutaciones en *gyr A*, el gen que codifica la subunidad A de la ADN-girasa, es el mecanismo más común en los gramnegativos, y las mutaciones en *parC*, el gen que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV, es el más frecuente en los grampositivos. En las bacterias gramnegativas se han descrito resistencias de bajo grado por alteraciones en las porinas de la membrana externa. Recientemente se ha constatado que la sobreexpresión de bombas de expulsión activa puede crear resistencia a las quinolonas tanto en grampositivos como en gramnegativos (127).

Existen además otros mecanismos de resistencia como la producción de proteínas Qnr que protegen a las topoisomerasas de la acción de las quinolonas, y presencia de enzimas que acetilan e inactivan a ciprofloxacino y norfloxacino. El riesgo de que durante el tratamiento con una quinolona se seleccione una mutante bacteriana resistente depende del microorganismo y de la concentración de quinolona en el medio (101). Debido a la resistencia cruzada entre las fluorquinolonas, es importante evitar el uso indiscriminado de estos antibióticos. El tratamiento oral con fluorquinolonas es muy efectivo en las ITU, aunque se ve limitado por las crecientes resistencias, por lo que deben utilizarse con precaución y en base a los datos sobre resistencias antimicrobianas locales.

7.1.3 Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico natural, descubierto en España en 1969, de estructura epoxídica (Figura 13), con actividad bactericida, de amplio espectro y que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias sensibles (128). Sustituyendo los dos átomos de hidrógeno del radical fosfórico por dos átomos de sodio o uno de calcio se obtienen las sales disódica o cálcica; la primera se emplea por vía parenteral y la segunda oral. Una forma reciente de presentación para esta última es la sal de trometamol o trometamina (Figura 14), soluble en agua y con una biodisponibilidad considerablemente mejor para su uso oral (129).

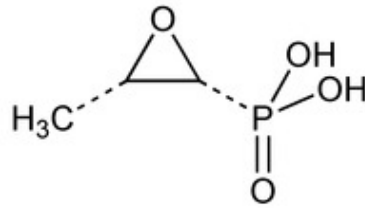


Figura 13. Estructura molecular de la fosfomicina (ácido 1,2-epoxipropilfosfónico).

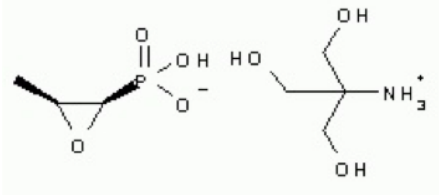


Figura 14. Estructura molecular de la fosfomicina trometamol.

Es un antibiótico activo frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Entre las primeras inhibe estafilococos, aunque no es infrecuente encontrar cepas resistentes de estafilococos coagulasa negativos; su acción es menor frente a estreptococos, mientras que en enterococos existe un elevado porcentaje de resistencia. Por lo que respecta a microorganismos gramnegativos, la fosfomicina es activa *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* e inactiva frente a otras especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Alcaligenes*.

En casi todas las poblaciones bacterianas existen mutantes cromosómicos espontáneos resistentes a la fosfomicina por impermeabilidad de la membrana bacteriana (130). En bacilos gramnegativos además, se han descrito dos mecanismos de resistencia a la fosfomicina (131) (132); por un lado una enzima inactivadora constitutiva localizada en el espacio periplásmico, que inactiva al antibiótico, y por otro, impermeabilidad o permeabilidad reducida de la membrana bacteriana al antibiótico. Ambos mecanismos son codificados por un plásmido transferible. Muestra una tendencia mínima o ausente a inducir o seleccionar cepas resistentes, manteniendo así a lo largo de los años su actividad con bajas tasas de resistencia (133).

Debido a su pequeño tamaño (peso molecular 138,1), posee una buena difusión tisular y humoral, y se pueden encontrar concentraciones terapéuticas en

orina. Si se administra por vía oral la sal de trometamol, la fosfomicina se excreta en forma activa preferentemente por la orina.

De acuerdo con su espectro, su farmacocinética y sus diferentes vías de administración, la fosfomicina puede utilizarse en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por microorganismos sensibles.

7.1.4 Nitrofurantoína

Las nitrofurantoínas son quimioterápicos sintéticos de estructura furánica, de actividad primariamente bacteriostática y de amplio espectro, que actúan sobre los microorganismos sensibles en fase de crecimiento inhibiendo la síntesis proteica. Se clasifican en nitrofurantoína e hidroximetilfurantoína.

Es un nitrofurano cuyo núcleo base es el furano, anillo heterocíclico de cuatro átomos de carbono y uno de oxígeno (Figura 15). Son compuestos poco solubles en agua y se dispone de ellos en forma microcristalina y macrocristalina.

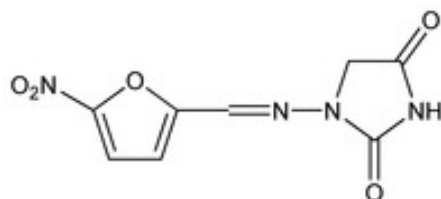


Figura 15. Estructura molecular de la nitrofurantoína.

Su mecanismo de acción no ha sido bien establecido, pero su actividad parece requerir una previa reducción enzimática en la célula bacteriana. Los derivados reducidos inhiben enzimas y dañan el ADN de las bacterias. Su actividad es mayor en medio ácido.

Son activas frente a la mayor parte de los bacilos gramnegativos causantes de infección urinaria, con excepción de *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Aproximadamente un tercio de los aislamientos de las especies de *Enterobacter* y *Klebsiella* son sensibles. También presentan actividad frente a cocos grampositivos como *Enterococcus spp.*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*. En estudios recientes realizados

en España, mantienen una buena actividad frente a *E. coli* aislados de orina (96% de cepas sensibles) (134)(127).

Presentan una absorción oral buena y rápida. Se elimina por la orina en un 30%, por lo que la biodisponibilidad es de una tercera parte de la dosis administrada. Se elimina rápidamente por la orina y su acción es máxima en orina ácida, pudiéndose incrementar su acción por acidificación de ésta. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal y fallo hepático.

Están consideradas como alternativa en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas del tracto inferior y en la profilaxis de la infección urinaria recurrente.

7.1.5 Cotrimoxazol

Es la asociación de trimetoprima (Figura 16) con sulfametoxazol (Figura 17), que presenta un efecto sinérgico debido a que su acción se produce en dos etapas sucesivas del metabolismo del ácido fólico, imprescindible para la síntesis de los ácidos nucleicos. Para obtener el máximo efecto sinérgico, la relación de las concentraciones séricas debe ser 1/20 (trimetoprima/sulfametoxazol), lo cual se logra administrando por vía oral una parte de trimetoprima y cinco de sulfametoxazol.

Presenta un efecto bacteriostático y actúa sobre un gran número de microorganismos, incluyendo la mayoría de bacterias gramnegativas aisladas en infecciones urinarias y sobre bacterias grampositivas aerobias (135).

Las principales resistencias se deben a cambios en la enzima diana mediados por plásmidos.

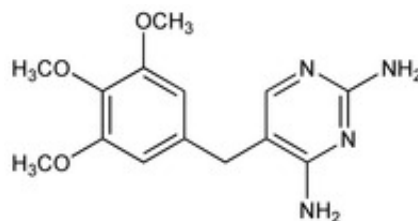


Figura 16. Estructura molecular de trimetoprima.

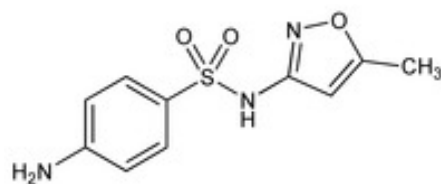


Figura 17. Estructura molecular del sulfametoxazol.

7.1.6 Aminoglucósidos

Estos antimicrobianos están producidos fundamentalmente por microorganismos pertenecientes a los géneros *Streptomyces* y *Micromonospora*. Tras su descubrimiento surgieron una serie de derivados semisintéticos (Figura 18-Figura 20).

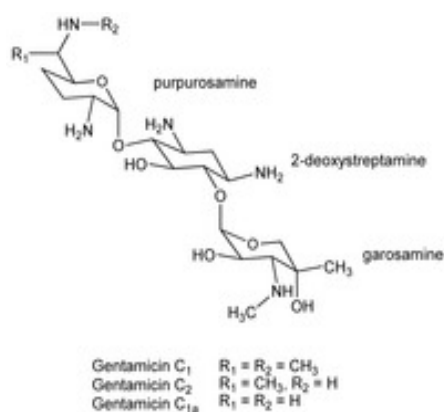


Figura 18. Estructura molecular de la gentamicina.

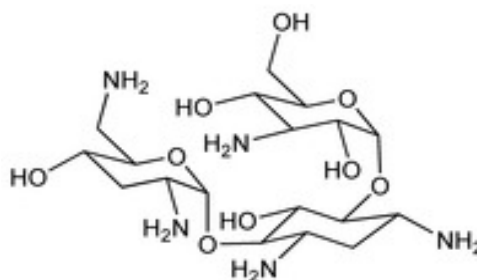


Figura 19. Estructura molecular de la tobramicina.

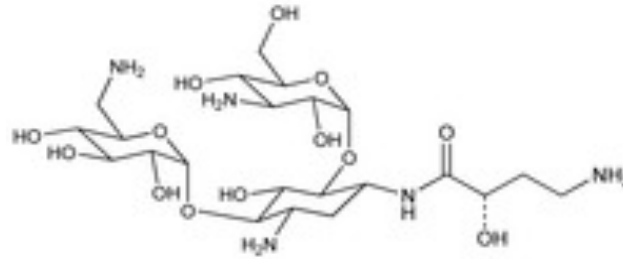


Figura 20. Estructura molecular de la amikacina.

Presentan actividad bactericida dependiente de la concentración: conforme esta se eleva, la muerte de las bacterias es más rápida. La actividad bactericida necesita que durante la penetración inicial del antibiótico la síntesis de proteínas por parte de la bacteria esté en activo. Primero se produce el paso de algunas moléculas de aminoglucósidos a través de los poros de la pared en crecimiento que, al alcanzar los ribosomas polisómicos, dan lugar a proteínas que reflejan errores de lectura. Estas proteínas defectuosas pasan a formar parte de la membrana y por su irregular plegamiento originan canales acuosos, incrementándose la permeabilidad y estimulando el transporte de aminoglucósidos. En consecuencia, grandes cantidades de moléculas de aminoglucósidos interactúan con los ribosomas, que llegan a bloquearse, y la síntesis proteica se detiene con carácter irreversible. Además los aminoglucósidos se caracterizan por presentar un efecto postantibiótico (EPA) prolongado, quedando suprimido el crecimiento bacteriano tras la exposición a concentraciones superiores a la CMI. En cuanto a los mecanismos de resistencia, se han descrito alteraciones de la permeabilidad, modificaciones en el órgano diana y la más frecuente e importante en clínica, la modificación enzimática del antibiótico.

En general, los aminoglucósidos son muy activos frente a la mayoría de los bacilos aerobios gramnegativos. No son activos contra especies anaerobias estrictas y tienen escasa actividad cuando las bacterias anaerobias facultativas se hallan en condiciones de anaerobiosis. Las bacterias grampositivas varían en su sensibilidad a estos antibióticos: las cepas de *Staphylococcus* spp., con sensibilidad a meticilina, son sensibles, mientras que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Enterococcus* spp. suelen ser resistentes a uno o varios aminoglucósidos. No obstante, la actividad frente a los grampositivos reside fundamentalmente en la sinergia que se produce al asociarlos a

betalactámicos y a glucopéptidos, debido a que estos últimos facilitan la incorporación de aminolucósidos al interior de la bacteria al inhibir la síntesis de la pared bacteriana.

La utilización empírica de los aminoglucósidos junto a otro antimicrobiano es aconsejable en los casos de shock séptico y se explica por la eficacia de la gentamicina, la tobramicina y la amikacina frente a las infecciones causadas por bacilos gramnegativos aerobios, incluida *P. aeruginosa*.

7.2 Consideraciones generales del tratamiento de ITU

Ante el diagnóstico de una ITU surge la necesidad de un tratamiento que responda a los objetivos terapéuticos de conseguir esterilizar la orina (rápida erradicación de los uropatógenos presentes en ella), aliviar la sintomatología que presenta el paciente, evitar posibles complicaciones y prevenir que se produzcan recaídas de la infección.

En el Servicio de Urgencias, el tratamiento de ITU se administra de forma empírica, es decir, antes de conocer la etiología y la sensibilidad del patógeno “*in vitro*”.

En la elección de un tratamiento antibiótico empírico de la forma más racional posible es necesario:

1. Clasificar el tipo de infección de acuerdo a la presencia de síntomas clínicos (sintomática o asintomática), gravedad (no complicada o complicada), patrón cronológico (primer episodio o recurrente) y localización (cistitis, pielonefritis o prostatitis) (136).
2. El conocimiento de los microorganismos más habituales y el patrón local de resistencia a antibióticos (sobre todo de *E. coli*).
3. Elegir el antibiótico más adecuado según sus propiedades farmacocinéticas (grado de excreción renal y tiempo durante el cual mantiene una concentración terapéutica en orina).
4. Aplicar la pauta terapéutica más apropiada en función del tipo de ITU y de las características del paciente.

Se han publicado distintas guías clínicas a nivel nacional e internacional, con el propósito de ayudar a los clínicos a la toma de decisiones en el uso de antibióticos.

Pero debido a las notables variaciones de tasas de resistencia de unas zonas geográficas a otras, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda que se lleven a cabo estudios periódicos de vigilancia de resistencias para la adaptación de estas guías a nivel local. Además, el aumento de microorganismos resistentes debido al empleo abusivo de algunos fármacos, y la emergencia de nuevos patógenos, hace necesaria la continua revisión y actualización de las guías locales a partir de dichos estudios (137).

7.3 Opciones terapéuticas para cada tipo de ITU

7.3.1 Cistitis aguda

La cistitis no complicada es observada principalmente en mujeres, sin embargo, el tratamiento será distinto si ocurre en mujeres premenopáusicas, postmenopáusicas o embarazadas. Sigue siendo un hecho debatible si la ITU en embarazadas debe ser clasificada como no complicada o complicada en ausencia de otros factores de riesgo. Aunque los datos que tratan específicamente de infección urinaria en mujeres postmenopáusicas sanas y sin anomalías genitourinarias son limitados, es probable que la mayoría de ITU en este grupo de mujeres sean sin complicaciones. También son escasos los datos sobre ITU sin complicaciones en los hombres adultos sanos por lo que la información sobre su diagnóstico y terapia óptima no es concluyente.

Por otro lado, la duración del tratamiento de la cistitis ha experimentado importantes modificaciones en los últimos años. Inicialmente, la pauta más habitual consistía en la administración de un antibiótico activo durante 7 días; posteriormente, se intentó tratar a los pacientes con una sola dosis de antibióticos con cotrimoxazol, betalactámicos o quinolonas, pauta que se abandonó dados los elevados índices de fracasos terapéuticos.

7.3.1.1 Cistitis no complicada en mujer premenopáusica no embarazada

Existen varios antibióticos que administrados en pautas de 3 días de duración son tan eficaces como las pautas de 7 días, con menores efectos adversos y menor coste (136). Los antimicrobianos que hay disponibles son cotrimoxazol, nitrofurantoína, fluorquinolonas, amoxicilina/ácido clavulánico, cefalosporinas y fosfomicina trometamol (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada.

Antibiótico	Dosis diaria	Duración
Fosfomicina trometamol	3g monodosis	1 día
Nitrofurantoína	50mg/6h	7 días
Cefixima	400mg/24h	3 días
Ciprofloxacino	250mg/12h	3 días
Levofloxacino	250mg/24h	3 días
Norfloxacino	400mg/12h	3 días
Ofloxacino	200mg/12h	3 días
Amoxicilina/ácido clavulánico	250/125mg/8h	5 días
Cotrimoxazol*	160/800mg/12h	3 días

*Si tasa de resistencia de *E.coli* <20%.

Adaptado de la Guía Clínica sobre las Infecciones Urológicas (18).

La pauta corta de 3 días con cotrimoxazol ha sido considerada como el patrón estándar de tratamiento de la cistitis no complicada durante muchos años. Pero la tasa de resistencia a cotrimoxazol varía perceptiblemente entre países y entre comunidades (138) y hoy en día se acepta que es una elección adecuada siempre que las tasas de resistencia locales no excedan el 20%.

La nitrofurantoína durante 7 días es una elección acertada debido a las bajas tasas de resistencia asociadas. Tiene el inconveniente de su posología (4 veces al día) y de su duración, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico. En estudios recientes se demuestra que 5 días de 100 mg de nitrofurantoína cada 12 horas es igual de eficaz que la pauta de 3 días con cotrimoxazol y se tolera mejor que con las pautas cada 6 horas (139). Estas nuevas evidencias, unido a las bajas tasas de resistencia y a los escasos efectos negativos sobre la flora intestinal, sitúan a este fármaco actualmente en primera línea de tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada.

Las fluorquinolonas presentan una eficacia similar al cotrimoxazol cuando se utilizan en pautas de 3 días de duración aunque son antibióticos más caros (136). La preocupación por la aparición de resistencias a las fluoroquinolonas ha llevado a los prescriptores a dudar sobre la conveniencia del amplio uso que de ellas se hace para el tratamiento rutinario de las infecciones del tracto urinario.

En la actualidad se recomienda la administración de amoxicilina/ácido clavulánico en pautas de 5 días, lo que puede dificultar su cumplimiento. En la práctica

clínica, por su amplio espectro y poder anaerobicida, con frecuencia predispone al desarrollo de candidiasis vaginal, por ello, en la actualidad se considera adecuado su uso como terapia alternativa o de segunda elección (138).

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación constituyen una alternativa válida aunque su precio es más elevado y sus tasas de recidiva pueden ser mayores. Además constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que muchos autores recomiendan preservar su uso para infecciones más graves (138).

La fosfomicina trometamol en dosis única es adecuado debido a las bajas tasas de resistencia asociadas, aunque según los datos suministrados por la *Food and Drug Administration* (FDA) parece tener una eficacia inferior que las pautas de 3 días con otros antibióticos. Hay que tener en cuenta que, si bien la monodosis elimina la bacteriuria, en ocasiones los síntomas perduran 48 horas, por lo que el paciente desconfía del tratamiento recibido (140). En función del patrón de sensibilidad, su eficacia terapéutica, los costes, duración del tratamiento y la comodidad posológica, la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la cistitis no complicada en la mujer (promovida por la Asociación Española de Urología y avalada por distintas sociedades médicas españolas) recomienda fosfomicina trometamol como primera opción para el tratamiento de cistitis no complicada en la mujer (27).

7.3.1.2 Cistitis aguda en mujer embarazada

De forma general, el uso de betalactámicos, fosfomicina y nitrofurantoína cumple con los criterios de seguridad y eficacia en la mayoría de los casos. En la cistitis la pauta tradicional dura de siete a diez días y erradica la bacteriuria en el 80% de las gestantes. También se pueden emplear pautas cortas con fosfomicina trometamol, siempre que se realicen controles posteriores (43).

7.3.1.3 Cistitis aguda en mujer postmenopáusicas

El tratamiento antimicrobiano es similar al de la mujer premenopáusicas pero las terapias cortas, sin embargo, no están tan bien documentadas como en mujeres jóvenes (136).

7.3.1.4 Cistitis aguda en hombres

Tradicionalmente, este tipo de infección se ha considerado como complicada por ocurrir la mayoría de las veces en niños recién nacidos y en hombres con alguna anomalía urológica, obstrucción o instrumentación.

Debido a que la cistitis no complicada es poco frecuente en hombres, no hay datos de estudios controlados de tratamiento (136). Aunque es posible que las pautas cortas de tratamiento sean efectivas en hombres con cistitis no complicada, no hay estudios que soporten esta práctica. Se recomienda un tratamiento de 7-14 días debido a que la probabilidad de que exista algún factor oculto de complicación es mayor en hombres que en mujeres, y a que un tratamiento más prolongado puede reducir la probabilidad de infección prostática persistente.

Los tratamientos recomendados para la cistitis no complicada en la mujer pueden ser empleados en hombres, aunque la nitrofurantoína, al no alcanzar buenas concentraciones tisulares, sería ineficaz frente a una prostatitis oculta (136). Las quinolonas y el cotrimoxazol, sin embargo, son una buena opción debido a que presentan una buena penetración prostática.

7.3.2 *Pielonefritis*

El tratamiento actual de la pielonefritis aguda se basa en la medicación oral ambulatoria, o bien, en los casos más graves, inicio parenteral con cambio a oral cuando se estabilice el cuadro (141). Se usan antimicrobianos con capacidad de obtener, en corto espacio de tiempo, concentraciones elevadas en orina, así como bactericidas en suero y tejido renal dada la posibilidad de bacteriemia. En este sentido, ni fosfomicina ni nitrofurantoína son candidatos para el tratamiento de este cuadro. El tratamiento se inicia de forma urgente dada la rapidez con que se producen lesiones renales.

Debido a la ausencia de estudios de vigilancia adecuados, el espectro y los patrones de sensibilidad de los uropatógenos responsables de cistitis no complicada pueden utilizarse como guía para el tratamiento empírico de la pielonefritis no complicada.

En los casos leves y moderados de pielonefritis no complicada el tratamiento oral durante 10-14 días suele ser suficiente. Se recomienda una fluorquinolona

durante 7-10 días como tratamiento de primera línea cuando la tasa de resistencia de *E. coli* es menor al 10% (18) (Tabla 6). Sin embargo, en algunas partes del mundo ya se ha identificado un número cada vez mayor de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas en el ámbito comunitario, lo que restringe el uso empírico de estos antibióticos.

Una alternativa podría ser una cefalosporina de tercera generación, sin embargo, en los estudios existentes solo se ha demostrado una eficacia clínica, pero no microbiológica equivalente en comparación con ciprofloxacino. Por ello, al revisar el antibiograma para decidir la pauta final hasta completar el ciclo conviene dar preferencia a las fluorquinolonas dadas las mayores tasas de recurrencia utilizando betalactámicos (31).

Tabla 6. Tratamiento de la pielonefritis leve y moderada.

Tratamiento oral en los casos leves y moderados		
Antibiótico	Dosis diaria	Duración
Ciprofloxacino	500-750mg/12h	7-10 días
Levofloxacino	500mg/24h	7-10 días
Cefixima	400mg/24h	10 días
Amoxicilina/ácido clavulánico	500/125mg/8h	14 días

Adaptado de la Guía Clínica sobre las Infecciones Urológicas(18).

Como resultado del aumento de la tasa de resistencias de *E. coli* al cotrimoxazol, no resulta adecuado como tratamiento empírico en la mayor parte de las regiones, aunque puede emplearse después de confirmar la sensibilidad en un antibiograma.

Amoxicilina/ácido clavulánico se ha utilizado desde hace años para el tratamiento de pielonefritis no complicada. Sin embargo, los estudios comparativos de amoxicilina/ácido clavulánico en adultos con pielonefritis aguda son escasos. En las últimas guías de la IDSA no figura entre las opciones de tratamiento de la pielonefritis aguda, probablemente debido a su efecto sobre la flora endógena y a su asociación con infección recurrente.

En las comunidades con tasas elevadas de *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistente a fluoroquinolonas (> 10 %) hay que considerar un tratamiento empírico inicial con un aminoglucósido o carbapenémico hasta que el antibiograma demuestre que también se pueden utilizar fármacos orales.

Los pacientes con pielonefritis grave que no pueden tomar medicamentos orales debido a síntomas sistémicos como náuseas y vómitos, pueden ser tratados con antibióticos de forma parenteral, los más utilizados son amoxicilina/ácido clavulánico, fluorquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, carbapenémicos o piperacilina/tazobactam (Tabla 7).

La hospitalización debe plantearse cuando no se puedan descartar factores de complicación mediante los procedimientos diagnósticos disponibles o cuando el paciente presente signos y síntomas clínicos de sepsis.

Tras la mejoría, el paciente puede pasar a recibir un régimen oral con uno de los antibióticos mencionados anteriormente (en caso de ser activo contra el microorganismo infeccioso) hasta completar el ciclo de tratamiento de 1-2 semanas.

Tabla 7. Tratamiento empírico de la pielonefritis grave.

Tratamiento parenteral inicial en los casos graves. Tras mejoría, el paciente puede pasar a recibir un régimen oral con uno de los antibióticos mencionados anteriormente (en caso de ser activo) hasta completar el ciclo de tratamiento de 1-2 semanas. Por consiguiente no se indica la duración del tratamiento.	
Antibiótico	Dosis diaria
Ciprofloxacino	400mg/12h
Levofloxacino	500mg/24h
Cefotaxima	2g/8h
Ceftriaxona	1-2g/24h
Ceftazidima	1-2g/8h
Cefepima	1-2g/12h
Amoxicilina/ ácido clavulánico	1,5g/8h
Piperazilina/tazobactam	2,5-4,5g/8h
Gentamicina	5mg/kg/24h
Amikacina	15mg/kg/24h
Imipenem	500mg/8h
Ertapenem	1g/24h
Meropenem	1g/8h
Doripenem	0,5g/8h

Adaptado de la Guía Clínica sobre las Infecciones Urológicas(18).

7.3.3 Prostatitis bacteriana aguda

Las enterobacterias, especialmente *E. coli*, son los patógenos predominantes en las prostatitis bacterianas. Otros patógenos documentados son *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *E. faecalis* y *P. aeruginosa* (18).

La prostatitis bacteriana aguda es una infección grave y su tratamiento requiere un antibiótico bactericida con altas concentraciones en suero y buena difusión tisular que sea administrable por vía parenteral, ya que así se obtendrá una mejor biodisponibilidad en las primeras fases del tratamiento.

El tratamiento se puede iniciar con una cefalosporina de tercera generación, un carbapenem, ciprofloxacino o levofloxacino. Estos antibióticos se pueden combinar con un aminoglucósido. El cotrimoxazol, a pesar de tener una buena penetrancia en el tejido prostático, presenta elevadas tasas de resistencia en nuestro país.

Tras la normalización de los parámetros de infección, puede pasarse a un tratamiento oral manteniéndolo durante un total de 2-4 semanas. En los casos menos graves puede administrarse una fluorquinolona por vía oral durante 10 días (18).

La ausencia de mejoría del cuadro de prostatitis aguda indicaría una posible infección micótica o un absceso prostático (142).

7.3.4 Infecciones urinarias complicadas

La estrategia de tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. El tratamiento satisfactorio de una ITU complicada siempre combina antibioterapia eficaz, tratamiento óptimo de las anomalías urológicas subyacentes u otras enfermedades y medidas de soporte vital adecuadas. La realización de una instrumentación inmediata si hay obstrucción del tracto urinario superior (nefrostomía, cateterismo ureteral, etc) o inferior (punción suprapúbica, sondaje vesical), o drenaje abierto o percutáneo en caso de absceso perirrenal, son intervenciones comunes. La hospitalización resulta necesaria con frecuencia en función de la gravedad de la infección.

El uso intenso de cualquier antibiótico, sobre todo cuando se utilizan de forma empírica en este grupo de pacientes con una probabilidad elevada de infecciones recurrentes, dará lugar a la aparición de microorganismos resistentes en infecciones posteriores. Siempre que sea posible, el tratamiento empírico debe sustituirse por un tratamiento dirigido al patógeno específico que se identifica en el urocultivo.

La mayoría de pautas terapéuticas actualmente usadas para este tipo de ITU son empíricas y de eficacia no suficientemente probada, debido a que los ensayos clínicos sobre ITU suelen realizarse en pacientes con cistitis no complicadas (143) (generalmente mujeres en edad fértil). Los ensayos clínicos publicados en pacientes con cistitis *complicada* suelen ser de diseño abierto e incluyen pocos pacientes (144)(145)(146)(147)(148)(149)(150)(151)(152)(153). Por este motivo, la elección del tratamiento antibiótico se basa principalmente en las recomendaciones de expertos y Conferencias de Consenso (17) (101)(154).

La mayoría de expertos recomienda usar inicialmente los mismos antibióticos que en las ITU no complicadas, prolongando el tratamiento durante 7-14 días (155), dado el mayor porcentaje de recidivas con las pautas más cortas. Los pacientes diabéticos no requieren un abordaje diferente, salvo que se asocien otros factores o complicaciones de la vía urinaria (156)(157). En los pacientes portadores de sonda vesical permanente, deberá cambiarse ésta (si no es posible retirarla) como parte del tratamiento. Si el paciente presenta buen estado general, se usará preferentemente la vía oral. Entre los antibióticos comúnmente recomendados se encuentran cefalosporinas de amplio espectro, fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y ofloxacino) y amoxicilina/ácido clavulánico (147)(150)(148).

En todos los casos se deben emplear antibióticos bactericidas, con eliminación preferentemente renal y baja toxicidad; en las infecciones parenquimatosas también deberán lograr concentraciones bactericidas tisulares y séricas. La vía parenteral es más adecuada para el tratamiento inicial de las infecciones graves por su mayor biodisponibilidad en menor tiempo que la vía oral y, con ello, una distribución más rápida en los tejidos y eliminación renal. Solucionado el problema agudo, puede pasarse a la vía oral.

Las fluoroquinolonas presentan excreción principalmente renal, tienen un amplio espectro de actividad antibacteriana que cubre la mayoría de los patógenos previstos y alcanzan concentraciones altas en la orina y los tejidos genitourinarios. Su administración puede ser por vía oral o parenteral. Como tratamiento alternativo amoxicilina/ácido clavulánico, una cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido son elecciones aceptadas.

En cambio, no se recomiendan antibióticos como fosfomicina trometamol, solo autorizada para el tratamiento de cistitis no complicadas en monodosis. Otros como el cotrimoxazol, que en muchos países en la actualidad no es suficientemente activo frente a *E. coli*, debe evitarse como tratamiento de primera línea.

En los casos de cierta gravedad donde es necesario el tratamiento inicial por vía endovenosa se pueden emplear aminoglucósidos, monobactámicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluorquinolonas y carbapenems (158)(148)(149)(150).

En caso de fracaso del tratamiento inicial, cuando aún no se dispone de los resultados microbiológicos o como tratamiento inicial en caso de infecciones clínicamente graves, se debe administrar un antibiótico con un espectro mas amplio que también sea activo frente a *Pseudomonas spp.*, como una fluoroquinolona (si no se ha utilizado como tratamiento inicial), piperacilina/tazobactam, ceftazidima o un carbapenems, incluso en combinación con un aminoglucósido (89).

8 DIAGNÓSTICO DE ITU Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La sintomatología clínica de ITU, mucho más sensible y específica en pacientes jóvenes que en ancianos, necesita de otros dos pilares para confirmar el diagnóstico clínico de ITU:

1. Examen de elementos formes de orina. Informa de la presencia de leucocitos polimorfonucleares que señalan daño tisular y de la presencia de microorganismos.
2. El urocultivo. Permite cuantificar e identificar los agentes causales y estudiar su sensibilidad a los antibióticos (159).

Aunque la orina es un medio estéril, su salida al exterior puede arrastrar la flora microbiana comensal de la uretra distal. Es por ello que para evitar contaminaciones y realizar una interpretación correcta del urocultivo, es fundamental (en la medida de lo posible) recoger adecuadamente la orina según las recomendaciones establecidas. Las condiciones ideales son:

- Recoger la primera orina de la mañana con el fin de obtener la mayor concentración de microorganismos en la muestra.
- Lavado meticuloso previo de los genitales externos con agua jabonosa templada, secando con toalla o paño limpio posteriormente. Para la obtención de la muestra es fundamental la separación de los labios genitales en mujeres y la retracción del prepucio en hombres.
- Recoger la orina en un frasco estéril y con cierre hermético. Se debe despreciar el primer chorro y recoger la porción media del chorro de orina sin parar la micción.
- Si se recoge la orina de un enfermo con sonda permanente, se pinzará la parte distal de la misma y, cuando se haya acumulado suficiente orina, ésta se obtendrá con jeringa y aguja estériles, después de desinfectar el lugar de la punción de la sonda.
- El traslado de la muestra al laboratorio debe ser lo antes posible, en posición vertical y bien tapada. Si se produce demora en la entrega de la orina, es fundamental su refrigeración pero nunca su congelación.

En los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias hay que considerar que tanto la recogida de muestra por la mañana como el lavado previo de los genitales no son factibles.

8.1 Examen de elementos formes de orina

Actualmente existe una amplia variedad de métodos con capacidad de detectar bacteriuria y/o piuria (159). Entre ellos destacan las tiras reactivas, el examen microscópico del sedimento y los sistemas automatizados.

8.1.1 Tiras reactivas para la detección de nitritos y leucocitos en orina

Debido a su accesibilidad y rapidez diagnóstica es una prueba muy útil. Consiste impregnar de orina una tira reactiva que posee varias bandas. En cada banda se detecta un parámetro diferente mediante una reacción química, observándose un cambio de color si la reacción es positiva. Un resultado negativo de la tira reactiva en la detección simultánea de nitritos y de leucocitos descarta una ITU, ya que el conjunto de ambas pruebas tiene una alta especificidad.

La banda para la detección de nitritos vira a color rojo cuando la prueba es positiva. Los nitritos proceden de la acción de una enzima bacteriana, la nitratorreductasa, que actúa sobre los nitratos presentes en la orina procedentes de la alimentación. La orina normal no contiene nitritos, por lo tanto el nitrito excretado por el tracto urinario puede atribuirse exclusivamente a la reducción bacteriana del nitrato. La prueba es específica para los nitritos y no hay reacción con ninguna otra sustancia eliminada normalmente por la orina. La concentración de nitritos durante infecciones aumenta cuando la muestra de orina se retiene más tiempo en la vejiga antes de su obtención. Un resultado negativo no excluye una bacteriuria significativa. Los resultados falsos negativos pueden ocurrir debido a un periodo abreviado de incubación en la vejiga, ausencia de nitrato en la dieta o a la presencia de uropatógenos no reductores de nitrato (enterococos, *S. saprophyticus*, *Pseudomonas* spp.). La contaminación bacteriana o una orina de color intenso pueden producir resultados falsos positivos.

La presencia de leucocitos en orina se detecta por la actividad de la enzima esterasa leucocitaria medida en la tira reactiva por un cambio de color a azul-violeta en la banda correspondiente. En las muestras de orina no patológica, los resultados suelen ser negativos. Su límite de detección está en 10 leucocitos/ μ l. La presencia de piuria se da en casi todas las enfermedades renales y de las vías urinarias, sin embargo, la piuria puede aparecer en situaciones no infecciosas. Las concentraciones altas de glucosa (3g/dl o 160 mmol/l) pueden dar resultados inferiores a los reales. La presencia de cefalexina, cefalotina o de altas concentraciones de ácido oxálico también pueden dar resultados inferiores a los reales. La tetraciclina puede disminuir la reactividad de la prueba y si su concentración es muy alta, puede dar un resultado falso negativo. Los resultados falsos positivos pueden deberse a la contaminación de la muestra por causa de las secreciones vaginales (160).

8.1.2 Examen microscópico del sedimento

La presencia de piuria, definida como más de 10 leucocitos por microlitro de orina no centrifugada o más de 5 leucocitos por campo en el sedimento de orina examinada al microscopio con el objetivo de 40 aumentos (Figura 21), tiene una

sensibilidad superior al 95% en los pacientes con ITU inferior, por lo que su ausencia obliga a considerar otro diagnóstico.

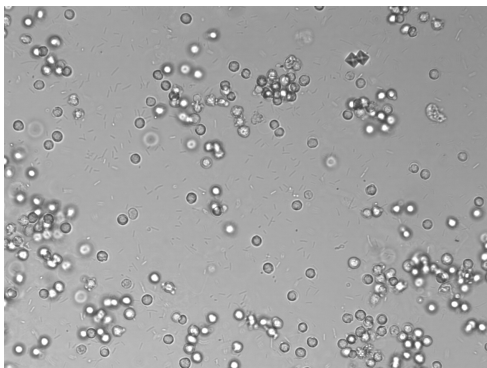


Figura 21. Sedimento urinario con piuria (400 aumentos).

La presencia de bacterias en orina o bacteriuria puede observarse también en el examen microscópico del sedimento con el objetivo de 40 aumentos. Su observación simultánea junto a leucocituria indica infección, mientras que la presencia de numerosas células de descamación del epitelio vaginal junto a las bacterias deberá considerarse contaminación (161).

8.1.3 Sistemas automatizados

Existen diversos sistemas automatizados de cribado; muchos de estos métodos tienen una sensibilidad muy aceptable, pero una escasa especificidad. Las dos líneas tecnológicas más difundidas y más implementadas actualmente son la *microscopía automática* y la *citometría de flujo*.

La microscopía automática está representada por los analizadores IQ (Iris Diagnostics®) y sediMAX (Menarini Diagnostics®).

El analizador IQ (Iris Diagnostics®) se trata básicamente de un sistema de captura de imágenes microscópicas y su clasificación mediante un sistema informático que lleva implementado un banco de imágenes que sirven como diccionario visual de referencia para dicha clasificación.

El analizador SediMAX (Menarini Diagnostics®) se basa en el estudio microscópico automático de una muestra centrifugada de orina que puede ser utilizado junto con un lector automático de tiras reactivas y un sistema experto de

reglas de interpretación.

La citometría de flujo viene utilizándose desde hace algunos años en el estudio de los elementos formes de la orina. El sistema Sysmex UF-1000i (Sysmex Corporation, Kobe, Japón) se basa en la citometría de flujo fluorescente y permite cuantificar bacterias, levaduras, hematíes, leucocitos, células epiteliales, células pequeñas redondas, cilindros, espermatozoides, cristales y moco tiñendo estas partículas con colorantes fluorescentes y analizando posteriormente la impedancia, la dispersión y la fluorescencia (162).

8.2 *Urocultivo, métodos de identificación bacteriana y antibiograma*

8.2.1 *Urocultivo*

El cultivo de orina sigue siendo la técnica de elección para el diagnóstico de ITU (159).

El análisis microbiológico es necesario para poder identificar el microorganismo presente en la orina. Si el cultivo de orina confirma la presencia bacteriana es necesario realizar un antibiograma para conocer su sensibilidad antibiótica. El urocultivo permite:

1. Confirmar la infección y disponer de la información necesaria para emplear el tratamiento antibiótico más adecuado.
2. Disponer de datos sobre la prevalencia de los agentes etiológicos y los patrones de sensibilidad locales.

Una vez obtenida la muestra de orina, el transporte al laboratorio se debe realizar en el menor tiempo posible ya que, después de 2 horas a temperatura ambiente, la multiplicación de microorganismos en la muestra puede dar lugar a una interpretación microbiológica errónea. Si el transporte o procesamiento no se pueden realizar inmediatamente, es necesario conservar la muestra a 4°C un periodo máximo de 24 horas.

El cultivo se debe realizar de forma cuantitativa usando asas calibradas de 0,01 o 0,001 ml. Con este método se obtiene información sobre el número de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) del microorganismo presente en la

muestra (163). En pacientes que presentan síndrome miccional el hallazgo de 1.000 UFC/ml en el urocultivo se considera significativo.

Los medios de cultivo para orina deben permitir el crecimiento de bacterias grampositivas, gramnegativas y levaduras. Pueden ser de varios tipos, cada uno tiene ventajas e inconvenientes y su utilización debe ser valorada por cada laboratorio (159).

El agar MacConkey es un medio con sales biliares y cristal violeta, que es selectivo y diferencial para enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores. Su empleo en el urocultivo debe asociarse a otro medio no selectivo como el agar sangre para la detección de grampositivos o levaduras.

El agar CLED (cistina lactosa electrolito deficiente) es especialmente útil para el aislamiento y recuento de patógenos del tracto urinario, permitiendo diferenciar entre bacterias fermentadoras de lactosa y no fermentadoras (Figura 22). Es un medio diferencial no selectivo que permite el crecimiento de bacterias grampositivas, gramnegativas y levaduras. La composición del medio con déficit de electrolitos previene la formación del velo de *Proteus spp.*

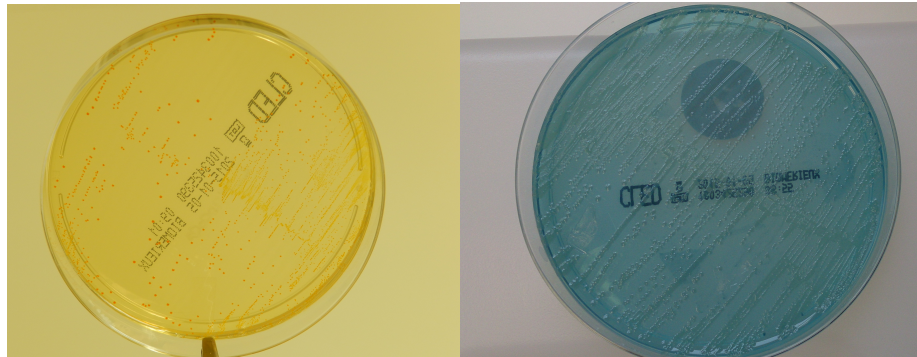


Figura 22. Crecimiento de colonias lactosa positivo (izquierda) y lactosa negativo (derecha) en agar CLED.

El medio cromogénico CPS es diferencial y no selectivo. Permite la rápida identificación de algunos uropatógenos (*E. coli*, *P. mirabilis* y *Enterococcus spp*) mediante la producción de color basada en la detección de reacciones enzimáticas específicas de cada especie (Figura 23). Contiene varias peptonas y dos sustratos cromogénicos que revelan actividades enzimáticas e inhiben la formación de velo de *Proteus spp.*

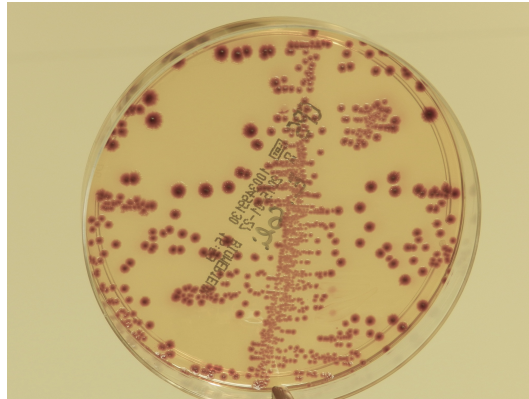


Figura 23. Crecimiento de *E. coli* en medio CPS.

La ventaja del agar CLED y del medio cromogénico CPS es que pueden ser utilizados como único medio de cultivo en la siembra de muestras de orina.

Los cultivos negativos en pacientes con piuria (piuria estéril) pueden ser indicativos de un síndrome uretral agudo debido a uretritis o vaginitis, por lo que en estos casos habría que excluir infección por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*, microorganismos que no crecen en los medios de cultivos mencionados. También se debe descartar la infección por micobacterias en pacientes con piuria y cultivos reiteradamente negativos (31).

8.2.2 Métodos de identificación

La identificación del agente etiológico responsable del episodio aporta información útil al manejo de la ITU.

Existen varios métodos de identificación, entre los que destacan los métodos fenotípicos, moleculares y proteómicos.

Los métodos fenotípicos están consolidados en los laboratorios de microbiología y forman parte de la práctica rutinaria diaria. Las técnicas moleculares, debido a un coste más elevado y al mayor grado de especialización que requieren, suelen estar centralizados en laboratorios o centros de referencia, aunque en los últimos años se ha producido un crecimiento importante en la oferta de este tipo de técnicas aplicadas al diagnóstico microbiológico. Recientemente los métodos basados en proteómica han irrumpido de manera importante en el campo del diagnóstico microbiológico y se está produciendo un cambio profundo en la forma de trabajar en los laboratorios (164).

8.2.2.1 Métodos fenotípicos

La identificación fenotípica bacteriana se basan en las características “observables” de las bacterias, como su morfología, desarrollo y propiedades bioquímicas y metabólicas.

En el mercado existen numerosos sistemas o equipos multipuebas diseñados para conseguir una mayor rapidez en la identificación de algunas bacterias. Todas exigen unas condiciones precisas en cuanto al inóculo, incubación y lectura. Estos sistemas pueden ser manuales o estar automatizados.

Sistemas comerciales manuales o galerías multipuebas

Estos sistemas contienen celdillas aisladas con un sustrato liofilizado que se inoculan individualmente y que permiten realizar simultáneamente entre 10 y 50 pruebas bioquímicas. Los resultados de las pruebas se expresan de forma numérica de forma que cada especie está definida por un código numérico. El código numérico asociado a cada bacteria esta definido en bases de datos que pueden ser consultadas de forma manual o mediante un lector automático. Algunos de los sistemas comerciales disponibles en el mercado son: API (bioMérieux®), Enterotube (BBL®), RapID systems (Remel®), etc.

Sistemas comerciales automatizados

Consisten en galerías multipuebas cuya inoculación, incubación y lectura se efectúan de modo automatizado. También hay paneles en los que además de encontrarse los sustratos para el desarrollo de pruebas bioquímicas, se encuentran diversos antimicrobianos a distintas concentraciones, con lo que la identificación y antibiograma del microorganismo objeto de estudio se realiza simultáneamente. Algunos de los sistemas de paneles comerciales disponibles de uso más extendido son: MicroScan (Siemens®), Vitek (bioMérieux®), Wider (Soria Melguizo®), etc.

8.2.2.2 Métodos moleculares

Los métodos moleculares representan procedimientos complementarios, alternativos o incluso de referencia a los fenotípicos. En la taxonomía bacteriana, el

análisis de la secuencia génica del ARNr 16S y de la subunidad β de la ARN polimerasa (*gen rpoB*) son las herramientas más utilizadas.

La dificultad en el aislamiento, el crecimiento lento o la baja actividad en las pruebas bioquímicas, son hechos en la práctica de la microbiología clínica en los que es útil la identificación bacteriana mediante métodos moleculares, aunque estas circunstancias no son comunes en el diagnóstico microbiológico de ITU.

8.2.2.3 Espectrometría de masas MALDI-TOF para la identificación bacteriana

Se basa en el estudio y caracterización del conjunto de proteínas expresadas por un genoma (proteoma). Las técnicas de proteómica abordan el estudio de este conjunto de proteínas, siendo la espectrometría de masas una técnica en auge.

La espectrometría de masas MALDI-TOF se denomina MALDI por sus siglas en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (desorción/ionización láser asistida por matriz) y TOF por el detector de iones que se acopla al MALDI y cuyo nombre procede también de sus siglas en inglés Time-Of-Flight (tiempo de vuelo).

Esta metodología precisa para obtener iones de forma adecuada que la muestra esté embebida en una matriz orgánica. Ésta se bombardea con fotones (láser) generando iones que se separan según el “tiempo de vuelo” que depende de la relación carga-masa de los iones generados.

Recientemente se ha empezado a usar la espectrometría de masas MALDI-TOF en microbiología como un método rápido y fiable para la identificación bacteriana.

Es una técnica rápida que permite el estudio de aproximadamente 1 microorganismo por minuto, identificándolos a nivel de género y especie, y en ocasiones de subespecies.

Existen varios sistemas comerciales que emplean espectrometría de masas MALDI-TOF para la identificación microbiana: MALDI Biotyper (Bruker Daltonics®), AXIMA@SARAMIS (Shimadzu & AnagnosTec®) y Vitek MS (bioMérieux®).

8.2.3 Antibiograma

El estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos (antibiograma) de los microorganismos identificados en el urocultivo es necesario para comprobar la adecuación de la terapia antimicrobiana prescrita o para modificarla en caso necesario.

Pueden utilizarse diferentes métodos, entre los que destacan la difusión con discos y la microdilución.

El método de difusión con disco de Kirby-Bauer es muy utilizado debido a su sencillez, versatilidad en la elección de antibióticos y bajo coste. No requiere de equipos especiales aunque la lectura e interpretación de resultados lleva demasiado tiempo si se procesan gran cantidad de muestras.

El método de gradiente difusión es más reciente (finales de los años 80). Es una adaptación de la técnica de difusión con discos donde se utilizan tiras de plástico con un gradiente predefinido de antimicrobiano para obtener un valor de CMI.

La aparición de sistemas semiautomáticos o automáticos ha incrementado el uso de las técnicas de microdilución, cuya principal ventaja es la de ofrecer valores de concentración mínima inhibitoria o CMI, y su inconveniente es la obligatoriedad de adaptarse al estudio del panel de antibióticos que decide el laboratorio fabricante.

La elección del método en cada laboratorio depende de criterios organizativos, económicos, de versatilidad y de necesidad de determinar valores de CMI. Con cualquiera de las técnicas, la información que se genera se traduce en categorías clínicas (sensible, intermedio o resistente) que predicen la eficacia clínica de un antimicrobiano, siguiendo criterios establecidos por diferentes comités.

Clásicamente, el número de antibióticos estudiados en las infecciones urinarias no complicadas era muy limitado. En la actualidad el incremento, tanto en las tasas de resistencia como en la diversidad de los mecanismos que las condicionan, hace aconsejable el estudio de un número suficiente de antimicrobianos, que incluya antibióticos de interés clínico (para determinar el tratamiento adecuado para el caso particular) y también otros antibióticos necesarios para una lectura interpretada del antibiograma, que permitan inferir los posibles mecanismos de resistencia.

Con respecto a los antibióticos con utilidad clínica, en el antibiograma de patógenos urinarios se deben incluir antimicrobianos específicos para este tipo de infección (nitrofurantoína, fosfomicina y quinolonas de primera generación) y antibióticos de utilidad general en cualquier tipo de infección: betalactámicos, aminoglucósidos, cotrimoxazol y fluoroquinolonas, seleccionados según el tipo de microorganismo (165).

8.3 Estudio radiourológico

La práctica de un estudio morfológico y/o funcional de las vías urinarias (ecografía, pielografía intravenosa) está indicada en varones, en las mujeres con infección urinaria recidivante o con sospecha de patología urológica concomitante (dolor cólico, dificultad en la micción, hematuria, incontinencia, infección por *Proteus* spp) y en los niños menores de 5 años.

9 MANEJO DE ITU EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMSE) en todo paciente que acude al Servicio de Urgencias la actitud a seguir es la realización de anamnesis y exploración física, así como la medición de las constantes (tensión arterial y temperatura corporal). Dependiendo del tipo de ITU, se realizarán unas pruebas complementarias u otras.

Ante un caso de cistitis aguda, lo primero será clasificarla en no complicada o complicada, con el fin de determinar si existe riesgo de infección por microorganismos resistentes o diferentes a *E. coli* o riesgo de colonización asintomática del riñón. En general no es necesaria la realización de analítica sanguínea ni pruebas de imagen. Sí está indicado el análisis de orina:

- Cistitis no complicada: tira reactiva y sedimento
- Cistitis complicada, varón o recidivas: tira reactiva, sedimento y urocultivo

En los casos no complicados el paciente se derivará al médico de familia y en los complicados además se solicitará un urocultivo de control a las 2 semanas de finalizar el tratamiento, ecografía y radiografía abdominal (si no se han realizado previamente) y si se evidencia anomalía urinaria, remisión al urólogo.

Los casos de cistitis en el varón adulto con frecuencia se asocian a infección prostática, por lo que es necesaria su valoración. El hemograma puede mostrar leucocitosis con desviación a la izquierda y alteración de los reactantes de fase aguda. Está indicado el análisis de orina con realización de tira reactiva, sedimento y cultivo, así como la extracción de sangre para hemocultivos. En los casos de prostatitis aguda el masaje prostático está contraindicado ante el riesgo de ocasionar bacteriemia. Los

pacientes diagnosticados de prostatitis aguda deben recibir tratamiento antibiótico de forma inmediata una vez recogidas las muestras para cultivos.

En los casos de pielonefritis aguda, la importancia de distinguir entre infección no complicada y complicada radica en determinar el riesgo de infección por microorganismos resistentes o distintos a *E. coli* y/o riesgo de colonización bacteriana de la pelvis o parénquima renal. Está indicada la realización de hemograma, bioquímica (glucosa, urea, creatinina, Na, K y PCR), estudio de coagulación, análisis de orina (tira reactiva y sedimento), hemocultivos (pielonefritis complicadas o que requieren ingreso), urocultivo, radiografía de abdomen (sospecha de litiasis, diabéticos con pielonefritis grave), ecografía abdominal (sepsis grave, insuficiencia renal, dolor lumbar, hematuria franca, tumoración abdominal palpable, persistencia de fiebre a las 48-72 horas de tratamiento, embarazo). En todas las pielonefritis agudas, tras la extracción de muestras para cultivo, se debe administrar de forma precoz tratamiento endovenoso.

Se valorará la necesidad de ingreso hospitalario o no según sea una infección complicada, clínica de complicación local (hematuria, masa local, fracaso renal agudo), estabilización tras inicio del tratamiento, posibilidad de tratamiento oral y patologías de base del paciente.

IV MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Se realizó un estudio prospectivo en el Laboratorio de Microbiología de un hospital de segundo nivel que atiende a una población de 104.141 habitantes (según censo de 2013). El objeto de estudio fue todo paciente de edad igual o superior a 18 años atendido en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) en el período comprendido entre el 1 de febrero y el 31 de agosto de 2013, con diagnóstico clínico de ITU, sedimento de orina patológico y urocultivo positivo.

Este proyecto fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área VIII (ANEXO I).

2 RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS

Se diseñó un formulario de recogida de datos relativos a dichos pacientes (ANEXO II); estos datos se agruparon en las siguientes categorías (descritas más adelante):

- Datos generales
- Datos epidemiológicos
- Alergia a antibióticos
- Factores de riesgo de carácter intrínseco
- Factores de riesgo de carácter extrínseco
- Histórico de prescripciones antibióticas
- Antecedentes microbiológicos
- Datos de la infección actual

Para ello, se realizó una consulta de los informes de alta del Servicio de Urgencias mediante el software de gestión asistencial e historias clínicas Selene (Siemens®), y de los resultados de pruebas de laboratorio a partir del Sistema Informático del Laboratorio (SIL) Modulab (Izasa®). Con la información obtenida, se elaboró una base de datos empleando el programa Access (Microsoft®).

3 DESCRIPCIÓN DE LAS CATEGORÍAS DE LAS VARIABLES

3.1 Datos generales

- Número de caso
- Fecha de toma de la muestra
- Número de historia clínica
- Nombre del paciente

3.2 Datos epidemiológicos

- Edad: calculada en años a partir de la fecha de nacimiento. Los pacientes fueron agrupados en cuatro categorías: ≥ 18 a ≤ 40 años, >40 a ≤ 60 años, >60 a ≤ 80 años y >80 años.
- Sexo
- Embarazo
- Procedencia: Si el paciente procedía de una residencia de ancianos o no (pacientes institucionalizados o no).

3.3 Alergia a antibióticos

Si en la historia clínica constaban antecedentes de reacción alérgica a algún antibiótico.

3.4 Factores de riesgo de carácter intrínseco:

- Diabetes mellitus: Cuando así constaba en la historia o si se observaban glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pudiese producir aumento de la glucemia. En los enfermos sometidos a este tipo de tratamiento se consideraron niveles iguales o superiores a 200 mg/dl.
- Insuficiencia renal: Cuando así constaba en la historia clínica o si se encontraron valores de creatinina superiores a 1,7 mg/dl recientes o próximos al episodio de ITU.
- Inmunodeficiencia: Pacientes diagnosticados de algún tipo de inmunodeficiencia primaria o secundaria. Entre otros, se incluyeron la

neutropenia <500 neutrófilos/ mm^3 , las leucemias linfáticas agudas y crónicas, los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, el SIDA y los pacientes con VIH+ que tuvieron un recuento de CD4 <200 células/ mm^3 .

- Neoplasia: Pacientes diagnosticados de neoplasia maligna en el curso de los últimos 5 años.
- Demencia: Cuando así constaba en la historia clínica.
- ITU en el mes previo: Cuando así constaba en la historia clínica o en el histórico microbiológico del SIL.
- Patología urológica previa o actual: Cuando había constancia en la historia clínica de algún tipo de patología relacionada con el sistema urogenital en el hombre o urinario en la mujer. Los tipos de patología urológica se agruparon en 6 clases:
 - Ninguna: No existía constancia de ninguna patología urológica.
 - Litiasis: Cuando así constaba en la historia clínica.
 - ITU recurrente: Cuando así constaba en la historia clínica o existía evidencia de tres episodios de cistitis aguda en los últimos doce meses o dos episodios en los últimos seis meses.
 - Relacionada con la próstata: Prostatismo, cáncer de próstata, cirugía de próstata o síndrome prostático.
 - Relacionada con el riñón: Insuficiencia renal crónica, nefropatía hipertensiva o tumor renal.
 - Relacionada con la vejiga: Disfunción o vejiga neurógena, neoplasia vesical o cistocele.
 - Otras: Cáncer de pene, absceso testicular, estenosis de uretra, necrosis tubular aguda o fístula ureteral.

3.5 Factores de riesgo de carácter extrínseco

- Sonda urinaria: presencia de catéter urinario de forma permanente de corta o larga duración (>30 días) pero no de forma intermitente.
- Manipulación urológica reciente: Si durante el mes previo al episodio de ITU registrado el paciente fue sometido a alguna manipulación de la sonda urinaria o una intervención quirúrgica en el tracto urinario.

3.6 Histórico de prescripciones antibióticas

Se consideraron los tipos de antibióticos utilizados para tratar una ITU u otro tipo de infección durante los tres meses anteriores.

3.7 Antecedentes microbiológicos

- Alerta de infección previa por microorganismos resistentes en el paciente: Las cepas bacterianas con determinados mecanismos de resistencia detectadas en el Laboratorio de Microbiología son informadas de manera precoz, ya que pueden implicar diferentes actitudes terapéuticas y medidas de precaución adicionales para evitar su diseminación a otros pacientes. Esta información queda registrada en forma de alerta en Selene, de manera que cada vez que se acceda a ese paciente, se avisa al usuario de la existencia de una infección previa por ese microorganismo resistente y la fecha en que se produjo (Figura 24).



Figura 24. Alerta de microorganismo multirresistente en Selene.

Los patógenos con mecanismo de resistencia con un registro en el sistema de alerta fueron: bacilos gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), enterobacterias productoras de betalactamasa AmpC plasmídica/hiperproductoras de AmpC, *Pseudomonas aeruginosa*

multirresistente productora de carbapenemasa (PARM) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Cabe puntualizar que en el caso de SARM se realiza además una búsqueda de pacientes colonizados en determinadas situaciones (procedencia de residencia de ancianos o previa intervención quirúrgica en el Servicio de Traumatología).

- Microorganismos previos en urocultivos: Existencia o no de uropatógenos previos en el paciente mediante búsqueda en el SIL.

3.8 Datos de infección actual

- Tipo de ITU: El tipo de ITU fue recogido de la historia clínica. La clasificación de los distintos tipos de infección estaba basada en los criterios de la “Guía clínica sobre las infecciones urológicas” de la Asociación Urológica Europea (18):
- *Cistitis aguda*: Presencia de síntomas urinarios irritativos (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) sin fiebre y con sedimento de orina patológico.
- *Pielonefritis aguda*: Presencia de dolor en la fosa renal, náuseas y vómitos, fiebre (>37,8°C) o hipersensibilidad en el ángulo costovertebral, con sedimento de orina patológico y sin estar acompañados necesariamente por los síntomas de cistitis.
- *Prostatitis bacteriana aguda*: Presencia de signos de inflamación e infección localizada en la próstata; fiebre, foco de dolor principalmente en la próstata/periné, acompañado de necesidad frecuente de orinar, dificultad y dolor en la micción y sedimento de orina patológico.
- *ITU complicada*: Infección asociada a una anomalía estructural o funcional del aparato genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente relacionada con el riesgo de contraer una infección o de fracaso en el tratamiento.
- *ITU asociada al uso de sonda urinaria*: Tipo especial de ITU complicada relacionada con el empleo de sonda.
- Fiebre: Aumento de la temperatura corporal por encima de 37,8°C.
- Ingreso hospitalario: Los pacientes fueron ingresados en función del criterio del facultativo responsable de su atención en el Servicio de Urgencias.

- Bacteriemia: Definida como la presencia de bacterias en el torrente circulatorio demostrada mediante su aislamiento en hemocultivo.
- Número de leucocitos en el hemograma: Definida como el número de leucocitos en la sangre. Se consideró que había leucocitosis cuando el número de leucocitos en sangre fue superior a 11.000 células por microlitro.
- Valor de creatinina en sangre: Se utilizó como indicador de la función renal. Valores por encima de 1,7 mg/dl se consideraron indicativos de insuficiencia renal.
- Valor de la proteína C reactiva o PCR: Se empleó como marcador de fase aguda o infección cuando alcanzó un valor por encima de 0,5 mg/dl.
- Microorganismos aislados en el urocultivo: Definido como el tipo o tipos de patógenos urinarios aislados (bacilos gramnegativos, *Enterococcus* spp., otras bacterias grampositivas o *Candida* spp.).
- Tratamiento antibiótico prescrito: Se definió como el o los antibióticos prescritos en el Servicio de Urgencias para el tratamiento de la ITU.
- Adecuación del tratamiento: Si el tratamiento antibiótico prescrito fue el adecuado o no según los criterios que se describen a continuación.

4 CONSIDERACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ADECUADO

Se consideraron como tratamiento antibiótico empírico los antibióticos prescritos en primer lugar para iniciar la terapia del paciente antes de identificar el microorganismo causal.

Se definió tratamiento empírico adecuado cuando el microorganismo aislado mostró sensibilidad “*in vitro*” al antibiótico prescrito en el Servicio de Urgencias. Los casos de infección por microorganismos con resistencia “*in vitro*” o intrínseca al antibiótico empírico fueron considerados tratamientos inadecuados (Tabla 8). Si el microorganismo mostró una sensibilidad intermedia al tratamiento pautado, también se consideró un tratamiento inadecuado.

En los casos de infecciones polimicrobianas, se consideró tratamiento adecuado cuando todos los microorganismos mostraron sensibilidad al antibiótico prescrito. En el caso de prescripción de una combinación de varios antibióticos, se

consideró que el tratamiento fue adecuado cuando el microorganismo mostró sensibilidad “*in vitro*” a al menos uno de los antibióticos pautados. En el presente trabajo no se valoró adecuación de la duración ni la vía de administración.

Tabla 8. Resistencia intrínseca en los principales uropatógenos a los antibióticos recomendados en ITU.

Uropatógeno	Resistencia intrínseca en los principales uropatógenos
<i>E. coli</i>	• Ninguna
<i>Klebsiella spp.</i>	• Ampicilina
<i>P. mirabilis</i>	• Nitrofurantoína
<i>S. saprophyticus</i>	• Fosfomicina
<i>S. agalactiae</i>	• Ninguna
<i>Enterococcus spp.</i>	• Cefalosporinas, cotrimoxazol, aminoglucósidos*
<i>P. aeruginosa</i>	• Ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación (excepto ceftazidima), cotrimoxazol y nitrofurantoína
<i>P. stuartii</i>	• Ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, nitrofurantoína y aminoglucósidos (excepto amikacina)
<i>M. morgani</i>	• Ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y nitrofurantoína
<i>Corynebacterium spp.</i>	• Fosfomicina

*resistencia de bajo nivel: cuando se asocia un aminoglucósido con otro antibiótico que actúe en la pared celular (betalactámico o glucopéptido), se produce un efecto sinérgico

Adaptado del EUCAST 2011

5 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

5.1 Recogida de la muestra

En el laboratorio se realizó análisis bioquímico y microbiológico de una muestra de orina por paciente recogida en las condiciones recomendadas:

- Orina de micción media, despreciando el primer chorro.
- Recogida en un frasco estéril de boca ancha con cierre hermético.
- Enviada al laboratorio lo antes posible, en posición vertical y bien tapada.

5.2 Estudio de anormales y sedimento de orina

Las muestras pasaron en primer lugar por el analizador de tiras reactivas de orina CLINITEK ATLAS (*Siemen*®), y los resultados se enviaron al gestor de resultados Menasoft. A continuación, a partir de estos resultados el sistema automático SediMAX (*A. Menarini Diagnostics*®) analizó el sedimento en aquellas muestras que fueron patológicas.

En el CLINITEK ATLAS (*Siemen*[®]) se analizan por espectroscopía de reflexión las muestras de orina utilizando tiras reactivas que permiten obtener resultados cualitativos y semicuantitativos. El analizador CLINITEK ATLAS (*Siemen*[®]) mide a determinadas longitudes de onda, el color y la intensidad de la luz reflejada en cada una de las zonas de la tira donde cada reactivo produce una reacción química. Además, también determina el peso específico y la turbidez de la muestra de orina.

Cada una de las tiras consta de 9 zonas reactivas distintas, impregnadas con los productos químicos necesarios para determinar las sustancias que contiene la orina. Además, cada tira presenta una zona sin reactivos que se emplea para determinar el color de la muestra. Los parámetros detectados en las tiras reactivas son el pH y el color de la orina, proteínas, sangre oculta, leucocitos, nitritos, glucosa, cetonas (ácido acetoacético), bilirrubina y urobilinógeno.

Una vez realizado el análisis de la tira reactiva y tras la interpretación del programa gestor de resultados, se continuó el estudio con la visualización del sedimento en aquellas muestras que cumplieron cualquiera de los siguientes requisitos:

- glucosa >1000 mg/dl
- nitritos positivos
- esterasa leucocitaria positiva
- hematíes >10 mg/dl
- proteínas >10 mg/dl

El análisis del sedimento se realizó de forma automática en el analizador SediMAX (*A. Menarini Diagnostics*[®]). El sistema se encarga de homogeneizar la muestra de orina y dispensa 200 µl en una cubeta que se centrifuga durante 10 segundos a 10.000 r.p.m creando una monocapa de partículas en el fondo de la cubeta. El analizador toma imágenes microscópicas de esta monocapa identificando los elementos formes presentes que posteriormente fueron revisados y validados por el facultativo responsable.

Se consideraron sugestivas de ITU aquellas orinas que presentaron:

- piuria y bacteriuria mediante la detección en la tira reactiva de esterasa leucocitaria y nitritos respectivamente y/o
- más de 10 leucocitos por campo de 400 aumentos y bacterias en el sedimento.

5.3 *Análisis microbiológico de orina*

5.3.1 *Medios de cultivo y condiciones de incubación*

Toda muestra de orina con una petición de urocultivo o en su defecto con un sedimento patológico fue procesada para cultivo. El urocultivo se realizó según las recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología y Parasitología (SEIMC) (165) de forma cuantitativa mediante siembra con asa calibrada de 0,001 ml en agar cromogénico CPS-3 (*bioMérieux*®).

Las placas se incubaron durante 18-24 horas a 35-37°C en atmósfera aeróbica. En determinados casos, en los que a las 24 horas no se obtuvo crecimiento bacteriano y se documentó sedimento patológico, el periodo de incubación se extendió hasta las 48 horas. En dichos casos además, la orina se volvió a sembrar en agar Chocolate PolyViteX (*bioMérieux*®) y se incubó durante 48 horas en atmósfera de CO₂ con el fin de buscar microorganismos de crecimiento exigente como *Gardnerella vaginalis*.

5.3.2 *Interpretación de los urocultivos*

El crecimiento bacteriano se cuantificó en unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml), para ello se multiplicó el número de colonias crecidas en la placa por el factor de dilución aplicado (0,001 ml), lo que supone que 1 colonia equivale a 1000 UFC/ml.

Se consideraron significativos aquellos cultivos con crecimiento de al menos 1 colonia en la placa ($\geq 10^3$ UFC/ml) en pacientes con leucocituria. Los cultivos con 2 tipos de microorganismos en pacientes con leucocituria y portadores de sonda urinaria o con ITU complicada se clasificaron como infecciones polimicrobianas.

Se consideraron cultivos de muestras contaminadas aquellos con crecimiento de flora mixta en pacientes con infección no complicada y aquellos con recuentos bajos ($\leq 10^4$ UFC/ml) de microorganismos normalmente encontrados en la piel o genitales (165).

5.3.3 Procesamiento de los cultivos positivos

Una vez descartadas las muestras contaminadas, a partir de los cultivos positivos se procedió a realizar la identificación y el estudio de sensibilidad de los patógenos aislados.

La identificación bacteriana se realizó por métodos fenotípicos y se basó en el aspecto de las colonias en medio CPS-3 (*bioMérieux*®) y en las características bioquímicas y metabólicas de los microorganismos. En la Figura 25 se muestra el aspecto de varios uropatógenos en medio CPS-3 (*bioMérieux*®).

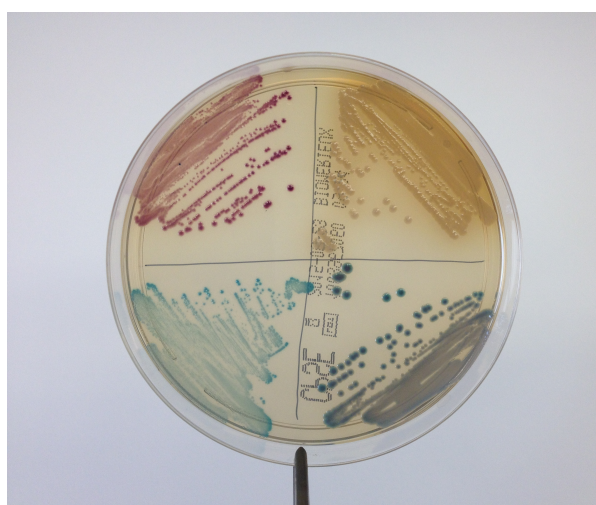


Figura 25. Aspecto de las colonias de distintos microorganismos en medio CPS-3.
Arriba a la izquierda: *E. coli*; arriba a la derecha: *P. mirabilis*; abajo a la izquierda: *E. faecalis*; abajo a la derecha: *K. pneumoniae*.

Tras la observación del color y la morfología de las colonias en la placa de cultivo se optó por alguna de las siguientes opciones:

- dar por concluída la identificación (en el caso de *E. coli*)
- completar la identificación con pruebas manuales adicionales (como la ausencia de producción de indol en el caso de *P. mirabilis*), y/o
- realizar la identificación automática con el sistema *Vitek 2* (*bioMérieux*®) (Tabla 9)

Tabla 9. Identificación general de uropatógenos.

Microorganismo	Color en CPS (actividad enzimática detectada)	Resultado de pruebas adicionales	Identificación en Vitek 2
<i>E. coli</i>	• Rosa oscuro(β -glucuronidasa)	No necesarias	No
<i>Klebsiella spp.</i>	• Verde(β -glucosidasa)	No concluyentes	Si
<i>P. mirabilis</i>	• Marrón(deaminasa)	• Indol: negativo	No
Otros bacilos gramnegativos	• Verde(β -glucosidasa) • Marrón (deaminasa) • Transparente	• No concluyentes • Indol: positivo • Citocromo oxidasa: positiva o negativa	Si
Enterococos	• Verde(β -glucosidasa)	• Antígeno D de Lancefield	No
Estafilococos	• Variable; rosa o blanca	• Catalasa: positiva y coagulasa: positiva o negativa	Si
<i>S. agalactiae</i>	• Variable; lila, verde o azul	• Catalasa: negativa y antígeno B de Lancefield	No
Corinebacterias	• Blancas puntiformes	• Catalasa: positiva	Si
Levaduras	• Blancas	• Test filamentación: positivo o negativo	Si*

*Si test de filamentación negativo

A todos los uropatógenos aislados se les realizó un antibiograma siguiendo la metodología recomendada por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2013 (166).

El antibiograma se realizó mediante el método de microdilución en enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores, estafilococos y levaduras (Tabla 10).

Tabla 10. Estudio de sensibilidad de uropatógenos.

Microorganismos	Método de microdilución	Método disco-difusión
• Enterobacterias	Si	No
• Bacilos gramnegativos no fermentadores	Si	No
• Enterococos	No	Si
• Estafilococos	Si	No
• Estreptococos	No	Si
• Corinebacterias	No	Si
• Levaduras	Si*	No

*En caso de necesitar terapia antifúngica (candiduria persistente, pacientes inmunocomprometidos con fiebre o infección sintomática)

Este método se efectuó mediante el sistema automático *Vitek 2* (*bioMérieux*®) empleando para cada microorganismo el tipo de tarjeta recomendado por el fabricante (Tabla 11).

Tabla 11. Tarjetas VITEK 2 empleadas para cada microorganismo.

Microorganismos	Tipo de tarjeta VITEK 2
Enterobacterias	N244
Bacilos gramnegativos no fermentadores	N245
Estafilococos	P626
Levaduras	YST07

El método de disco-difusión de *Kirby-Bauer* o antibiograma en placa se utilizó en el estudio de sensibilidad de enterococos, estreptococos y corinebacterias (Tabla 10).

En aquellos aislamientos que presentaron algún mecanismo de resistencia detectado por el sistema automático *Vitek 2* (*bioMérieux*®), se realizó una confirmación fenotípica mediante antibiograma en placa siguiendo las recomendaciones del CLSI (166). La confirmación de la producción de BLEE se realizó mediante la observación del efecto sinérgico producido entre las cefalosporinas de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico. La producción de AmpC plasmídica/hiperproducción de AmpC se confirmó mediante el método de discos combinados con inhibidores (cefotaxima + cloxacilina) (*Rosco Diagnostica*®). La producción de carbapenemasa se confirmó con el test de Hodge modificado, por la observación de una distorsión en el halo de inhibición del imipenem en la zona de estría de la cepa a estudio. Las cepas de SARM fueron confirmadas mediante la resistencia a cefoxitina por observación de un halo de inhibición ≤ 21 mm.

Siguiendo las recomendaciones del CLSI 2013 (166), el agar Mueller Hinton (*bioMérieux*®) se utilizó como medio en el método disco-difusión para bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos, y el agar Mueller Hinton enriquecido con 5% de sangre de cordero (*bioMérieux*®) para estreptococos y corinebacterias.

La preparación del inóculo se realizó a partir de una suspensión directa de colonia ajustada al patrón de 0,5 de la escala de McFarland. La temperatura de

incubación fue de $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ en aerobiosis excepto en estreptococos y corinebacterias que se incubaron en atmósfera con 5% de CO_2 .

El tiempo de incubación de los antibiogramas fue de 16-18 h, prolongándose hasta las 40-48 horas en los antibiogramas con poco crecimiento.

Los puntos de corte utilizados en la interpretación del antibiograma fueron los recomendados por el CLSI (166) y en el caso de algunos antibióticos y de antifúngicos, los recomendados por el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Para realizar el control de calidad se emplearon las cepas de *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213 y *P. aeruginosa* ATCC 27853 siguiendo las recomendaciones de CLSI y EUCAST.

Los grupos de antimicrobianos testados en cada tarjeta y en el antibiograma en placa para cada microorganismo y su interpretación según los puntos de corte del CLSI o EUCAST se detallan a continuación en las tablas 12-18.

Tabla 12. Antimicrobianos testados en enterobacterias e interpretación según los criterios del CLSI 2013.

Antibacteriano	CMI ($\mu\text{g/ml}$)		
	S	I	R
Ampicilina	≤ 8	16	≥ 32
Amoxicilina/ácido clavulánico	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$
Cefalotina	≤ 8	16	≥ 32
Cefuroxima de axetilo	≤ 4	8-16	≥ 32
Cefuroxima sódica	≤ 8	16	≥ 32
Cefoxitina	≤ 8	16	≥ 32
Cefotaxima	≤ 1	2	≥ 4
Ceftazidima	≤ 4	8	≥ 16
Cefepime	≤ 2	4-8	≥ 16
Ertapenem	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Imipenem	≤ 1	2	≥ 4
Gentamicina	≤ 4	8	≥ 16
Tobramicina	≤ 4	8	≥ 16
Ácido nalidíxico*	≤ 16	-	≥ 32
Ciprofloxacino	≤ 1	2	≥ 4
Fosfomicina	≤ 64	128	≥ 256
Nitrofurantoína	≤ 32	64	≥ 128
Trimetroprima/Sulfametoxazol	$\leq 2/38$	-	$\geq 4/76$

En gris se muestran los antimicrobianos que se informan de manera sistemática y en blanco los que se informan de manera selectiva.

*Detecta mutaciones primarias en las topoisomerasas, primer paso en la resistencia a fluoroquinolonas.

Tabla 13. Antimicrobianos testados en bacilos gramnegativos no fermentadores e interpretación según los criterios del CLSI 2013.

Antibacteriano	CMI (µg/ml)		
	S	I	R
Piperacilina	≤16	32-64	≥128
Piperacilina/Tazobactam	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4
Ceftazidima	≤8	16	≥32
Cefepima	≤8	16	≥32
Aztreonam	≤8	16	≥32
Doripenem	≤2	4	≥8
Imipenem	≤2	4	≥8
Meropenem	≤2	4	≥8
Gentamicina	≤4	8	≥16
Tobramicina	≤4	8	≥16
Ciprofloxacino	≤1	2	≥4
Levofloxacino	≤2	4	≥8
Colistina	≤2	4	≥8
Trimetroprima/Sulfametoxazol	≤2/38	-	≥4/76
Minociclina	≤4	8	≥16

En gris se muestran los antimicrobianos que se informan de manera sistemática y en blanco los que se informan de manera selectiva.

Tabla 14. Antimicrobianos testados en estafilococos e interpretación según los criterios del CLSI 2013.

Antibacteriano	CMI (µg/ml)		
	S	I	R
Bencilpenicilina	≤0,12	-	≥0,25
Oxacilina:			
<i>S. aureus</i> y <i>S. lugdunensis</i>	≤2	-	≥4
Estafilococos coagulasa negativa	≤0,25	-	≥0,5
Gentamicina	≤4	8	≥16
Tobramicina	≤4	8	≥16
Levofloxacino	≤1	2	≥4
Eritromicina	≤0,5	1-4	≥8
Clindamicina	≤0,5	1-2	≥4
Linezolid	≤4	-	≥8
Daptomicina	≤1	-	-
Teicoplanina	≤8	16	≥32
Vancomicina	≤4	8-16	≥32
Tigeciclina*	≤0,5	-	>0,5
Fosfomicina*	≤32	-	>32
Rifampicina	≤1	2	≥4
Trimetroprima/Sulfametoxazol	≤2/38	-	≥4/76

En gris se muestran los antimicrobianos que se informan de manera sistemática y en blanco los que se informan de manera selectiva.

*Criterios de EUCAST2013

Tabla 15. Antimicrobianos testados en enterococos e interpretación según los criterios del CLSI 2013.

Antibacteriano	Carga disco (μg)	Diámetro (mm)		
		S	I	R
Ampicilina*	10	≥ 17	-	≤ 16
Norfloxacino**	10	≥ 17	13-16	≤ 12
Nitrofurantoína	300	≥ 17	15-16	≤ 14
Vancomicina	30	≥ 17	15-16	≤ 14
Linezolid	30	≥ 23	21-22	≤ 20

En gris se muestran los antimicrobianos que se informan de manera sistemática y en blanco los que se informan de manera selectiva.

*El resultado de ampicilina puede ser utilizado para predecir la susceptibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico y en *E. faecalis* la sensibilidad a imipenem.

**Las cepas sensibles a norfloxacino son también sensibles a ciprofloxacino y levofloxacino

Tabla 16. Antimicrobianos testados en estreptococos e interpretación según los criterios del CLSI 2013.

Antibacteriano	Carga disco (μg)	Diámetro (mm)		
		S	I	R
Penicilina	10 unidades	≥ 24	-	-
Ampicilina	10	≥ 24	-	-
Norfloxacino*	10	≥ 12	-	-
Nitrofurantoína**	100	≥ 15	-	< 15

Las cepas sensibles a norfloxacino son también sensibles a ciprofloxacino y levofloxacino

**Criterios de EUCAST2013

Tabla 17. Antimicrobianos testados en corinebacterias e interpretación según los criterios del CLSI 2013.

Antibacteriano	Carga disco (μg)	Diámetro (mm)		
		S	I	R
Ciprofloxacino	5	≥ 50	-	< 16
Vancomicina	5	≥ 16	-	< 16
Teicoplanina	30	≥ 17	-	< 17
Linezolid	10	≥ 22	-	< 19

Puntos de corte extrapolados de *S. pneumoniae*.

Tabla 18. Antifúngicos testados en levaduras e interpretación según los criterios del EUCAST 2013.

Antifúngico	CMI ($\mu\text{g/ml}$)		
	S	I	R
Fluconazol	≤ 2	-	> 4
Anfotericina B	≤ 1	-	> 1
Voriconazol	$\leq 0,12$	-	$> 0,12$

En gris se muestra el antifúngico que se informa de manera sistemática y en blanco los que se informan de manera selectiva.

5.4 Otras pruebas complementarias

En aquellos pacientes en los que estaba indicado por presentar fiebre o sospecha de pielonefritis se realizó además:

- Hemograma
- Creatinina
- Proteína C Reactiva
- Hemocultivos

5.4.1 Hemograma

Para el recuento de leucocitos en sangre periférica se utilizaron muestras de sangre venosa recogidas en tubos de vacío con EDTA-K3 como anticoagulante.

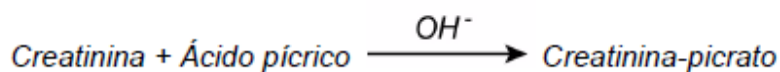
El recuento se realizó con el analizador *Sysmex XE-5000 (Roche Diagnostics®)* por citometría de flujo fluorescente. La combinación de dispersión lateral (complejidad celular), dispersión frontal (tamaño) y fluorescencia (concentración de ácidos nucleicos ADN y ARN) de las células nucleadas permitió diferenciar cada célula leucocitaria. Los resultados se expresaron en leucocitos por $10^3/\mu\text{l}$.

5.4.2 Creatinina

La determinación de la creatinina se realizó en el autoanalizador *Advia 1800 (Siemens®)*.

El método para la determinación de creatinina en suero y plasma se basa en la reacción del ácido pícrico con la creatinina en un medio alcalino, tal y como se describe en el procedimiento original de Jaffé (167).

La creatinina reacciona con el ácido pícrico en un medio alcalino para producir un complejo creatinina-picrato de color rojo. La velocidad de formación del complejo se mide espectrofotométricamente a 505/571 nm y es proporcional a la concentración de creatinina. Los resultados se expresaron en mg/dl.



5.4.3 Proteína C Reactiva (PCR)

La determinación de la PCR se realizó en el autoanalizador *Advia 1800* (Siemens®).

Este método mide la concentración de PCR en suero y plasma mediante un ensayo inmunoturbidimétrico potenciado con látex. Se basa en el principio de que la concentración del analito depende de la intensidad de la luz dispersada causada por los agregados de látex. Las partículas de látex recubiertas de anticuerpos anti-PCR se aglutinan rápidamente en presencia de proteína C reactiva.

El reactivo de látex es una suspensión de partículas de látex de poliestireno uniformes recubiertas con anticuerpos anti-PCR. Al mezclar suero o plasma que contengan PCR con el reactivo de látex tiene lugar un proceso de aglutinación que da lugar a un aumento de la turbidez. Esta turbidez se mide a 571 nm. La concentración de PCR en el suero o plasma se determina a partir de una curva de calibración generada con los calibradores. Los resultados se expresaron en mg/dl.

5.4.4 Hemocultivos

Ante sospecha de bacteriemia, se extrajo sangre al paciente por venopunción para el procesamiento de hemocultivos. El volumen de muestra aconsejado en cada toma fue de 20 ml a repartir entre un frasco aerobio y otro anaerobio, extraídos previa desinfección de la piel del paciente y del tapón de la botella para evitar la contaminación de la muestra. En la mayoría de los pacientes se procesaron 2 tandas de hemocultivos. Los frascos se incubaron durante 5 días en el sistema automático BacT/ALERT®3D (bioMérieux®) que detecta la producción de CO₂ bacteriano mediante un mecanismo de detección colorimétrico y con una lectura de monitorización continua cada 10 minutos.

6 ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Dentro del Plan de Acción para la Mejora en el Uso de los Medicamentos 2009-2011 (PAMUM) en la región de Murcia se elaboró en año 2010 la guía “Recomendaciones para la prescripción de antibióticos. Patología infecciosa de Ámbito Comunitario” (168). La finalidad de esta guía fue consensuar a partir del trabajo diario y desde la evidencia científica disponible, recomendaciones para la utilización de antibióticos en urgencias de las patologías infecciosas más relevantes, entre ellas la ITU (Tabla 19). Para su elaboración se realizó una revisión de la evidencia científica y se contó con la participación de un comité de expertos formado por profesionales de distintas especialidades. Las recomendaciones se basaron en los datos regionales de sensibilidad antimicrobiana de los principales uropatógenos recopilados en 2008 por los laboratorios de microbiología de los hospitales de las distintas áreas.

Con el objetivo de valorar si los médicos del Servicio de Urgencias seguían las recomendaciones de dicha guía en el tratamiento de ITU, se compararon los tratamientos empíricos administrados con las recomendaciones realizadas en dicha guía. Para ello se catalogaron los tipos de ITU de nuestro estudio en función de la clasificación efectuada por la guía, es decir; cistitis aguda no complicada, cistitis en embarazada, pielonefritis no complicada, ITU en paciente sondado e ITU complicada.

Se definió adherencia a la guía cuando el antibiótico prescrito se correspondía con el recomendado por la guía como primera elección o como tratamiento de segunda elección o alternativo. En el caso de un tratamiento con dos antibióticos, se consideró que hubo adherencia si cualquiera de los dos fármacos se correspondía con la recomendación de la guía. Con respecto a las recomendaciones de cefalosporinas de tercera generación, la prescripción de cualquier tipo de ellas se consideró como válida aunque fuese distinta a la recomendada en la guía. La falta de adherencia a la guía se definió cuando el tratamiento pautado no se correspondía con ninguna de las recomendaciones.

Tabla 19. Recomendaciones de tratamiento empírico según la guía regional

Cistitis aguda no complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Elección: Fosfomicina 3g monodosis, ciprofloxacino 250mg/12h 3 días, levofloxacino 500mg/24h 3 días, norfloxacino 400 mg/12h 3 días, ofloxacino 200mg/12h 3 días • Alternativo: Amoxicilina-clavulánico 250/62,5 mg/8h 5 días, cefixima 400mg/24h 3-5 días, cefuroxima 250 mg/12h 3-5 días
Cistitis en embarazada	<ul style="list-style-type: none"> • Elección: Fosfomicina 3g/ monodosis • Alternativo: Amoxicilina-clavulánico 500/125mg/8h 3-7 días, cefuroxima 250 mg/12h 3-7 días • Alergia a betalactámicos: Nitrofurantoína 50-100mg/8h (excepto 3^{er} trimestre), aztreonam 1g c/12-24h
Pielonefritis no complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Elección: Amoxicilina-clavulánico 500/125mg/8h 10-14 días, cefuroxima axetilo 500 mg/12h 10-14 días • Alternativo: Ciprofloxacino 250-500 mg/12h 10-14 días, cefonicida 1g/día 7-14 días i.m
ITU paciente sondado	<ul style="list-style-type: none"> • Elección: Amoxicilina-clavulánico 500-875/125mg/8h 14 días • Alergia penicilina: Ciprofloxacino 250-500 mg/12h 14 días • Alternativo: Cefonicida 1g/24h 14 días i.m, gentamicina 240mg/día 14 días i.m
ITU complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacino 250-500 mg/12h 14 días, levofloxacino 500 mg/24h 10-14 días

7 ANÁLISIS DE LAS RESISTENCIAS LOCALES

Mediante consulta de la base de datos del SIL se analizaron las resistencias a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de ITU de los principales uropatógenos. Para ello se seleccionaron todos los microorganismos aislados de muestras de orina que tenían un estudio de sensibilidad realizado, y que procedían de pacientes de 18 años de edad o mayores, durante un periodo de 4 años (2010-2013).

8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables a estudio expresado con la media \pm la desviación estándar en variables numéricas, y frecuencias y porcentajes en las cualitativas.

Para el análisis univariante se utilizó la prueba de la chi cuadrado para variables cualitativas con un análisis de residuos tipificados para estudiar la dirección de las asociaciones y el test de la t de Student para variables normales; en el caso de las variables no normales se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. En cuanto a los residuos tipificados, los valores superiores al valor absoluto de 1,96 dejaron tras ellos el 95% de los casos, y por tanto se consideraron significativos a un nivel $\alpha= 0,05$.

Se realizó un análisis de regresión logística (método backward step) para valorar las variables asociadas a la adecuación incluyendo como variables independientes en el modelo aquellas con $p \leq 0,05$ en el análisis univariante o con especial relevancia clínica. Se calcularon las Odds Ratio (OR) y los Intervalos de Confianza (IC) para las variables que salieron significativas.

El nivel de confianza utilizado para todos los estadísticos fue de un 95%.

El paquete estadístico utilizado fue el programa SPSS para Windows, versión 15.0.

V RESULTADOS

1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1 Características epidemiológicas de los pacientes

Desde el 1 de febrero hasta el 31 de agosto se procesaron 1672 urocultivos de pacientes adultos con sospecha de ITU procedentes del Servicio de Urgencias. Un total de 416 casos cumplían con los criterios establecidos.

La edad media de los pacientes fue de 63,2 años (SD= 22,5 años) y por grupos de edad la distribución fue la siguiente: el 19,7% de los pacientes tenían entre 18-40 años, el 20,9% 41-60 años, el 28,4% 61-80 años y el 31% tenían más de 80 años (Tabla 20). El 62,7% eran mujeres y un 3,8% estaban embarazadas. El 6,5% de los pacientes procedían de residencias de ancianos (institucionalizados).

Tabla 20. Frecuencias de las características epidemiológicas de los pacientes

Variable	n (%)
<u>Edad</u> (media: 63,2, SD*=22,5años)	
18-40 años	82 (19,7)
41-60 años	87 (20,9)
61-80 años	118 (28,4)
Mayores de 80 años	129 (31)
<u>Sexo</u>	
Masculino	155 (37,3)
Femenino	261 (62,7)
<u>Embarazo</u>	
Si	10 (3,8)
No	251(96,2)
<u>Paciente institucionalizado</u>	
Si	27 (6,5)
No	389 (93,5)

*SD: desviación estándar

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se relacionó la distribución por grupos de edad y el sexo del paciente ($p < 0,001$), observándose que en menores de 41 años la ITU afectó más a mujeres que a hombres. En el resto de grupos de edad hubo una mayor frecuencia de hombres que de mujeres con ITU, siendo esta diferencia mayor en los pacientes de más de 80 años (Figura 26).

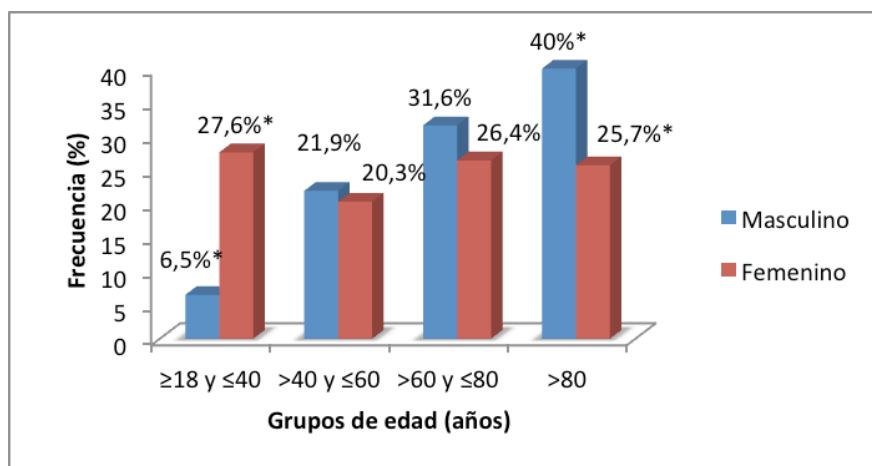


Figura 26. Frecuencia de pacientes por grupos de edad según el sexo.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

1.2 Alergia a antibióticos

Del total de los pacientes del estudio, 40 (9,6%) presentaban alergia a algún antibiótico. En la **Tabla 21** se especifica la frecuencia de pacientes con alergia a cada tipo de antibiótico.

Tabla 21. Frecuencias de pacientes con alergia a cada tipo de antibiótico.

Antibióticos	n (%)
Betalactámicos	30 (7,2)
Sulfamidas	6 (1,4)
Fluorquinolonas	3 (0,7)
Estreptomicina	1 (0,2)
Ninguno	376 (90,4)

1.3 Factores de riesgo de carácter intrínseco

Del total de los pacientes, 260 (62,5%) presentaron algún factor de riesgo de carácter intrínseco asociados a ITU, siendo los más frecuentes la patología urológica previa o en el momento del estudio (31,5%), la diabetes (24,8%) y el episodio de ITU durante el mes previo (20,7%) (Figura 27).

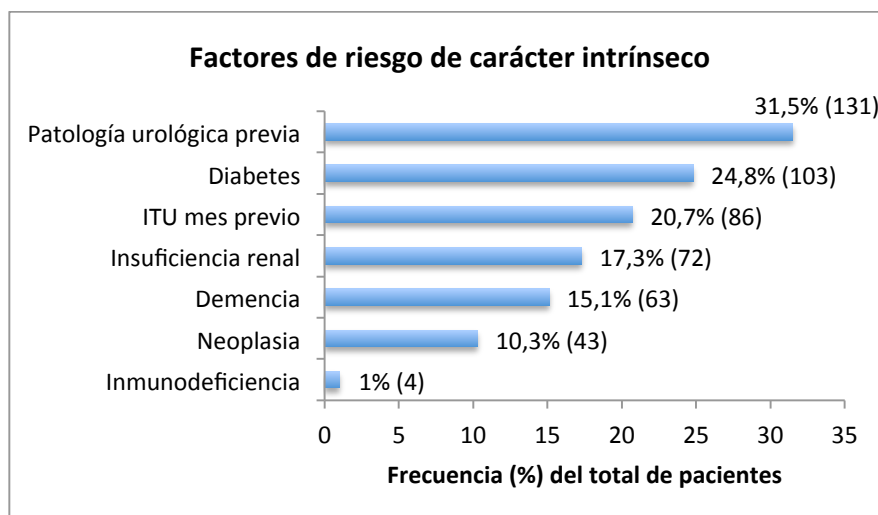


Figura 27. Frecuencia de factores de riesgo de ITU de carácter intrínseco en los pacientes.

1.3.1 Patología urológica previa o en el momento del estudio

Los tipos de patología urológica previa o en el momento del diagnóstico de ITU se resumen en la Tabla 22. Como se puede observar, la ITU recurrente y la patología relacionada con la próstata fueron las patologías más frecuentes.

Tabla 22. Tipo de patología urológica previa o en el momento de la ITU.

Patología urológica previa	n (%)
ITU recurrente	53 (12,7)
Relacionada con la próstata ¹	29 (7)
Litiasis	17 (4,1)
Relacionada con la vejiga ²	16 (3,8)
Relacionada con el riñón ³	10 (2,4)
Otras ⁴	6 (1,4)
Ninguna	285 (68,5)

¹ Prostatismo, cáncer de próstata, cirugía próstata, síndrome prostático, hipertrofia prostática

² Disfunción vesical (vejiga neurógena), neoplasia vesical, cistocele

³ Insuficiencia renal crónica, nefropatía hipertensiva o de otro origen, tumor renal

⁴ Cáncer pene, absceso testicular, estenosis uretral, necrosis tubular aguda, fistula ureteral

En todos los grupos de edad la patología urológica más frecuente fue la ITU recurrente excepto en el grupo de pacientes con edad comprendida entre 60 y 81 años que fue la relacionada con la próstata (Tabla 23).

Tabla 23. Tipo de patología urológica previa por grupos de edad en valor absoluto y frecuencia (%).

Tipo de patología urológica previa	Grupos de edad (años)			
	>18 y ≤40	>40 y ≤60	>60 y ≤80	>80
Ninguna	68 (82,9%)	60 (69%)	84 (71,2%)	73 (56,6%)
ITU recurrente	10 (12,2%)	10 (11,5%)	11 (9,3%)	22 (17,1%)
Relacionada con la próstata ¹	0 (0%)	1 (1,1%)	12 (10,2%)	16 (12,4%)
Litiasis	3 (3,7%)	10 (11,5%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)
Relacionada con la vejiga ²	0 (0%)	5 (5,7%)	4 (3,4%)	7 (5,4%)
Relacionada con el riñón ³	1 (1,2%)	0 (0%)	2 (1,7%)	7 (5,4%)
Otras ⁴	0 (0%)	1 (1,1%)	2 (1,7%)	3 (2,3%)

¹Prostatismo, cáncer de próstata, cirugía próstata, síndrome prostático, hipertrofia prostática

²Disfunción vesical (vejiga neurógena), neoplasia vesical, retención aguda de orina, cistocele

³Insuficiencia renal crónica, nefropatía hipertensiva o de otro origen, tumor renal

⁴Cáncer pene, absceso testicular, estenosis uretral, hematuria previa, necrosis tubular aguda, fístula ureteral

En color rojo se muestran los valores con | residuos tipificados | >1,96

En 33 mujeres (12,6%) existían antecedentes de ITU recurrente, siendo la patología urológica más frecuente en este sexo, mientras que la patología relacionada con la próstata fue la patología urológica previa más frecuente en varones (18,1%) (Tabla 24).

Tabla 24. Tipo de patología urológica previa por sexo en valor absoluto y frecuencia (%).

Tipo de patología urológica previa	Sexo	
	Masculino	Femenino
Ninguna	80 (51,6%)	205 (78,5%)
ITU recurrente	20 (12,9%)	33 (12,6%)
Relacionada con la próstata ¹	28 (18,1%)	-
Litiasis	3 (1,9%)	14 (5,4%)
Relacionada con la vejiga ²	14 (9%)	2 (0,8%)
Relacionada con el riñón ³	5 (3,2%)	5 (1,9%)
Otras ⁴	5 (3,2%)	1 (0,4%)

¹Prostatismo, cáncer de próstata, cirugía próstata, síndrome prostático, hipertrofia prostática

²Disfunción vesical (vejiga neurógena), neoplasia vesical, retención aguda de orina, cistocele

³Insuficiencia renal crónica, nefropatía hipertensiva o de otro origen, tumor renal

⁴Cáncer pene, absceso testicular, estenosis uretral, hematuria previa, necrosis tubular aguda, fístula ureteral

En color rojo se muestran los valores con | residuos tipificados | >1,96

La presencia de patología urológica se relacionó de forma estadísticamente significativa con la edad de los pacientes ($p < 0,001$). Así, la proporción de pacientes sin patología urológica previa fue mayor en el grupo más joven, y significativamente inferior en el grupo de mayores de 80 años (Figura 28).

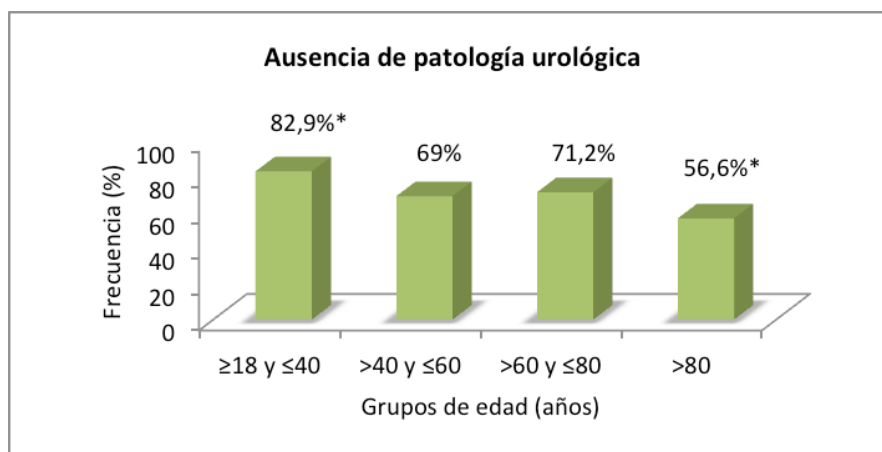


Figura 28. Frecuencias de pacientes sin patología urológica por grupos de edad.

*Valores con $| \text{residuos tipificados} | > 1,96$

Como era de esperar, en los varones, la frecuencia de patología relacionada con la próstata aumentó con la edad (Figura 29).

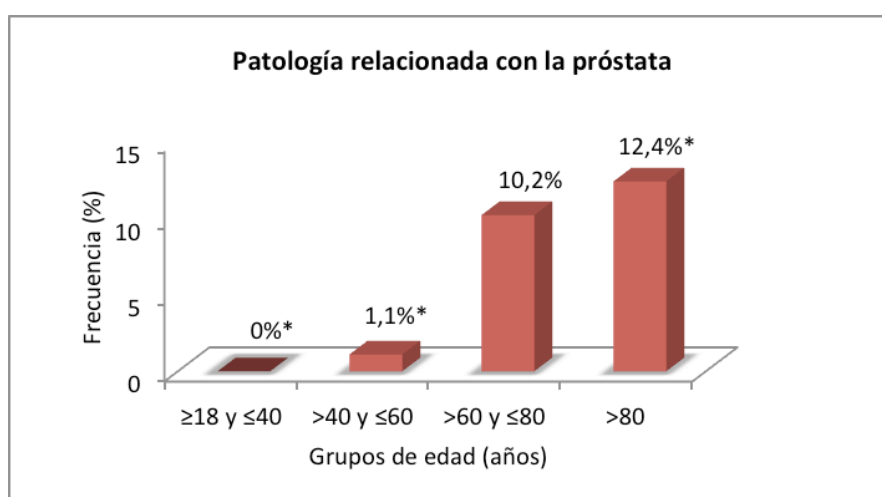


Figura 29. Frecuencias de pacientes con patología relacionada con la próstata¹ por grupos de edad.

¹Prostatismo, cáncer de próstata, cirugía próstata, síndrome prostático, hipertrofia prostática

* Valores con $| \text{residuos tipificados} | > 1,96$

La litiasis fue más frecuente en pacientes de edad comprendida entre 41 y 60 años que en los mayores de 80 años (Figura 30).

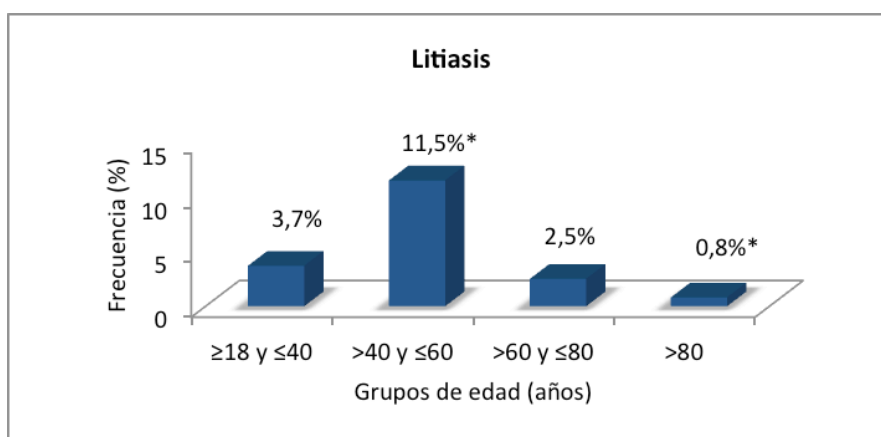


Figura 30. Frecuencias de pacientes con litiasis por grupos de edad.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

Además, también se observó que existía una relación estadísticamente significativa entre el sexo del paciente y la patología urológica ($p < 0,001$), en concreto, la proporción de mujeres sin antecedentes de patología urológica fue mayor que la de hombres (Figura 31).

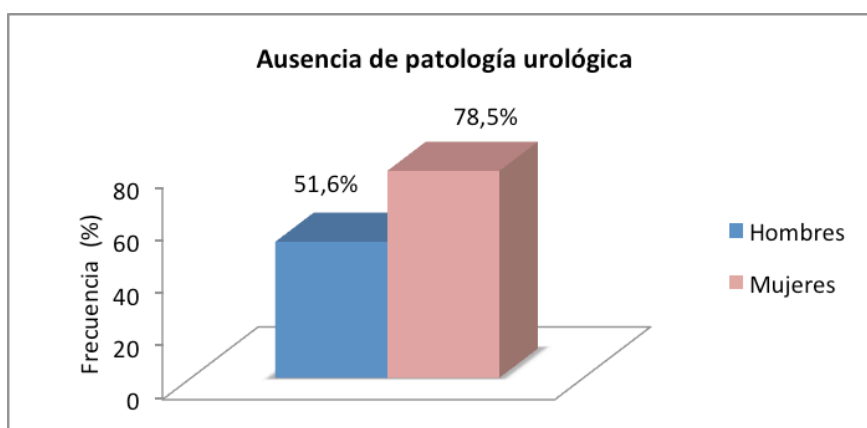


Figura 31. Frecuencias de pacientes sin patología urológica por sexo.

En hombres la frecuencia de patología relacionada con la vejiga fue mayor que en mujeres, mientras que para el resto de patologías no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos (Figura 32).

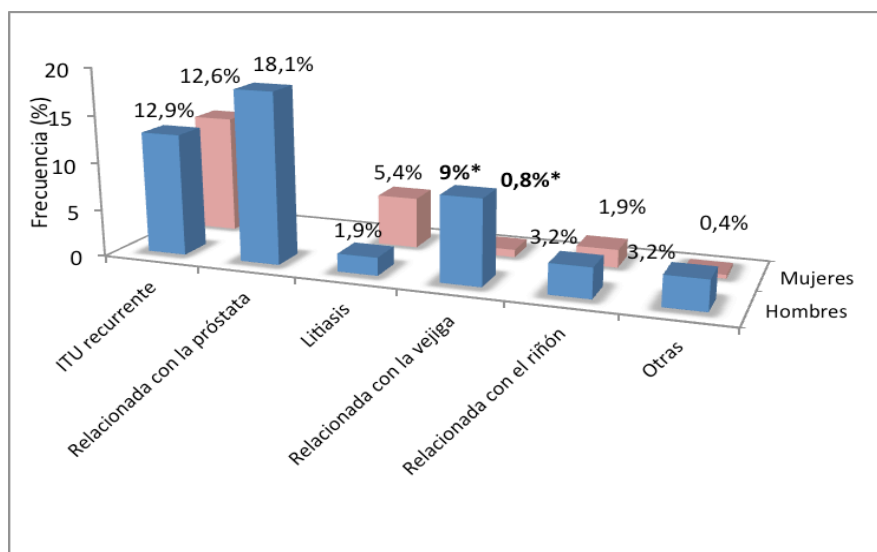


Figura 32. Frecuencias de pacientes con patología urológica por sexo.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

1.3.2 Otros factores de riesgo de carácter intrínseco

Cuando se estudiaron el resto de factores de riesgo de carácter intrínseco, se observó que existía una relación entre la edad y la presencia de diabetes mellitus ($p < 0,001$), de ITU en el mes previo ($p = 0,006$), de insuficiencia renal ($p < 0,001$), de demencia ($p < 0,001$) y de neoplasia ($p < 0,001$) (Tabla 25). La frecuencia de pacientes con estos factores de riesgo fue mayor a medida que aumentaba la edad, aunque la diabetes se encontró con más frecuencia en el grupo de pacientes de 61 a 80 años (40,7%) que en los mayores de 80 (31%).

Tabla 25. Pacientes con otros factores de riesgo de carácter intrínseco según el grupo de edad (valor absoluto y frecuencia (%)).

Factores de riesgo	Grupos de edad (años)				p
	≥ 18 y ≤ 40	> 40 y ≤ 60	> 60 y ≤ 80	> 80	
Diabetes	2 (2,4)	13 (14,9)	48 (40,7)	40 (31)	$< 0,001$
ITU en el mes previo	9 (11)	16 (18,4)	22 (18,6)	39 (30,2)	0,006
Insuficiencia renal	1 (1,2)	7 (8)	21 (17,8)	43 (33,6)	$< 0,001$
Demencia	0 (0)	1 (1,1)	18 (15,3)	44 (34,1)	$< 0,001$
Neoplasia	0 (0)	2 (2,3)	17 (14,4)	24 (18,6)	$< 0,001$
Inmunodeficiencia	0 (0)	1 (1,1)	2 (1,7)	1 (0,8)	0,673

En color rojo se muestran los valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

En cuanto a la relación del sexo del paciente con los factores de riesgo de carácter intrínseco, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de hombres con neoplasia (20,6%) y la de mujeres (4,2%) ($p < 0,001$). Para el resto de factores intrínsecos estudiados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26).

Tabla 26. Pacientes con otros factores de riesgo de carácter intrínseco según el sexo (valor absoluto y frecuencia (%)).

Factores de riesgo	Sexo		p
	Masculino	Femenino	
Diabetes	46 (29,7)	57 (21,8)	0,073
ITU en el mes previo	37 (23,9)	49 (18,8)	0,215
Insuficiencia renal	33 (21,4)	39 (14,9)	0,092
Demencia	25 (16,1)	38 (14,6)	0,666
Neoplasia	32(20,6)	11 (4,2)	<0,001
Inmunodeficiencia	2 (1,3)	2 (0,8)	0,596

En color rojo se muestran los valores con $| \text{residuos tipificados} | > 1,96$

1.3 Factores de riesgo de carácter extrínseco

Entre los factores extrínsecos estudiados se encontró que a 41 pacientes (9,8%) se les había realizado una manipulación urológica en el mes previo y que 30 pacientes (7,2%) eran portadores de sonda urinaria (Figura 33).

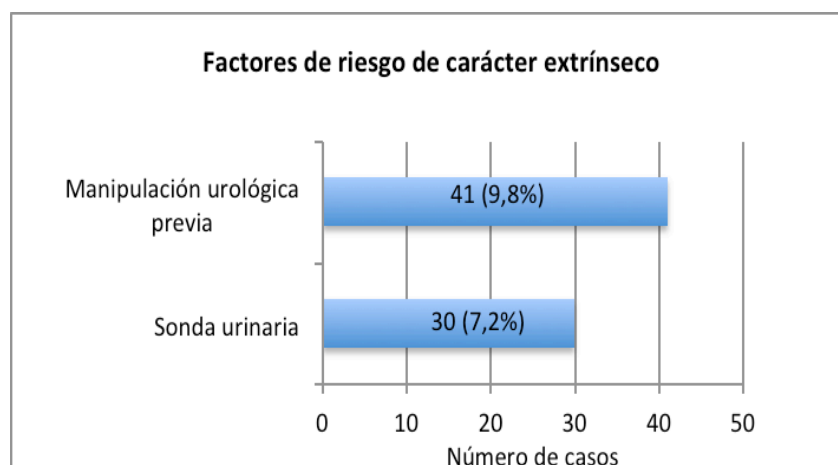


Figura 33. Pacientes con factores de riesgo de ITU de carácter extrínseco (valor absoluto y frecuencia (%)).

Se observó relación entre la edad del paciente y la presencia de algún factor de carácter extrínseco, como antecedentes de manipulación urológica ($p=0,023$) y presencia de sonda urinaria ($p=0,001$). Como era de esperar la frecuencia de manipulación urológica previa y de empleo de sonda urinaria fue menor en pacientes con edad inferior a 41 años (Figura 34 y Figura 35), mientras que los pacientes portadores de sonda urinaria fueron más frecuentes en el grupo de edad superior a 80 años.

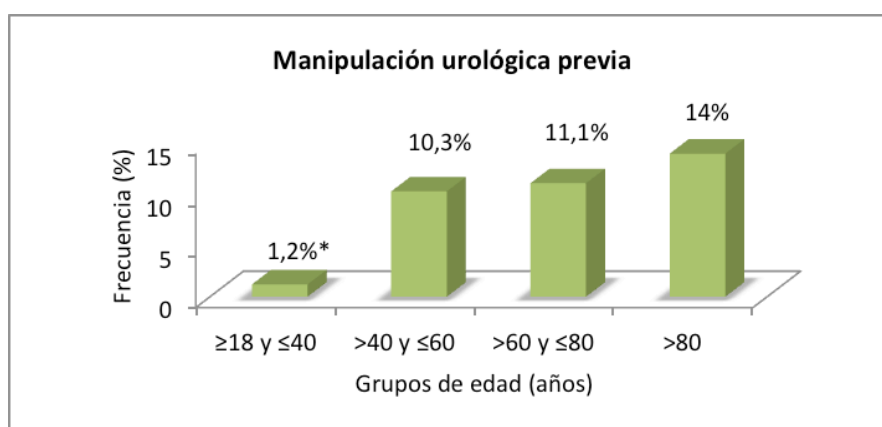


Figura 34. Frecuencias de pacientes con manipulación urológica en los 3 meses previos por grupos de edad.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

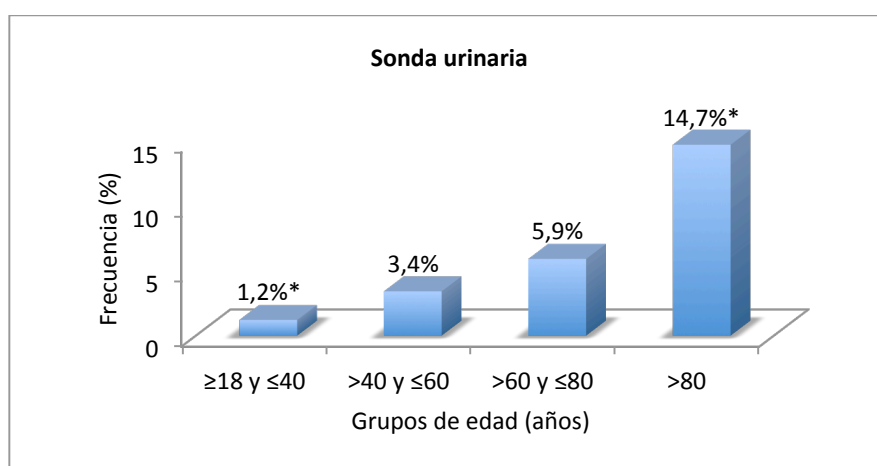


Figura 35. Frecuencias de pacientes con sonda urinaria por grupos de edad.

*Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

También se encontraron diferencias entre el sexo del paciente y la frecuencia de manipulación urológica previa y de sonda urinaria, siendo ambos factores de riesgo de carácter extrínseco más frecuentes en hombres que en mujeres ($p < 0,001$) (Figura 36).

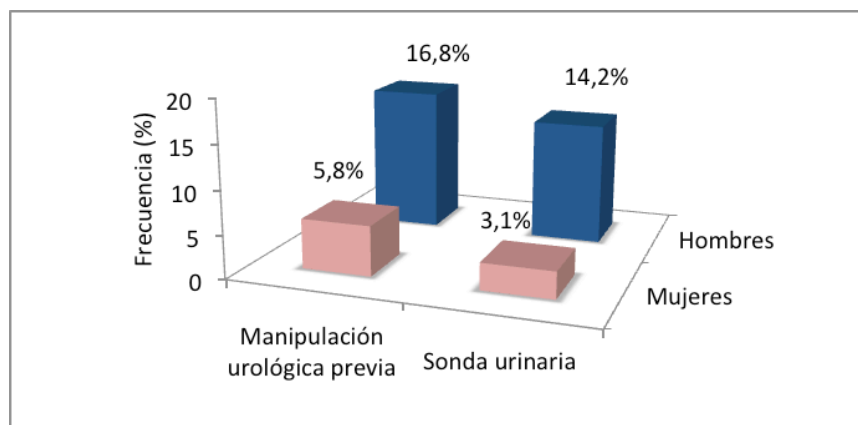


Figura 36. Frecuencias de pacientes con factores de riesgo extrínsecos por sexo.

1.4 Histórico de prescripciones antibióticas

Más de la mitad de los pacientes, 225 (54,1%), habían recibido algún antibiótico en los 3 meses previos para tratar una ITU o cualquier otra infección (Tabla 27). Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia en infecciones anteriores fueron las fluorquinolonas (13,5%), amoxicilina/ácido clavulánico (12%) y cefalosporinas (8,4%).

Tabla 27. Tipos de antibióticos previos consumidos.

Antibióticos	n (%)
Ninguno	191 (45,9)
Fluorquinolonas	56 (13,5)
Amoxicilina/ácido clavulánico	50 (12)
Cefalosporinas	35 (8,4)
Fosfomicina	34 (8,2)
Macrólidos	16 (3,8)
Aminopenicilinas	14 (3,4)
Cotrimoxazol	10 (2,4)
Nitrofurantoína	6 (1,4)
Otros *	4 (1)

* Aztreonam, metronidazol, teicoplanina o tobramicina

1.5 Antecedentes microbiológicos

En 167 pacientes (40,1%) existían datos microbiológicos referentes a la etiología de algún episodio previo o recurrente de ITU. Como se puede observar en la Figura 37, *E. coli* fue el uropatógeno aislado con mayor frecuencia en los episodios anteriores de ITU, representando el 58,7% del total. Le siguieron en frecuencia *Klebsiella spp.* (9,6%), *Enterococcus spp.* (9%) y *P. aeruginosa* (8,4%).

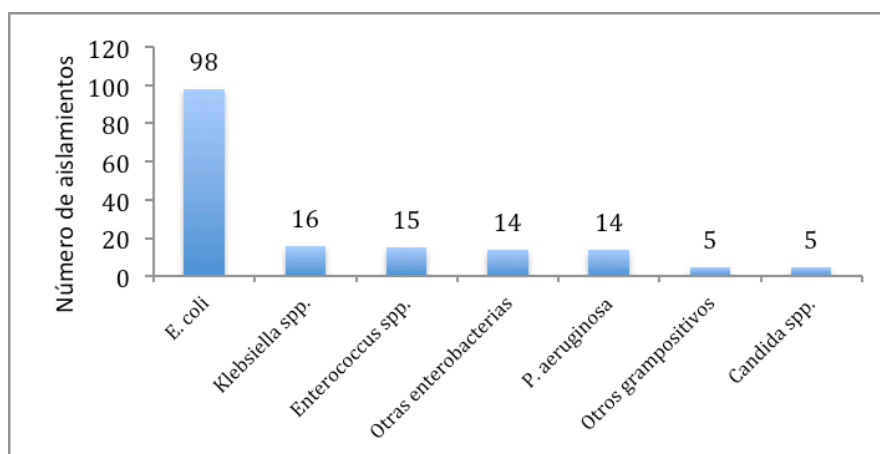


Figura 37. Distribución de los microorganismos de urocultivos previos.

Otras enterobacterias: *C. freundii*, *C. koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *M. organii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*

Otros grampositivos: *Corynebacterium spp.*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*.

El 7,9% de los pacientes (33) presentaron en su historia clínica la alerta de infección por algún tipo de microorganismo multirresistente, siendo lo más frecuente la presencia de enterobacterias productoras de BLEE (Tabla 28). En el caso de SARM, dos de los registros fueron pacientes colonizados sin datos de infección activa.

Tabla 28. Tipos de microorganismos multirresistentes causantes de colonización/infección previa.

Tipo microorganismo resistente	n (%)
BLEE ¹	21 (5)
SARM ²	5 (1,2)
HAmC/AmpCp ³	4 (1)
PARM ⁴	3 (0,7)
Ninguno	383 (92,1)

¹ *E. coli* o *Klebsiella spp.* productores de betalactamasa de espectro extendido

² *S. aureus* resistente a meticilina

³ Enterobacteria hiperproductora de AmpC/ portadora de AmpC plasmídica

⁴ *P. aeruginosa* multirresistente productora de carbapenemasa

1.6 Datos de la infección actual

1.6.1 Tipo de ITU

Como se puede observar en la Figura 38 la entidad clínica más habitual fue la cistitis (69%) seguida de la ITU complicada en pacientes sin sonda (12%), pielonefritis (11%), ITU en pacientes con sonda (7%) y la prostatitis (1%).

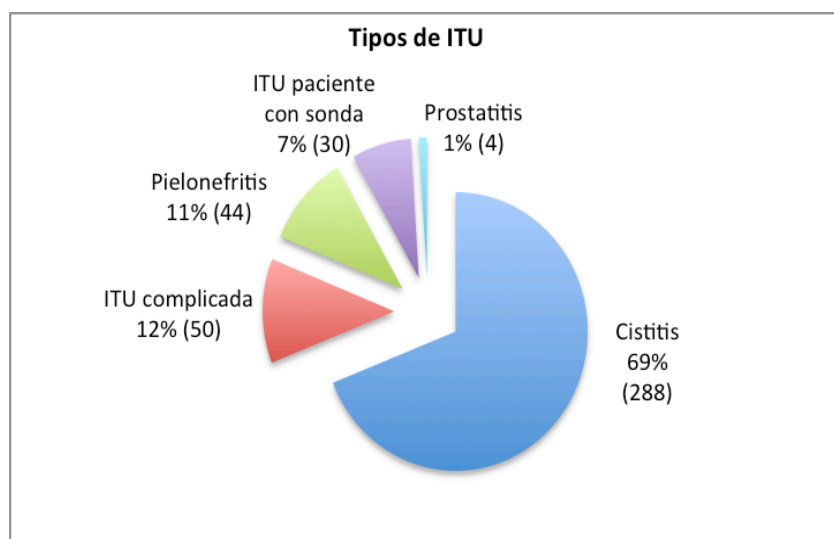


Figura 38. Distribución porcentual de los casos por tipo de ITU.

Cuando se estudió el tipo de ITU según la edad y el sexo del paciente, aunque en todos los grupos la cistitis fue la ITU más frecuente, se observó que existía una relación estadísticamente significativa entre el tipo de ITU y la edad del paciente ($p < 0,001$), apareciendo cistitis con mayor frecuencia en pacientes entre 61 y 80 años y con menor frecuencia en el grupo de pacientes comprendido entre 41 y 60 años (Figura 39).

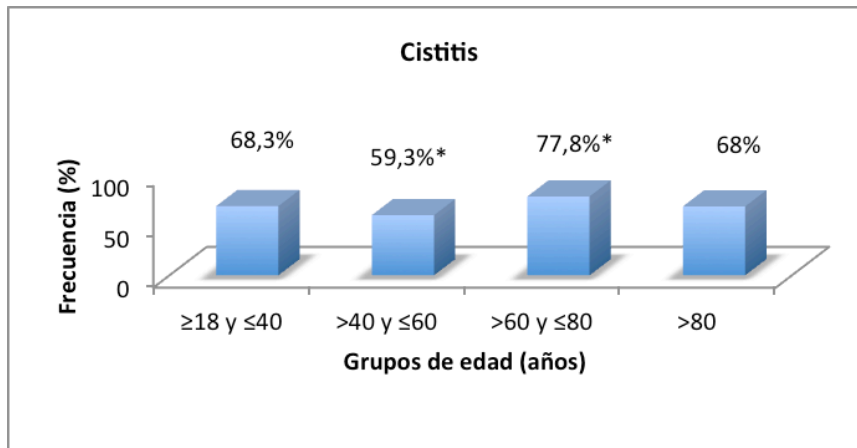


Figura 39. Frecuencias de pacientes con cistitis en cada grupo de edad.

*Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

Los casos de pielonefritis fueron disminuyendo a medida que aumentaba la edad de los pacientes, sin llegar a diagnosticarse ningún caso en mayores de 80 años (Figura 40).

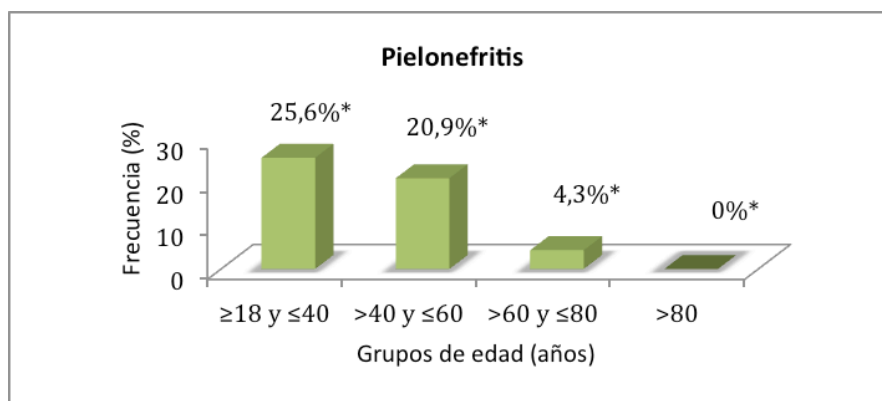


Figura 40. Frecuencias de pacientes con pielonefritis en cada grupo de edad.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

La prostatitis aguda se produjo con mayor frecuencia en hombres menores de 41 años (Figura 41).

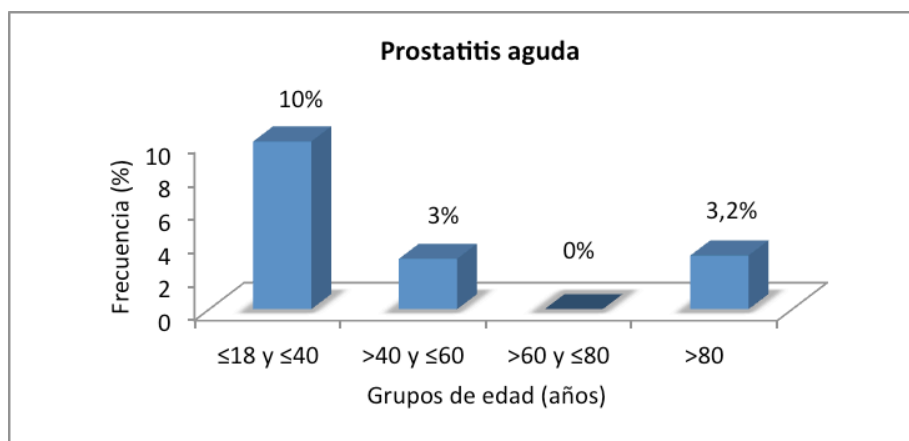


Figura 41. Frecuencias de hombres con prostatitis aguda en cada grupo de edad.

Tal y como se observa en la Figura 42 los casos de ITU complicada fueron menos frecuentes en menores de 41 años que en el resto de los pacientes.

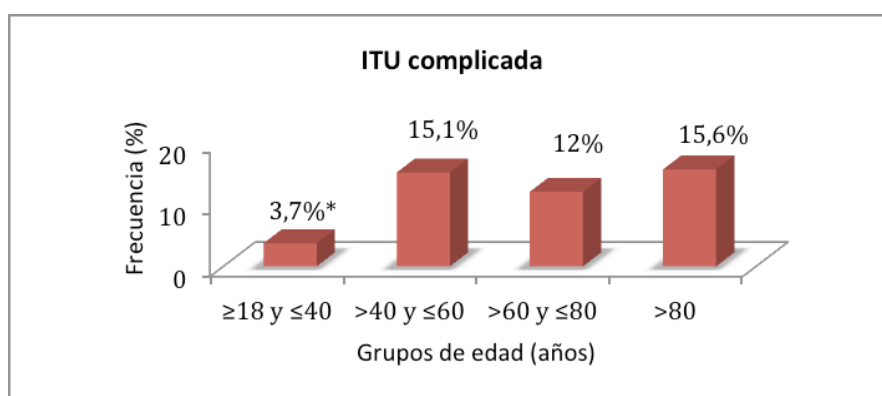


Figura 42. Frecuencias de pacientes con ITU complicada en cada grupo de edad.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

Y como se ha comentado anteriormente al estudiar la presencia de factores de riesgo de carácter extrínseco, el empleo de sonda urinaria y los casos de ITU asociados aumentaron con la edad de los pacientes).

También se demostró relación entre el sexo del paciente y el tipo de ITU ($p < 0,001$); la cistitis fue más frecuente en mujeres mientras que los casos de ITU complicada e ITU en paciente con sonda fueron más frecuentes en hombres (Figura 43).

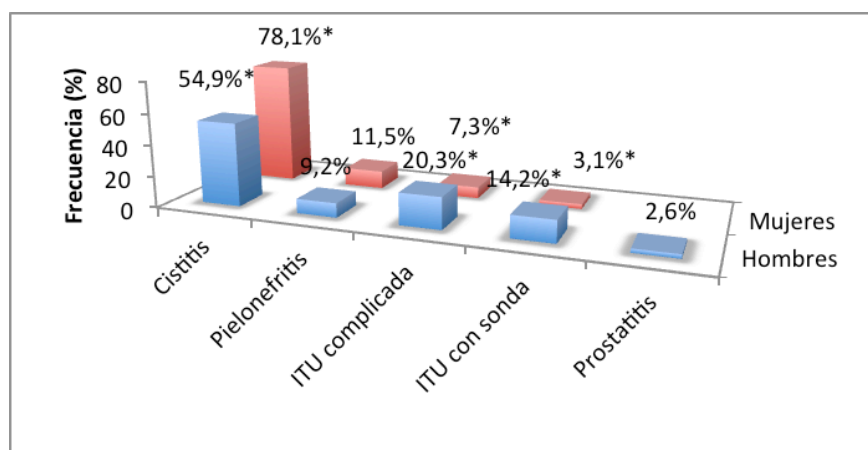


Figura 43. Frecuencias de los distintos tipos de ITU por sexo.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

1.6.2 Fiebre

El valor de la temperatura corporal se registró en 362 de los casos incluidos en el estudio (87%); de ellos, 75 pacientes (18%) presentaron fiebre, siendo más frecuente en los casos de pielonefritis (47,5%) y de ITU asociada a sonda urinaria (33,3%) ($p < 0,001$) (Figura 44).

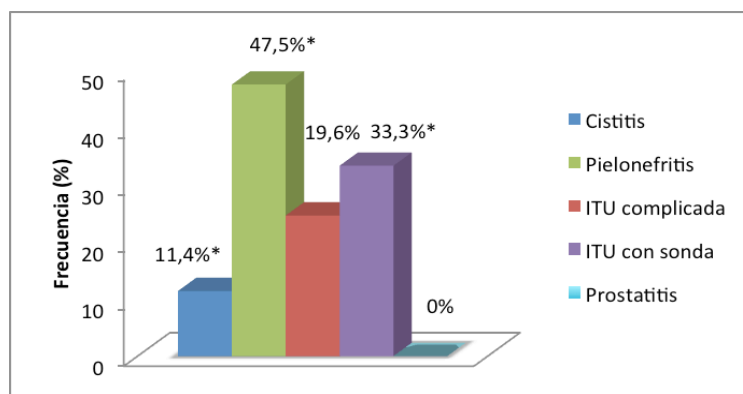


Figura 44. Frecuencias de pacientes con fiebre en los distintos tipos de ITU.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

1.6.3 Ingreso hospitalario

Un total de 134 pacientes (32,2%) atendidos en el Servicio de Urgencias con diagnóstico de ITU requirieron ingreso hospitalario. La mayor frecuencia de ingresos se produjo en pacientes de más de 80 años ($p < 0,001$) (Figura 45).

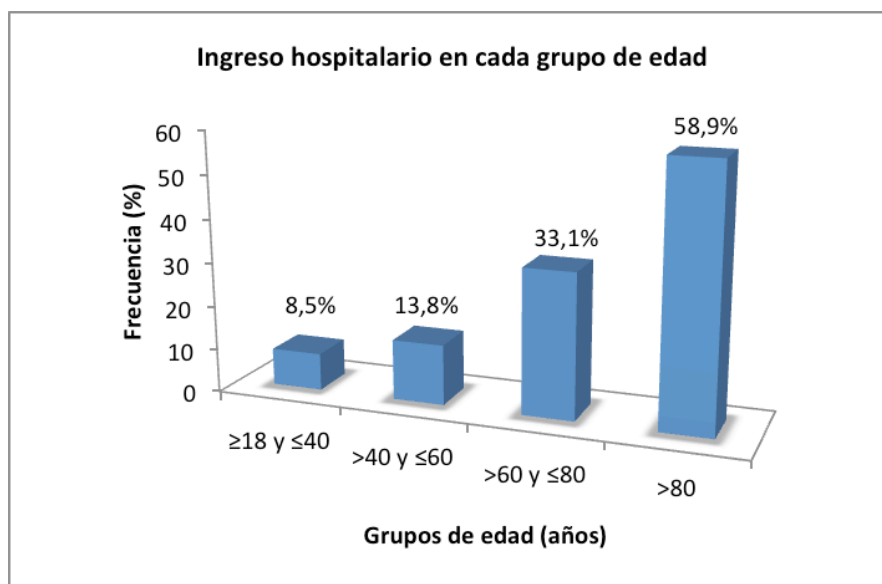


Figura 45. Frecuencias de pacientes que requirieron ingreso hospitalario en cada grupo de edad.

Como se puede observar en la Figura 46, el ingreso hospitalario fue más frecuente en pacientes con fiebre que en pacientes sin fiebre ($p < 0,001$).

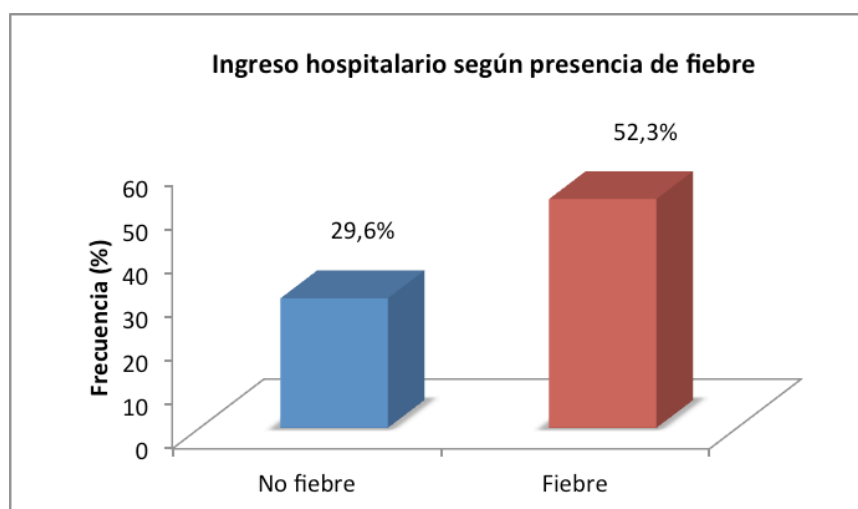


Figura 46. Frecuencias de pacientes que requirieron ingreso hospitalario según la presencia de fiebre.

Los diagnósticos que requirieron una mayor frecuencia de ingresos fueron la ITU en paciente portador de sonda urinaria (56,7%) y la ITU complicada (52%), mientras que los casos de cistitis fueron los que menos ingresos precisaron (26,7%) ($p < 0,001$) (Figura 47). Estos últimos casos ingresaron por ser pacientes de edad avanzada con alguna otra patología asociada.

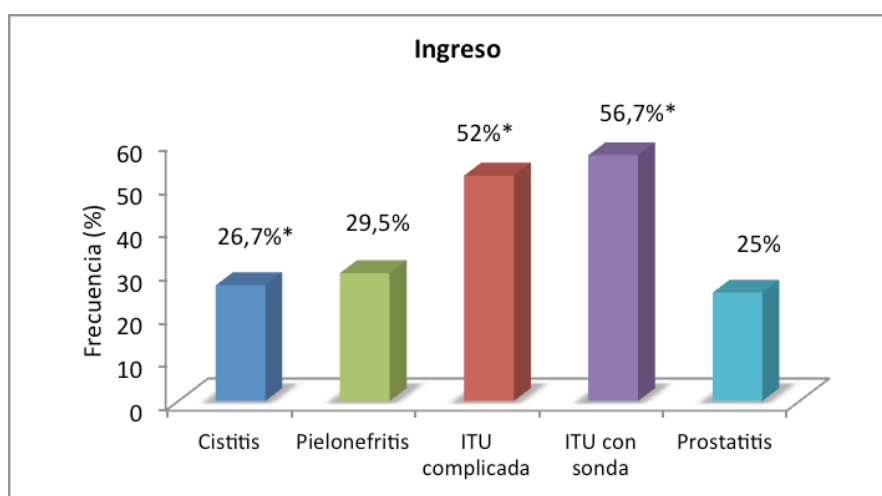


Figura 47. Frecuencias de pacientes que requirieron ingreso hospitalario según el tipo de ITU.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

1.6.4 Bacteriemia

Un total de 18 pacientes (4,3%) desarrollaron bacteriemia y 12 de ellas (66,7%) fueron causadas por *E. coli*. En la Figura 48 se puede observar en cada tipo de ITU la frecuencia de pacientes que presentaron bacteriemia, si bien, las diferencias observadas entre los distintos grupos no fueron significativas ($p=0,369$).

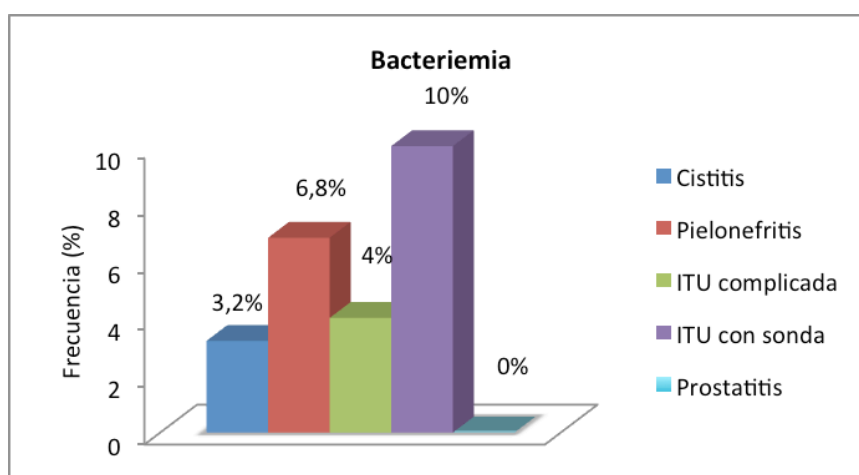


Figura 48. Frecuencias de pacientes con bacteriemia en cada tipo de ITU.

1.6.5 Cantidad de leucocitos en el hemograma, creatinina y PCR en suero

Al estudiar la relación entre el tipo de ITU y los distintos parámetros analizados en la sangre de los pacientes (cantidad de leucocitos, creatinina y valor de PCR), se

constató que estas variables están relacionadas. Así, se observó que la cantidad de leucocitos en sangre y el valor de PCR fueron superiores en los pacientes con diagnóstico de pielonefritis ($p=0,001$ y $p=0,028$) y que los valores de creatinina fueron más altos en pacientes con ITU complicada que en el resto de pacientes con diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$) (Tabla 29).

Tabla 29. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según el tipo de ITU.

	Tipo de ITU					p
	Cistitis	Pielonefritis	ITU complicada	ITU con sonda	Prostatitis	
Leucocitos	10957	14448	10786	11306 (4800)	7555 (856)	0,001
(nº/microl)	(4933)	(4360)	(6650)			
Creatinina	1,04	0,79	1,66	1,16	0,9	<0,001
(mg/dl)	(0,59)	(0,27)	(1,23)	(0,69)	-	
PCR	6,9	10,29	6,11	9,21	3,25 (0,78)	0,028
(mg/dl)	(6,73)	(7,84)	(6,28)	(8,93)		

Valores expresados en media y desviación estándar

Los pacientes que presentaron fiebre tuvieron valores de PCR más altos que los que no ($p=0,005$). No se observaron diferencias significativas en la cantidad de leucocitos ni en el valor de creatinina entre los pacientes con fiebre y sin ella (Tabla 30).

Tabla 30. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según la fiebre.

	No fiebre	Fiebre	p
Leucocitos (nº/microl)	11253 (53882)	12311 (5382)	0,165
Creatinina (mg/dl)	1,09 (0,77)	1,07 (0,45)	0,825
PCR (mg/dl)	7 (7,04)	10 (6,56)	0,005

Valores expresados en media y desviación estándar

Además, en los pacientes que requirieron ingreso hospitalario, existieron valores séricos de creatinina y de PCR más elevados que en el resto de pacientes ($p<0,001$ y $p=0,004$ respectivamente), mientras que no se detectó diferencia significativa en el número de leucocitos sanguíneos ($p=0,067$) (Tabla 31).

Tabla 31. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según el ingreso hospitalario.

	No ingreso	Ingreso	p
Leucocitos (nº/microl)	10965 (4442)	12116 (6372)	0,067
Creatinina (mg/dl)	0,93 (0,42)	1,36 (0,98)	<0,001
PCR (mg/dl)	6,4 (6,38)	8,99 (7,93)	0,004

Valores expresados en media y desviación estándar

Los valores de PCR fueron más elevados en pacientes que presentaron bacteriemia ($p=0,002$), sin embargo, no se observó relación entre bacteriemia y los otros parámetros estudiados (Tabla 32).

Tabla 32. Parámetros sanguíneos de leucocitos, creatinina y PCR según bacteriemia.

	No bacteriemia	Bacteriemia	p
Leucocitos (nº/microl)	11532 (5282)	9825 (5434)	0,183
Creatinina (mg/dl)	1,102 (0,75)	1,2 (0,36)	0,617
PCR (mg/dl)	7,2 (7,04)	12,87 (7,61)	0,002

Valores expresados en media y desviación estándar

1.6.6 Microorganismos aislados

El número de uropatógenos aislados en los 416 casos de ITU fue de 435. Se aislaron un total de 382 bacilos gramnegativos (88%) y de ellos 363 (84%) fueron enterobacterias, contituyendo el grupo de uropatógenos más frecuente (Figura 49).

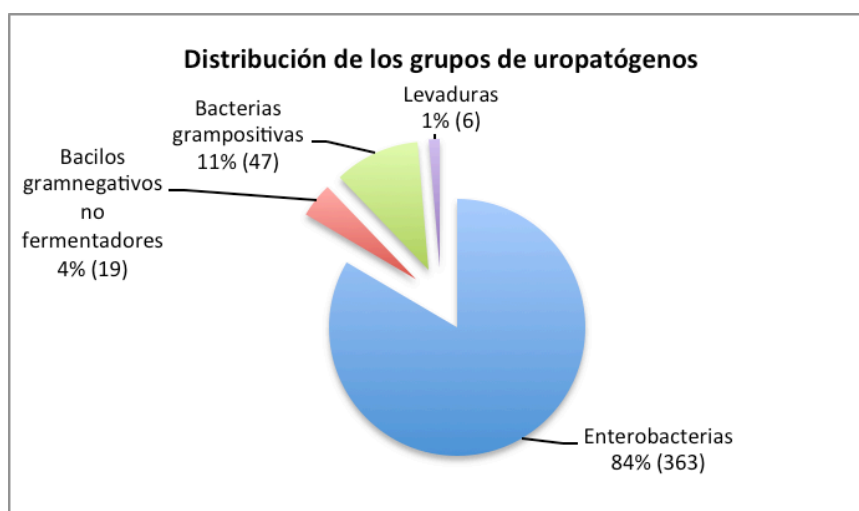


Figura 49. Distribución de los grupos de uropatógenos aislados.

E. coli fue el patógeno identificado con mayor frecuencia (66,2%) seguido de *Klebsiella spp.* (8,3%) y de *Enterococcus spp.* (6,2%). En más del 4% de los casos se aislaron otras enterobacterias o *P. aeruginosa* (Figura 50).

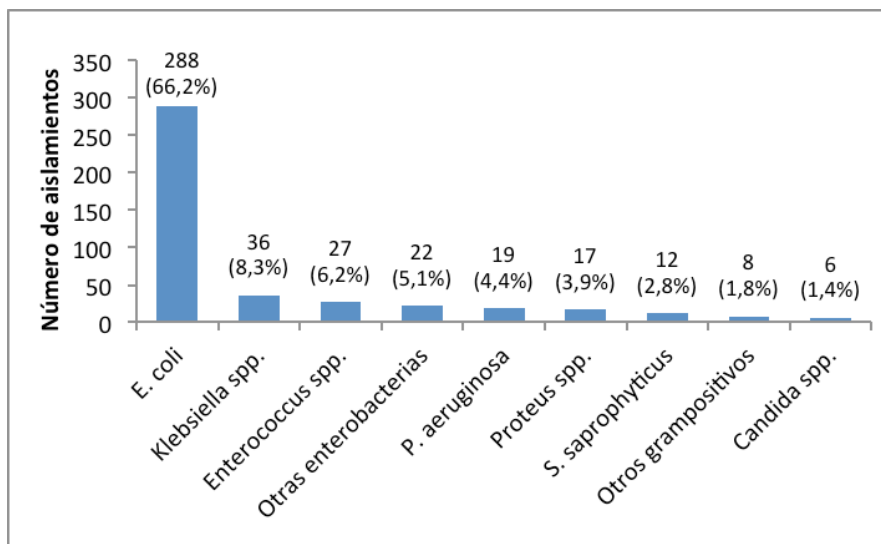


Figura 50. Distribución de los microorganismos aislados.

Otras enterobacterias: *C. koseri*, *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *S. marcescens*
 Otros grampositivos: *C. urealyticum*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus sp.*

Un total de 19 casos de ITU (4,6%) fueron polimicrobianas, siendo la combinación más frecuente *P. aeruginosa* con *Enterococcus spp.* (26,3%) y *E. coli* con *Klebsiella spp.* (21%) (Figura 51).

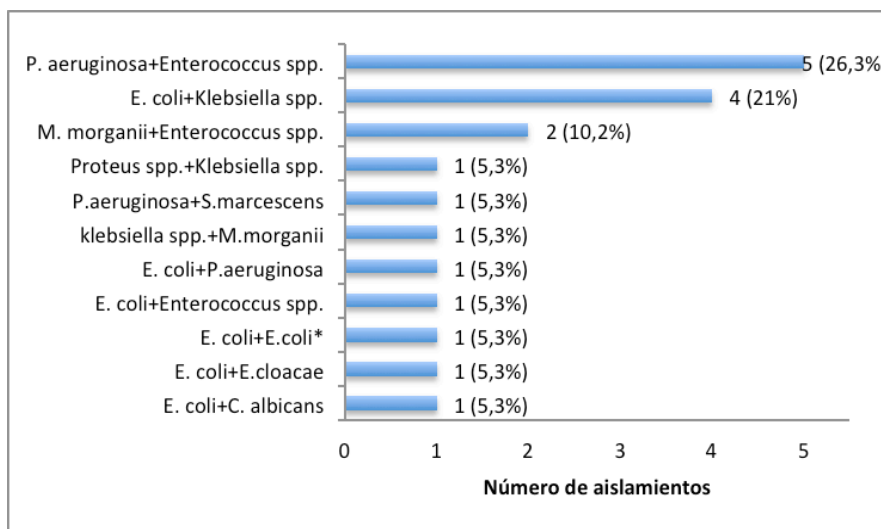


Figura 51. Etiología de las ITU polimicrobianas.

*Cepas de *E. coli* con distinto perfil de sensibilidad

En la

Tabla 33 se puede observar como se distribuyen los uropatógenos en función de los distintos grupos de edad de los pacientes. Tras analizar ambas variables, se constató que las diferencias observadas entre los distintos grupos eran significativas ($p < 0,001$). Así, aunque en todos los grupos de edad *E. coli* fue el uropatógeno más habitual, su frecuencia fue disminuyendo a medida que aumentó la edad de los pacientes (Figura 52).

Tabla 33. Distribución de los uropatógenos por grupos de edad (valor absoluto y frecuencias (%)).

Etiología	Total	Grupos de edad			
		>18 y ≤40	>40 y ≤60	>60 y ≤80	>80
<i>E. coli</i>	288 (66,2)	67 (79,3)	62 (71,3)	87 (73,7)	72 (55,8)
<i>Klebsiella spp.</i>	36 (8,3)	1 (1,2)	5 (5,7)	12 (8,5)	18 (12,4)
<i>Enterococcus spp.</i>	27 (6,2)	0 (0)	8 (6,9)	7 (4,2)	12 (7)
Otras enterobacterias ¹	22 (5,1)	5 (4,9)	5 (4,6)	5 (3,4)	7 (5,4)
<i>Proteus spp.</i>	17 (3,9)	2 (2,4)	2 (2,3)	3 (2,5)	10 (7,8)
<i>P. aeruginosa</i>	19 (4,4)	0 (0)	3 (2,3)	7 (5,9)	9 (6,2)
<i>S. saprophyticus</i>	12 (2,8)	9 (11)	3 (3,4)	0 (0)	0 (0)
Otras bacterias grampositivas ²	8 (1,8)	1 (1,2)	2 (2,3)	1 (0,8)	4 (3,1)
<i>Candida spp.</i>	6 (1,4)	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,8)	4 (2,3)

¹*C. koseri, Enterobacterspp., M. morgani, S. marcescens*

²*C. urealyticum, S. agalactiae, Staphylococcus sp.*

En color rojo se muestran los valores con |residuos tipificados| >1,96

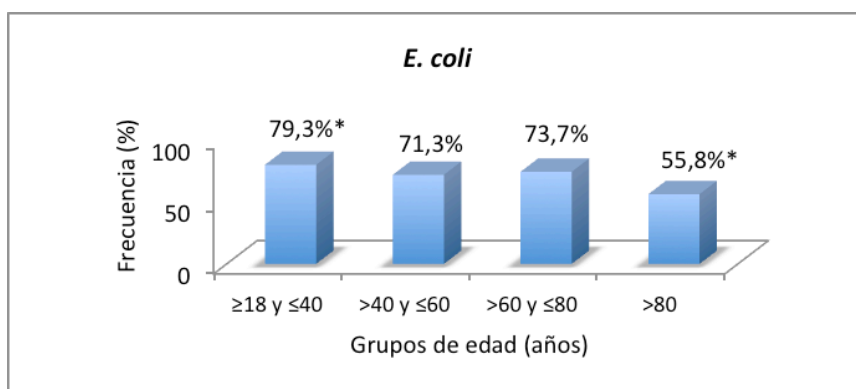


Figura 52. Frecuencias de pacientes con *E. coli* en los distintos grupos de edad.

*Valores con |residuos tipificados| >1,96

Al contrario, la frecuencia de los aislamientos de *Klebsiella* spp. fue mayor a medida que aumentó la edad de los pacientes (Figura 53).

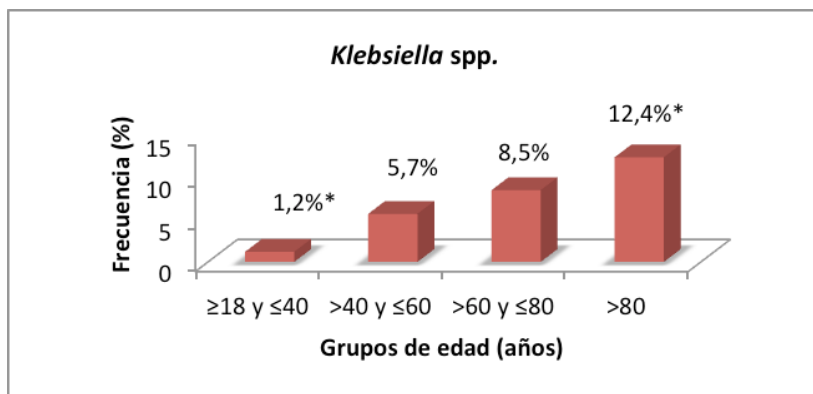


Figura 53. Frecuencias de pacientes con *Klebsiella* spp. en los distintos grupos de edad.

* Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

S. saprophyticus aparece de forma predominante, como era de esperar, en pacientes de edad comprendida entre 18 y 40 años (Figura 54). Su frecuencia disminuyó de forma significativa en el siguiente grupo de edad (mayores de 40 y menores de 60 años), no aislándose en ninguna paciente mayor de 60 años.

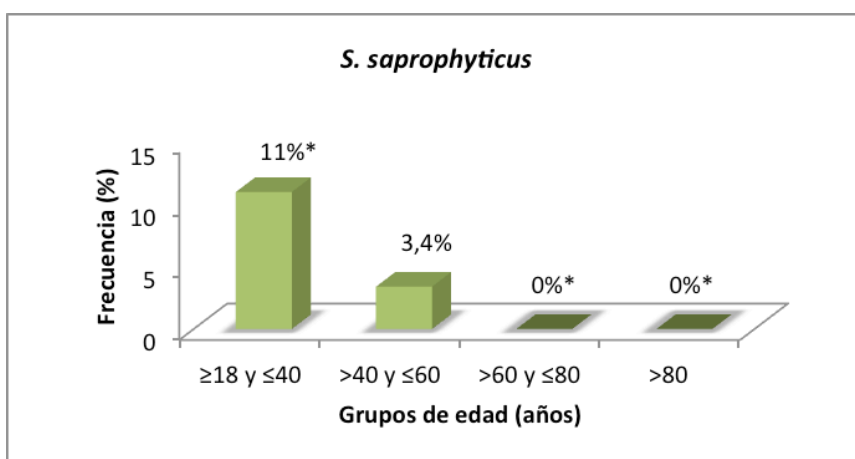


Figura 54. Frecuencias de pacientes con *S. saprophyticus* en los distintos grupos de edad.

*Valores con $|\text{residuos tipificados}| > 1,96$

Tanto en hombres como en mujeres, *E. coli* fue el uropatógeno más aislado (61,9% y 72,8% respectivamente) (Tabla 34). Al analizar la relación entre el sexo del paciente y la etiología de la ITU se comprobó que ambas variables estaban relacionadas de forma estadísticamente significativa ($p=0,001$), observándose que tanto *E. coli* como *S. saprophyticus* son más frecuentes en mujeres, y que *P. aeruginosa* y *Enterococcus spp.* lo son en hombres.

Tabla 34. Etiología de la ITU según el sexo del paciente (valor absoluto y frecuencia (%)).

Etiología	Total	Sexo	
		Masculino	Femenino
<i>E. coli</i>	288 (66,2)	97 (61,9)	191 (72,8)
<i>Klebsiella spp.</i>	36 (8,3)	14 (7,7)	22 (7,7)
<i>Enterococcus spp.</i>	27 (6,2)	16 (7,7)	11 (3,1)
Otras enterobacterias ¹	22 (5,1)	10 (5,8)	12 (3,8)
<i>Proteus spp.</i>	17 (3,9)	7 (4,5)	10 (3,8)
<i>P. aeruginosa</i>	19 (4,4)	14 (8,4)	5 (1,5)
<i>S. saprophyticus</i>	12 (2,8)	0 (0)	12 (4,6)
Otras bacterias grampositivas ²	8 (1,8)	4 (2,6)	4 (1,5)
<i>Candida spp.</i>	6 (1,4)	3 (1,3)	3 (1,1)

¹ *C. koseri*, *Enterobacterspp.*, *M. morganii*

² *Corynebacterium spp.*, *S. agalactiae*, *S. aureus*

En color rojo se representan los valores con $| \text{residuos tipificados} | > 1,96$

E. coli fue el patógeno más aislado en los diferentes tipos de ITU. En la cistitis, *E. coli* representó el 69,4% de los casos y le siguieron en frecuencia *Klebsiella spp.* (10,3%), *Proteus spp.* (4,8%) y *S. saprophyticus* (3,8%) (Figura 55).

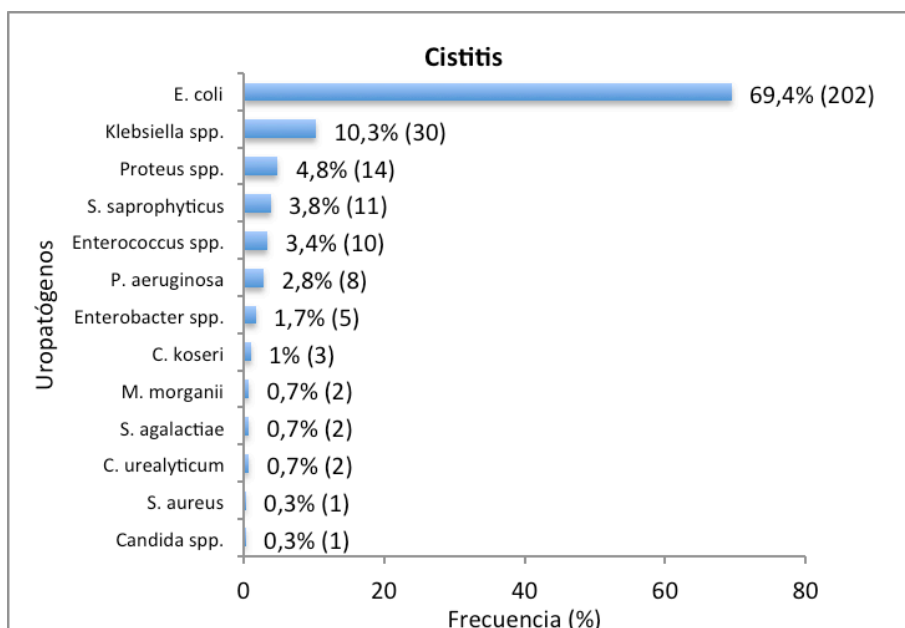


Figura 55. Distribución de los uropatógenos en cistitis (frecuencia y valor absoluto).

En la pielonefritis, *E. coli* se aisló en el 91% de los episodios, siendo *E. aerogenes* (4,6%), *E. faecalis* (2,3%) y *S. saprophyticus* (2,3%) responsables del resto de casos (Figura 56).

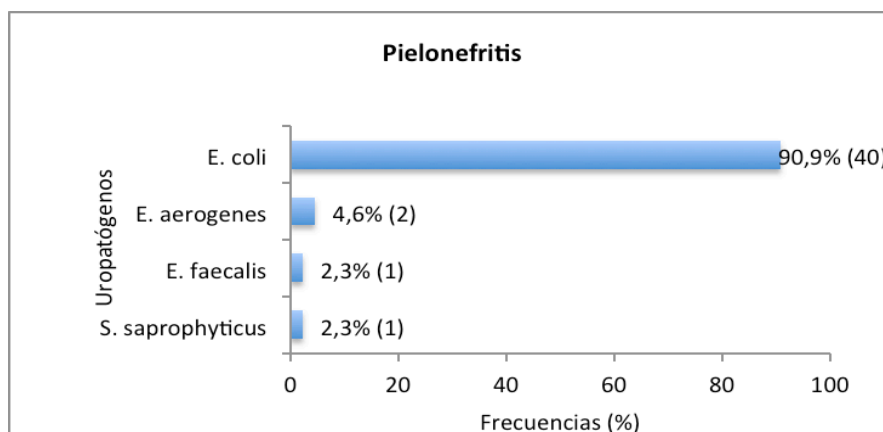


Figura 56. Distribución de los uropatógenos en pielonefritis (frecuencia y valor absoluto).

En un 54,7% de los episodios de ITU complicada se aisló *E. coli*. Le siguieron en frecuencia *Enterococcus spp.* (11,3%), *P. aeruginosa* y *M. morgani* (ambas 7,5%) (Figura 57). Un total de 3 casos de ITU complicadas (6%) fueron de etiología polimicrobiana.

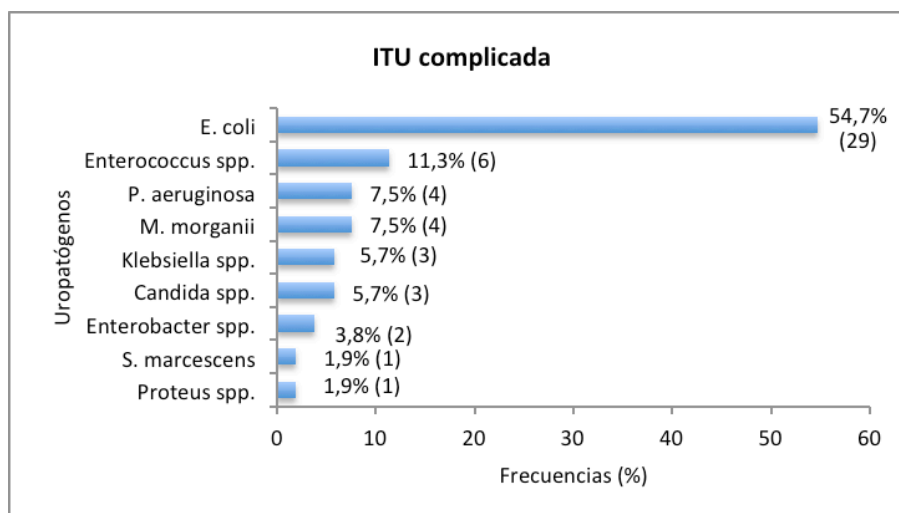


Figura 57. Distribución de los uropatógenos en ITU complicada (frecuencia y valor absoluto).

Sólo en el 35,3% de los casos de ITU relacionada con el uso de sonda urinaria se identificó *E. coli*, aumentando la frecuencia de otros microorganismos como *P. aeruginosa* (20,6%) y *Enterococcus* spp. (17,7%) (Figura 58). En 4 de los casos (13,3%) se aisló más de un tipo de uropatógeno.

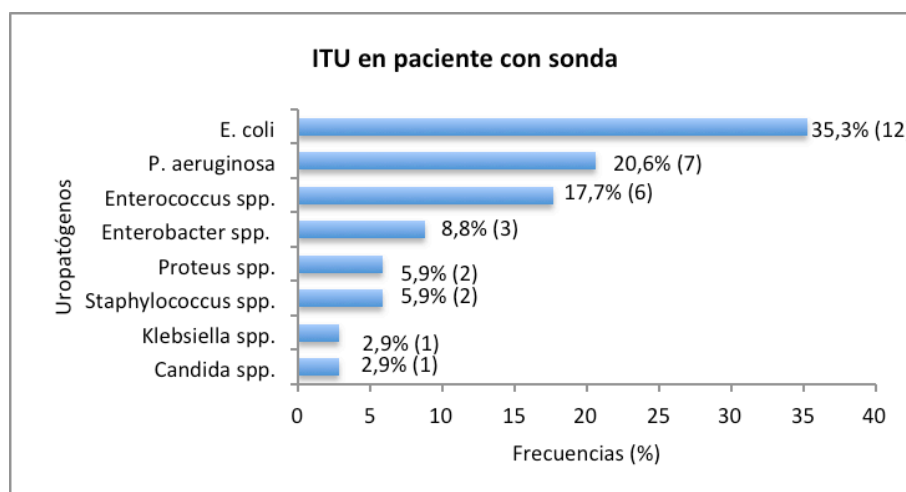


Figura 58. Distribución de los uropatógenos en ITU en pacientes con sonda urinaria (frecuencia y valor absoluto).

De los episodios de prostatitis aguda, la mitad fueron originados por *E. coli* (2 casos), y el resto de casos estuvo provocado por *Klebsiella* spp. (1 caso) y *C. urealyticum* (1 caso).

Se constató que existía una diferencia estadísticamente significativa entre la etiología de los diferentes tipos de ITU ($p > 0,001$) (Tabla 35). *E. coli* se asoció más a los

casos de pielonefritis que al resto de ITU, apareciendo con una menor frecuencia en la ITU de pacientes portadores de sonda. *Klebsiella* spp. no se aisló en ningún caso de pielonefritis. La presencia de *P. aeruginosa* se asoció más a los casos de ITU en pacientes portadores de sonda que a los casos de cistitis no detectándose en ningún caso de pielonefritis ni de prostatitis. *Enterococcus* spp. se aisló con mayor frecuencia en pacientes portadores de sonda que en el resto de ITU. Por último, *Candida* spp. se relacionó con mayor frecuencia a los casos de ITU complicada que al resto de ITU.

Tabla 35. Frecuencia de uropatógenos en cada tipo de ITU.

Etiología	Cistitis	Pielonefritis	ITU complicada	ITU sondado	Prostatitis
<i>E. coli</i>	67	91	55	35	50
<i>Klebsiella</i> spp.	10	0	6	3	25
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	7	20	0
<i>Enterococcus</i> spp.	3	2	11	18	0
<i>Candida</i> spp.	0,3	0	6	3	0

En rojo se muestran los valores con | residuos tipificados | >1,96

De los microorganismos aislados, 28 (6,4%) fueron considerados como multirresistentes. De entre estos, el mecanismo más frecuente de resistencia fue la producción de BLEE por parte de enterobacterias (4,4%) (Figura 59), siendo el 3,7% *E. coli* BLEE y el 0,7% de *Klebsiella* spp. BLEE. Del total de *E. coli* aislados sólo el 5,5 % fueron productores de BLEE frente al 8,3% del total de *Klebsiella* spp.

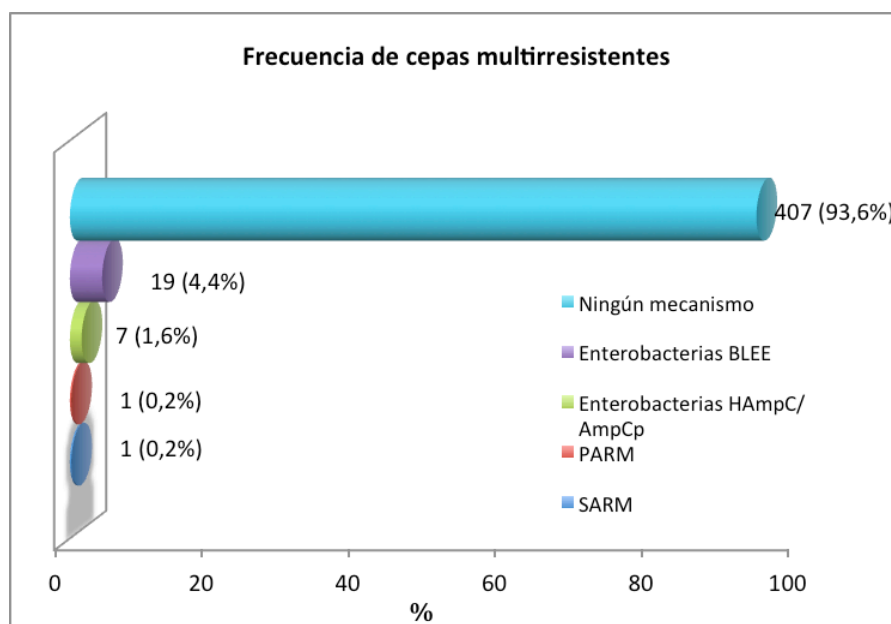


Figura 59. Distribución de uropatógenos multirresistentes (valor absoluto y frecuencia).

BLEE: betalactamasa de espectro extendido; HAmpC/AmpCp: hiperproducción de betalactamasa AmpC/producción de AmpC plasmídica; PARM: *P. aeruginosa* multirresistente productora de carbapenemasa; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

Los factores de riesgo asociados a la infección por enterobacterias productoras de BLEE fueron la edad, el tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación ($p=0,005$) y la diabetes mellitus ($p=0,019$) (Tabla 36).

Tabla 36. Factores de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE.

Factores de riesgo	Enterobacterias	Otros	<i>p</i>
	BLEE	uropatógenos	
	n (%)	n (%)	
Edad (años)			0,006
≥ 18 a ≤ 40	0 (0%)	85 (20,4%)	
>40 a ≤ 60	7 (36,8%)	84 (20,2%)	
>60 a ≤ 80	8 (42,1%)	115 (27,6%)	
>80	4 (21,1%)	132 (31,7%)	
Sexo			0,47
Masculino	6 (31,6%)	159 (38,2%)	
Femenino	13 (68,4%)	257 (61,8%)	
Tratamiento antibiótico previo			
Cefalosporinas	5 (26,3%)	30 (7,9%)	0,005
Fluorquinolonas	2 (10,5%)	54 (13,1%)	0,742
ITU recurrente	5 (26,3%)	48 (14,3%)	0,15
Diabetes mellitus	9 (47,4%)	94 (26,3%)	0,019
Sonda urinaria	2 (10,5%)	28 (8,8%)	0,8
Residencia	1 (5,3%)	26 (7,4%)	0,726

1.6.7 Tratamiento antibiótico prescrito

Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia en el tratamiento empírico de ITU fueron las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona y cefixima) (39,2%), amoxicilina/ácido clavulánico (22,5%) y las fluorquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) (19,6%) (Figura 60).

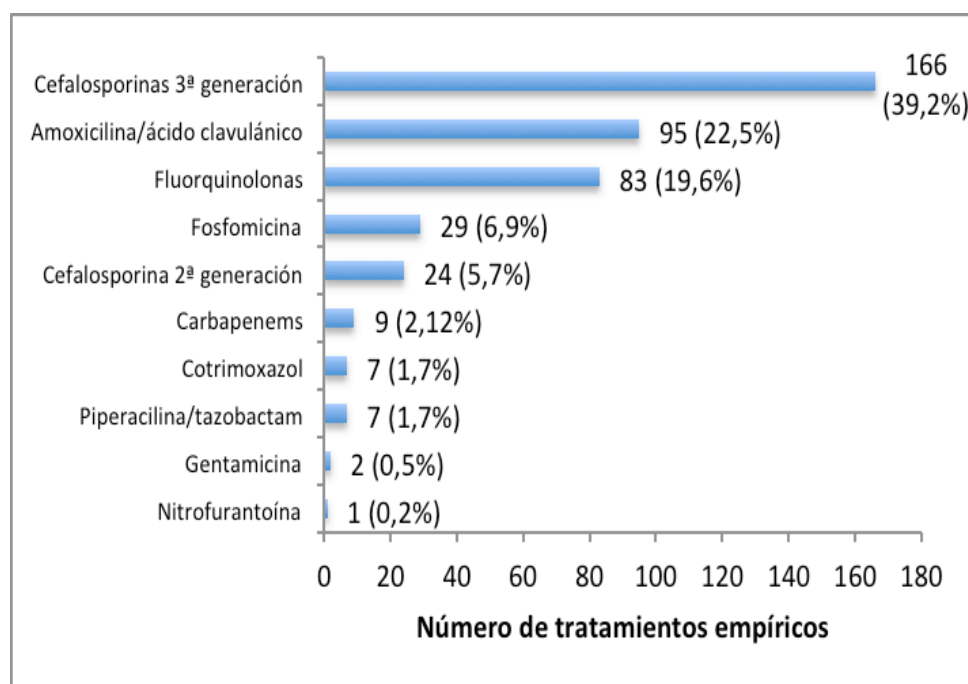


Figura 60. Grupos de antibióticos empíricos prescritos.

La mayoría de los tratamientos administrados de forma empírica consistieron en un único fármaco (96,3%) (Tabla 37).

Tabla 37. Distribución de los antibióticos prescritos como único fármaco.

Antibiótico	n (%)
Amoxicilina clavulánico	93 (23,5)
Ceftriaxona	79 (20)
Cefixima	76 (19,2)
Ciprofloxacino	41 (10,4)
Fosfomicina	29 (7,3)
Levofloxacino	29 (7,3)
Cefuroxima	24 (6,1)
Imipenem	7 (1,7)
Cotrimoxazol	6 (1,5)
Piperacilina/tazobactam	6 (1,5)
Cefditoren	1 (0,3)
Ceftibuteno	1 (0,3)
Nitrofurantoína	1 (0,3)
Norfloxacino	1 (0,3)
Meropenem	1 (0,3)
<i>Total</i>	395 (100%)

Un total de 14 pacientes (3,7%) recibieron tratamiento con dos antibióticos, siendo la combinación más frecuente, casi en un 60% de los casos (9/14), una fluorquinolona con ceftriaxona (Tabla 38).

Tabla 38. Distribución de las principales combinaciones de antibióticos.

Antibiótico	n (%)
Levofloxacino + ceftriaxona	5 (33,3)
Ciprofloxacino + ceftriaxona	4 (26,6)
Levofloxacino + imipenem	1 (6,6)
Levofloxacino + amoxicilina/ácido clavulánico	1 (6,6)
Gentamicina + piperacilina/tazobactam	1 (6,6)
Gentamicina + amoxicilina/ácido clavulánico	1 (6,6)
Ciprofloxacino + cotrimoxazol	1 (6,6)
<i>Total</i>	14 (100%)

La prescripción antibiótica realizada en el Servicio de Urgencias fue distinta en cada tipo de ITU ($p=0,002$) (Tabla 39). La prescripción de amoxicilina/ácido clavulánico como único antibiótico se utilizó con mayor frecuencia en pielonefritis que en el resto de ITU. Las cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima) se emplearon con una frecuencia similar en cistitis, ITU complicada e ITU en paciente sondado, y no fueron utilizadas en pielonefritis ni prostatitis, aunque dichas diferencias no resultaron significativas (valores absolutos de residuos tipificados $<1,96$). No hubo diferencias significativas en el empleo de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona y cefixima) entre los distintos tipos de ITU (valores absolutos de residuos tipificados $<1,96$). Las fluorquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) se emplearon con mayor frecuencia en el tratamiento de la prostatitis. Fosfomicina se utilizó con mayor frecuencia en cistitis que en el resto de ITU. El cotrimoxazol, carbapenems y piperacilina/tazobactam se prescribieron con mayor frecuencia en ITU de pacientes portadores de sonda que en el resto de ITU. Por último, el empleo de nitrofurantoína fue más frecuente en ITU complicada que en el resto de infecciones.

Tabla 39. Frecuencia de prescripción de antibióticos según el tipo de ITU.

Antibiótico	Cistitis	Pielonefritis	ITU complicada	ITU sondado	Prostatitis
Amoxicilina/ácido clavulánico	23,9	38,6	16	10	0
Cefalosporinas 2ª	6,7	0	6	6,7	0
Cefalosporinas 3ª	40	43,2	32	43,3	25
Fluorquinolonas	16,8	9,1	24	16,7	75
Fosfomicina	8,4	0	6	3,3	0
Cotrimoxazol	1,1	0	4	6,7	0
Carbapenems	1,1	2,3	4	6,7	0
Piperacilina/tazobactam	0,7	2,3	0	6,7	0
Nitrofurantoína	0	0	2	0	0

En rojo se muestran los valores con | residuos tipificados | $>1,96$

2 ADECUACIÓN

En 117 casos de los 416 estudiados (28%) el tratamiento empírico fue inadecuado (el uropatógeno aislado fue resistente al antibiótico prescrito).

2.1 *Análisis univariante de los factores asociados al tratamiento inadecuado*

2.1.1 *Características epidemiológicas*

Cuando se estudiaron las características epidemiológicas asociadas al tratamiento inadecuado se observó que el tener menor edad, el sexo femenino y el embarazo son factores relacionados con recibir un tratamiento antibiótico empírico adecuado. No hubo diferencias en la frecuencia de tratamiento inadecuado entre pacientes procedentes de residencia (institucionalizados) o no (Tabla 40).

Tabla 40. Adecuación del tratamiento empírico según las características epidemiológicas del paciente.

	Características epidemiológicas		
	Inadecuación (n=117)	Adecuación (n=299)	p
Edad media (desviación típica)	69,7 (19,5)	60,8 (23)	<0,001
Sexo femenino n (%)	56 (47,9)	205 (68,6)	<0,001
Embarazo n (%)	0 (0)	10 (4,9*)	0,045
Residencia n (%)	11 (9,4)	16 (5,4)	0,132

*% del total de mujeres con tratamiento adecuado

2.1.2 *Alergia a antibióticos*

Los pacientes con alergia a betalactámicos o fluorquinolonas recibieron con mayor frecuencia un tratamiento empírico inadecuado que los pacientes sin alergia a cualquier antibiótico en general ($p=0,001$) (Figura 61).

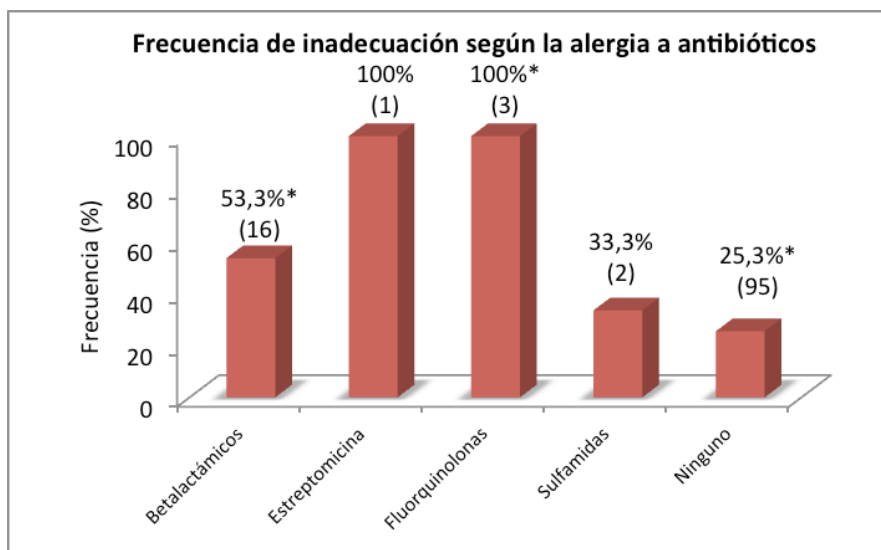


Figura 61. Frecuencia de tratamientos inadecuados según la alergia antibióticas del paciente.
*Valores con |residuos tipificados| >1,96

2.1.3 Factores de riesgo de carácter intrínseco

En cuanto a los factores de riesgo de carácter intrínseco, la frecuencia de tratamiento inadecuado fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos, con insuficiencia renal, neoplasia, demencia, ITU en el mes previo y con patología urológica (Tabla 41).

Tabla 41. Adecuación del tratamiento empírico según los factores de riesgo del paciente de carácter intrínseco.

		Factores de riesgo de carácter intrínseco		
		Inadecuación (n=117)	Adecuación (n=299)	p
Diabetes Mellitus	n (%)	44 (37,6)	59 (19,7)	<0,001
Insuficiencia Renal	n (%)	35 (30,2)	37 (12,4)	<0,001
Inmunodeficiencia	n (%)	0 (0)	4 (1,3)	0,209
Neoplasia	n (%)	23 (19,7)	20 (6,7)	<0,001
Demencia	n (%)	25 (21,4)	38 (12,7)	0,027
ITU mes previo	n (%)	38 (32,5)	48 (16,1)	<0,001
Patología urológica previa	n (%)	58 (49,6)	73 (24,4)	<0,001

Los tipos de patología urológica asociados con una mayor frecuencia de inadecuación en el tratamiento fueron los relacionados con la patología de próstata, de riñón y de vejiga (Figura 62).

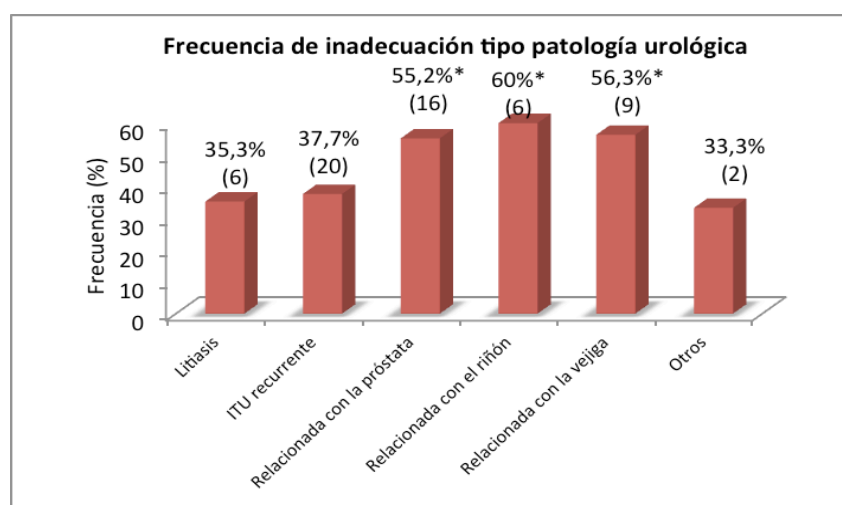


Figura 62. Frecuencia de tratamientos inadecuados según el tipo de patología urológica previa o actual del paciente.

* Valores con | residuos tipificados | >1,96

2.1.4 Factores de riesgo de carácter extrínseco

La manipulación urológica en el mes previo y la presencia de sonda urinaria fueron factores de riesgo asociados al tratamiento antibiótico inadecuado (Tabla 42).

Tabla 42. Adecuación del tratamiento empírico según los factores de riesgo de carácter extrínseco.

	Factores de riesgo de carácter extrínseco		
	Inadecuación (n=117)	Adecuación (n=299)	p
Manipulación urológica reciente n (%)	25 (21,6)	16 (5,4)	<0,001
Sonda urinaria n (%)	17 (14,5)	13 (4,3)	<0,001

2.1.5 Histórico de prescripciones antibióticas

En lo que respecta al histórico de prescripción de antibióticos, no se observó relación entre el consumo de antibióticos en los tres meses previos y la adecuación del tratamiento ($p=0,056$) (Tabla 43).

Tabla 43. Adecuación del tratamiento empírico según el consumo previo de antibióticos.

	Histórico de prescripciones antibióticas		
	Inadecuación (n=117)	Adecuación (n=299)	p
Consumo antibióticos previos n (%)	80 (68,4)	145 (48,5)	0,056

2.1.6 Antecedentes microbiológicos

El registro de microorganismos en urocultivos previos ($p < 0,001$) y la alerta de infección anterior por un microorganismo resistente ($p = 0,006$) se relacionaron con recibir un tratamiento inadecuado (Tabla 44).

Tabla 44. Adecuación del tratamiento empírico según los antecedentes microbiológicos del paciente.

Antecedentes microbiológicos			
	Inadecuación (n=117)	Adecuación (n=299)	p
Uropatógenos previos n (%)	64 (54,7)	103 (34,5)	<0,001
Infección previa por microorganismos resistentes n (%)	17 (14,5)	16 (5,4)	0,006

Los tipos de patógenos en urocultivos previos asociados a la mayor frecuencia de tratamiento inadecuado fueron *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. y enterobacterias distintas a *E. coli* y *Klebsiella* spp. (Figura 63). Los pacientes sin uropatógenos previos tuvieron una mayor frecuencia de tratamiento adecuado.

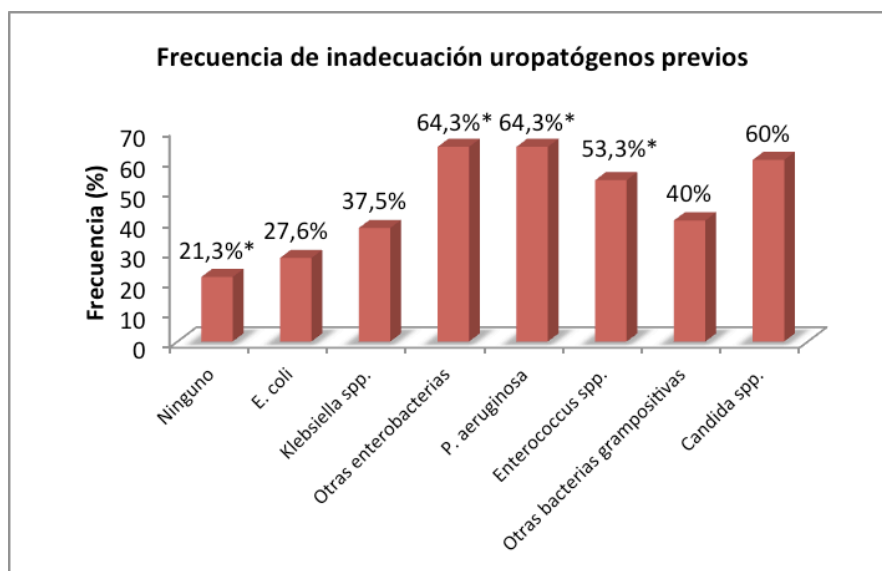


Figura 63. Frecuencia de tratamientos inadecuados según los uropatógenos previos aislados.

* Valores con | residuos tipificados | >1,96

2.1.7 Variables de la infección actual

Cuando se relacionó el tipo de ITU con la adecuación del tratamiento se observó que existía una relación significativa ($p < 0,001$) (Figura 64). Así, los pacientes con pielonefritis, cistitis y prostatitis recibieron con mayor frecuencia un tratamiento adecuado (88,6%, 77,5% y 75%, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con ITU complicada y portadores de sonda recibieron un tratamiento menos adecuado (42% y 43,3%, respectivamente).

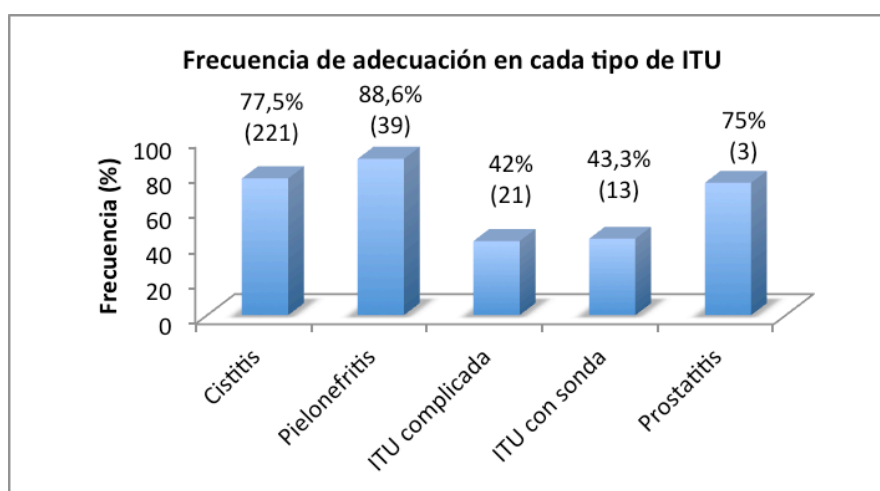


Figura 64. Frecuencia de tratamientos adecuados según el tipo de ITU.

Tal y como se describe en la Tabla 45, la fiebre no se asoció con un tratamiento empírico inadecuado ($p=0,881$), mientras que el ingreso hospitalario sí se relacionó con recibir un tratamiento inadecuado ($p=0,002$). Tampoco se encontraron diferencias en la adecuación del tratamiento en los pacientes que presentaron bacteriemia ($p=0,569$).

En cuanto a los parámetros de la analítica de sangre, la leucocitosis y los valores elevados de PCR no se asociaron de forma estadísticamente significativa a un tratamiento inadecuado ($p=0,730$ y $p=0,279$ respectivamente). Por el contrario, los valores elevados de creatinina se asociaron con una mayor inadecuación del tratamiento antibiótico empírico ($p=0,004$) (Tabla 45).

Tabla 45. Adecuación del tratamiento empírico según parámetros de la infección actual.

	Datos de la infección actual		
	Inadecuación(n=117)	Adecuación (n=299)	p
Fiebre n (%)	18 (17,5)	47 (18,1)	0,881
Ingreso hospitalario n (%)	51 (43,6)	83 (27,8)	0,002
Bacteriemia n (%)	4 (3,4)	14 (4,7)	0,569
Cantidad leucocitos sangre n ^o /μl*	11585,16 (5961,8)	11365,8 (5032,1)	0,730
PCR mg/dl*	7,043 (7,85)	6,078 (6,91)	0,279
Creatinina sangre mg/dl*	1,3 (0,8917)	1,01 (0,5914)	0,004

*Valores descritos como media y desviación estándar.

Con respecto a la etiología de la ITU, los casos ocasionados por *Candida* spp. (100%), *P. aeruginosa* (88,2%), enterobacterias distintas a *E. coli* y *Klebsiella* spp. (84,2%), *Enterococcus* spp. (65%) y otras bacterias grampositivas (62,5%) se asociaron con un tratamiento empírico inadecuado (p<0,001). Por el contrario, las ITU por *P. mirabilis* y *E. coli* fueron las que recibieron un mejor tratamiento (Figura 65).

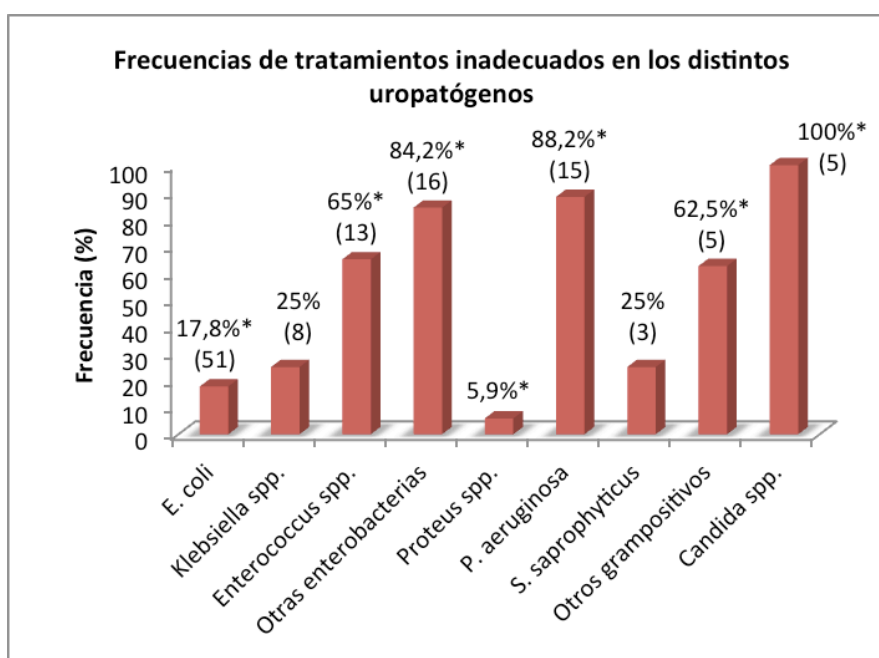


Figura 65. Frecuencia de tratamientos inadecuados según el uropatógeno aislado.

Otras enterobacterias: *C. koseri*, *Enterobacterspp.*, *M. morganii*

Otros grampositivos: *C. urealyticum*, *S. agalactiae*, *S. aureus*

* Valores con | residuos tipificados | >1,96

El 63,2% (12/19) de las ITU ocasionadas por cepas de enterobacterias productoras de BLEE recibieron un tratamiento inadecuado (p=0,001).

Los antibióticos que se utilizaron de forma inadecuada con mayor frecuencia fueron las fluorquinolonas (50%), seguidas del cotrimoxazol (42,9%), fosfomicina (37,9%) y las cefalosporinas de tercera generación (23,8%), aunque sólo tuvieron significación estadística las fluorquinolonas ($p < 0,001$). La inadecuación observada en el uso de cefalosporinas de tercera generación fue debida a infecciones ocasionadas por microorganismos con resistencia intrínseca (*P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp. y *Candida* spp.) o adquirida (enterobacterias BLEE e hiperproductoras de AmpC) a estos antibióticos.

Amoxicilina/ácido clavulánico fue el antibiótico que se prescribió de forma más adecuada ($p < 0,001$) (Tabla 46).

Tabla 46. Inadecuación de los antibióticos empíricos prescritos.

Antibiótico empírico prescrito	n	% ¹	Inadecuación ²
Cefalosporinas 3ª generación	170	39,8	23,8
Amoxicilina/ácido clavulánico	96	22,5	15,5
Fluorquinolonas	82	19,2	50
Fosfomicina	29	6,8	37,9
Cefalosporinas 2ª	24	5,6	16,7
Carbapenems	9	2,2	12,5
Cotrimoxazol	7	1,6	42,9
Piperacilina/tazobactam	7	1,6	0
Gentamicina	2	0,5	0
Nitrofurantoína	1	0,2	0

n: número total de tratamientos

¹: porcentaje de tratamientos de cada grupo sobre el total (416)

²: porcentaje de tratamientos antibióticos empíricos inadecuados dentro de cada antibiótico

En color rojo se muestran los valores con |residuos tipificados| >1,96

Cuando se estudiaron los tratamiento empíricos inadecuados en función del tipo de ITU, se observó que en los cuadros de cistitis los antibióticos utilizados de forma inadecuada con mayor frecuencia fueron las fluoroquinolonas (39,6%), cefalosporinas de tercera generación (39,2%) y la fosfomicina (37,5%), aunque solo resultaron estadísticamente significativas las fluorquinolonas ($p < 0,001$). Amoxicilina/ácido clavulánico fue el antibiótico empleado de forma más adecuada ($p < 0,001$) (Figura 66).

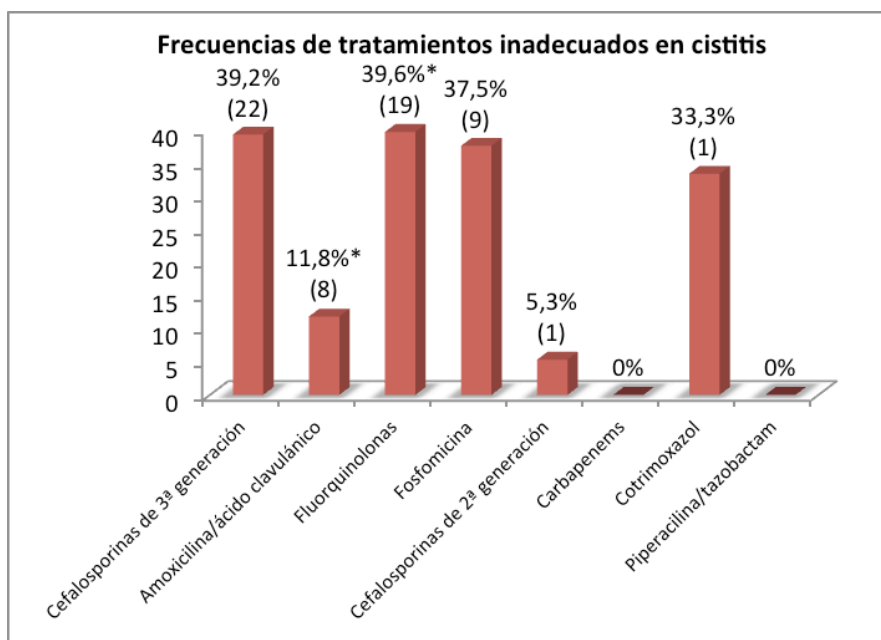


Figura 66. Frecuencia de tratamientos inadecuados en cistitis.

* Valores con | residuos tipificados | >1,96

En el resto de ITU no se observaron diferencias significativas en la inadecuación del tratamiento antibiótico (Tabla 47). En los casos de pielonefritis, las cefalosporinas de tercera generación (20%) y amoxicilina/ácido clavulánico (11,8%) fueron los antibióticos prescritos de forma más inadecuada, aunque sin significación estadística ($p=0,157$). Lo mismo ocurrió con fluorquinolonas en ITU complicada (91,7% de inadecuación, $p=0,062$).

En la ITU de pacientes con sonda, ningún tratamiento con fluorquinolonas o fosfomicina fue adecuado, aunque las diferencias observadas con el resto de antibióticos no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,259$). Sin embargo, en las prostatitis, sólo se prescribieron de forma inadecuada las fluorquinolonas en el 33% de los pacientes, aunque sin significación estadística ($p=0,5$) debido al bajo número de casos (4).

Tabla 47. Frecuencias de tratamientos inadecuados en ITU distintas a cistitis.

Antibiótico	Pielonefritis p=0,157	ITU complicada p=0,062	ITU sondado p=0,259	Prostatitis p=0,5
Amoxicilina/ácido clavulánico	11,8 (2)	37,5 (3)	66,7 (2)	-
Cefalosporinas 2ª generación	-	66,7 (2)	50 (1)	-
Cefalosporinas 3ª generación	20 (2)	43,8 (7)	53,9 (7)	0
Fluorquinolonas	0	91,7 (11)	100 (5)	33,3 (1)
Fosfomicina	0	33,3 (1)	100 (1)	-
Cotrimoxazol	-	50 (1)	50 (1)	-
Carbapenems	0	50 (1)	0	-
Piperacilina/tazobactam	0	-	0	-
Nitrofurantoína	-	0	-	-
Gentamicina	0	-	-	-

Valores expresados en frecuencia (%) y valor absoluto (entre paréntesis).

2.2 *Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado*

Tras ajustar estas variables a un modelo de regresión logística, los factores relacionados con la instauración de un tratamiento empírico inadecuado fueron el tener alergia a algún antibiótico, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, ITU en el mes previo y la ITU complicada. El sexo femenino se puede decir que actuó como factor protector (Tabla 48).

Tabla 48. Factores asociados al tratamiento empírico inadecuado.

Variable	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Sexo femenino	0,433	0,234	0,802	0,008
Alergia antibiótica	3,303	1,406	7,760	0,006
Diabetes mellitus	2,162	1,151	4,060	0,016
Insuficiencia renal	2,633	1,382	5,015	0,003
ITU mes previo	1,994	1,047	3,797	0,036
ITU complicada	2,873	1,449	5,697	0,003
ITU con sonda	2,961	1,345	6,321	0,02

OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

3 SEGUIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE LA GUÍA REGIONAL DE TRATAMIENTOS EMPÍRICOS

Con el objetivo de valorar el seguimiento de las recomendaciones para la preinscripción de antibióticos publicadas en la guía regional de “Patología Infecciosa de Ámbito Comunitario”, se compararon los tratamientos empíricos administrados en cada tipo de ITU con dichas recomendaciones y se detectó que en un 27,2% de los casos se pautó el tratamiento de elección, en un 39,5% el tratamiento alternativo y en un 33,3% otro antibiótico no recomendado en la guía. No se pudo valorar el tratamiento de la prostatitis por no estar recogido en dicho documento.

A continuación se describe como fue la adherencia a la guía regional según el tratamiento empírico prescrito en función de la clasificación del tipo de ITU efectuada en la guía.

3.1 *Tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada*

El grupo de antibióticos empleados con más frecuencia en la cistitis aguda no complicada fueron las cefalosporinas de 3ª generación (41,3%), seguido de amoxicilina/ácido clavulánico (22,7%) y fluorquinolonas (15,8%) (Figura 67).

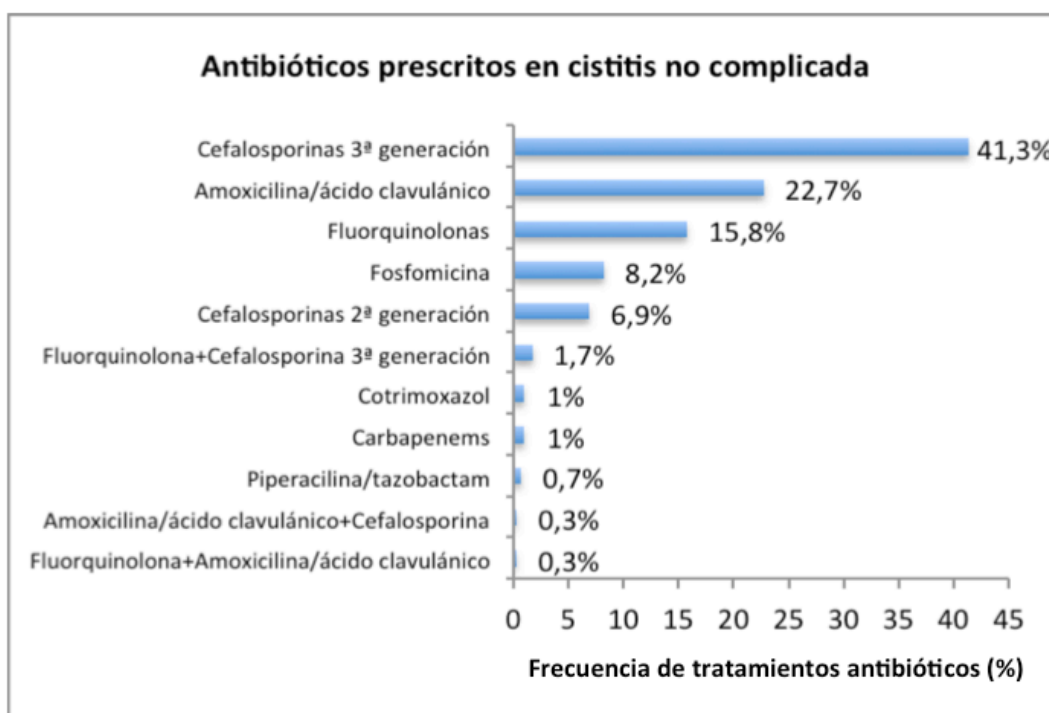


Figura 67. Distribución de los antibióticos empleados en la cistitis aguda no complicada.

Al comparar los tratamientos prescritos con los recomendados por la guía regional para la cistitis no complicada, se observó que sólo un 25,9% de los tratamientos se correspondía con el de elección, mientras que un 70,9% era el recomendado como alternativo. Un 3,2% de los antibióticos pautados no estaba recomendado por la guía (Figura 68).

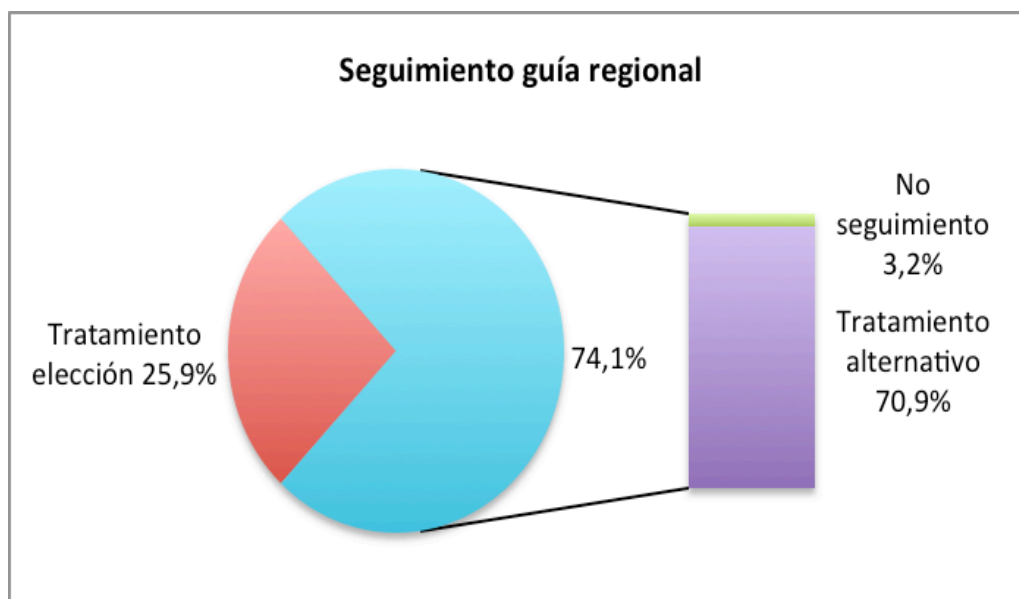


Figura 68. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada.
Tratamiento de elección: Fosfomicina 3g monodosis, ciprofloxacino 250mg/12h 3 días, levofloxacino 500mg/24h 3 días, norfloxacino 400 mg/12h 3 días o ofloxacino 200mg/12h 3 días. **Tratamiento alternativo:** Amoxicilina/ácido clavulánico 250/62,5mg/8h 5 días, cefixima 400mg/24h 3 días o cefuroxima 250 mg/12h

3.2 Tratamiento de cistitis en embarazada

En el 70% de las cistitis en embarazadas se prescribió amoxicilina/ácido clavulánico (Figura 69).

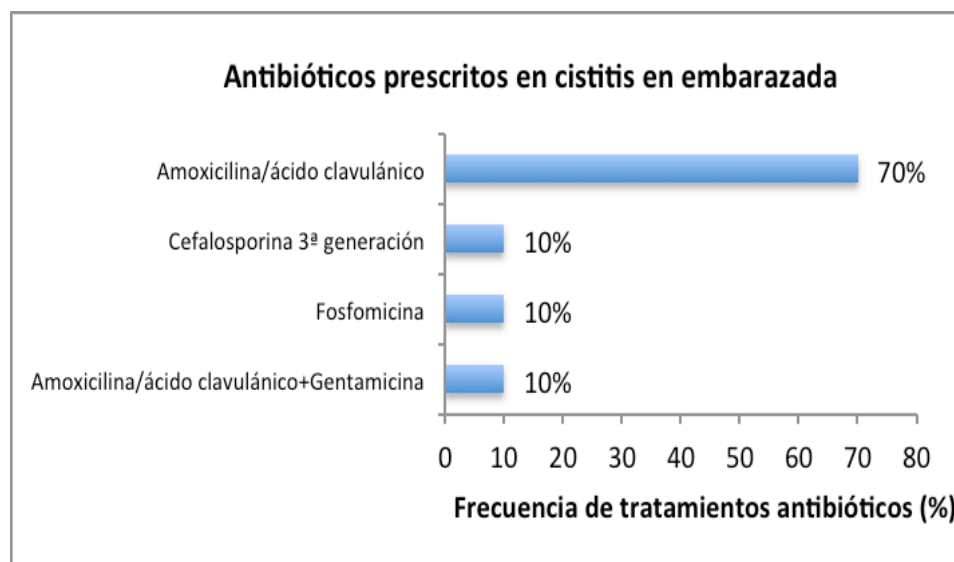


Figura 69. Distribución de los antibióticos empleados en embarazadas con cistitis.

De los tratamientos prescritos, sólo el 10% fue el recomendado por la guía como tratamiento de elección y el 80% fue el recomendado como tratamiento alternativo. En un 10% de los tratamientos no hubo adherencia a la guía (Figura 70).

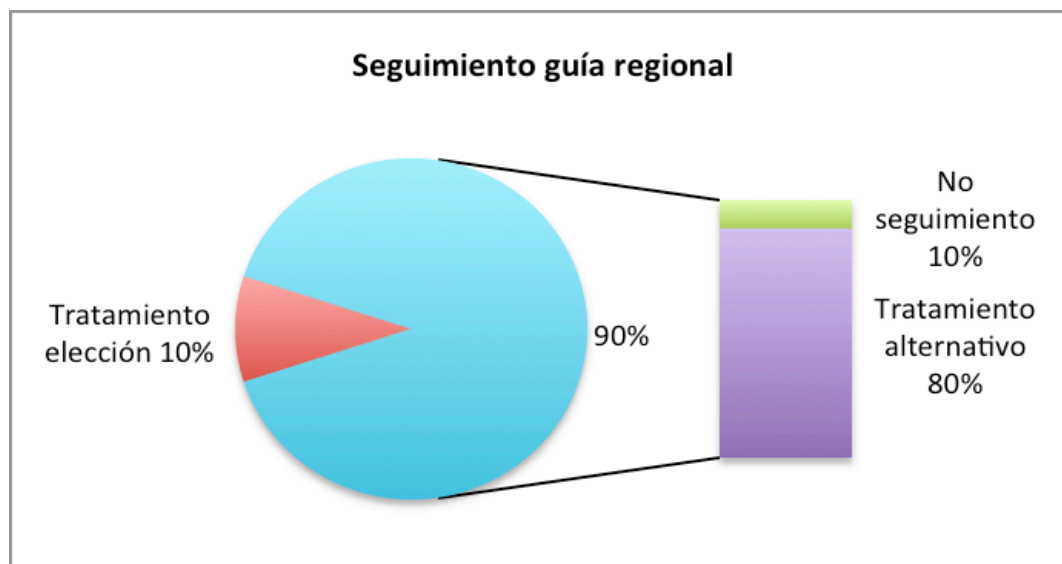


Figura 70. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de la cistitis en embarazada.

Tratamiento de elección: Fosfomicina 3g/ 1sobre/24h. **Tratamiento alternativo:** Amoxicilina-clavulánico 500/125mg/8h 3-7 días o cefuroxima 250 mg/12h 3-7 días. **Si alergia a betalactámicos:** Nitrofurantoína 50-100mg/8h (excepto 3er trimestre) o aztreonam 1g c/12-24h.

3.3 Tratamiento de la pielonefritis no complicada

Los antibióticos más empleados en la pielonefritis, fueron las cefalosporinas de 3ª generación y amoxicilina/ácido clavulánico (ambos en un 41,9% de los casos) (Figura 71).

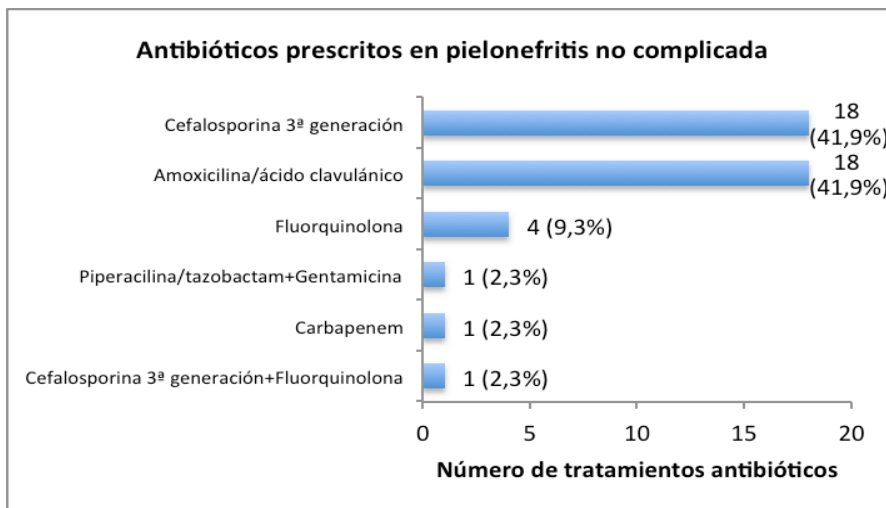


Figura 71. Distribución de los tratamientos en la pielonefritis no complicada.

El 58,1% de los tratamientos prescritos se correspondió con el tratamiento de elección recomendado por la guía, el 9,3% con el tratamiento de elección y el 48,8% de los tratamientos no era ninguno de los recomendados por la guía (Figura 72).

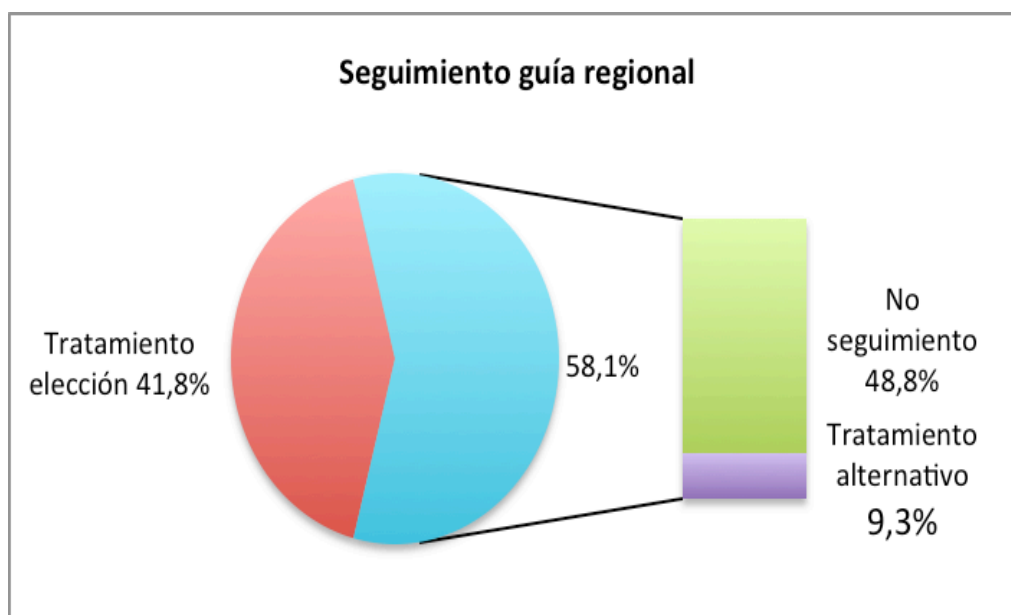


Figura 72. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada.

Tratamiento de elección: Amoxicilina-clavulánico 500/125mg/8h 10-14 días. **Intolerancia a amoxicilina-clavulánico:** Cefuroxima axetilo 500 mg/12h 10-14 días. **Tratamiento alternativo:** Ciprofloxacino 250-500 mg/12h 10-14 días o cefonicida 1g/día 7-14 días i.m.

3.4 Tratamiento de la infección urinaria en el paciente sondado

Las cefalosporinas de tercera generación fueron el grupo de antibióticos más utilizados (40%) en paciente portador de sonda vesical con ITU (Figura 73).

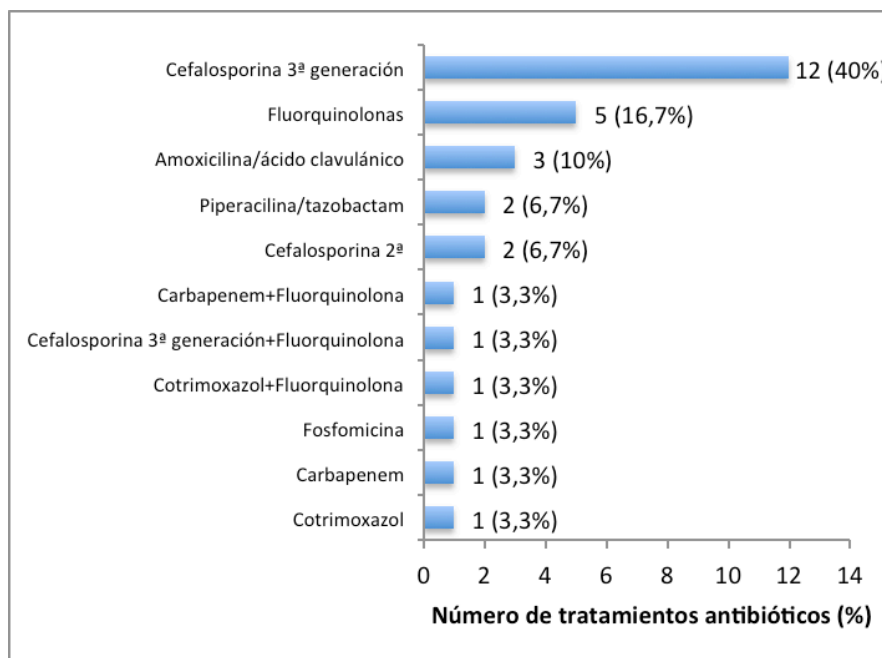


Figura 73. Distribución de los antibióticos utilizados en ITU de paciente portador de sonda.

El 63,3% de los tratamientos prescritos en ITU en paciente sondado no fue el recomendado como elección en la guía regional (Figura 74). El tratamiento de elección se empleó en un 36,7% de los casos, mientras que el alternativo se utilizó en un 10%. En un 53,3% de los casos el antibiótico prescrito no estaba recomendado por la guía.

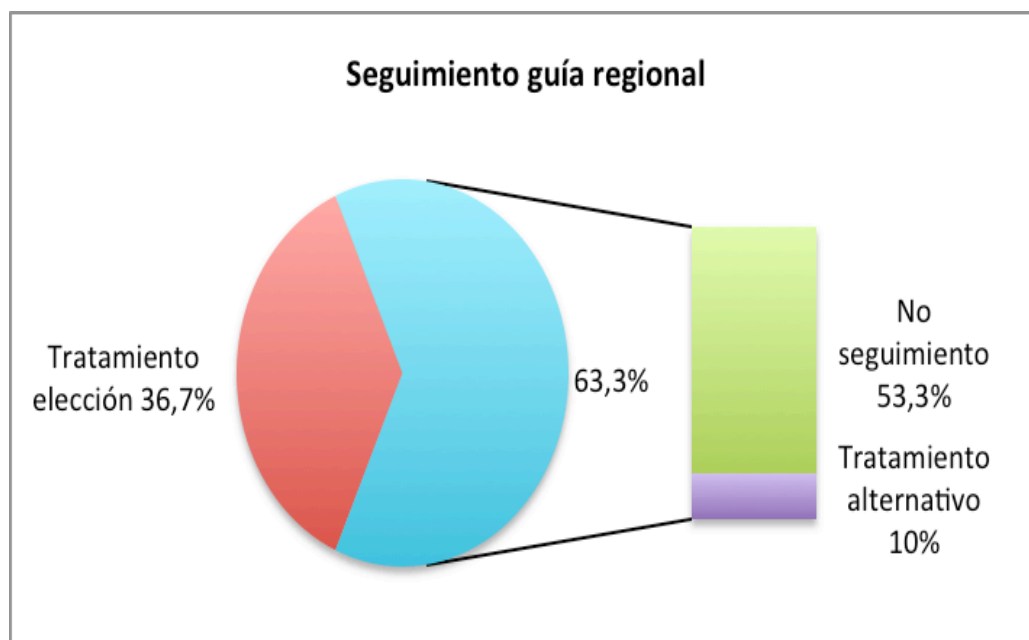


Figura 74. Seguimiento de las recomendaciones de la guía regional para el tratamiento de ITU en paciente portador de sonda urinaria.

Tratamiento de elección: Amoxicilina-clavulánico 500-875/125mg/8h 14 días. **Si alergia a penicilina:**

Ciprofloxacino 250-500 mg/12h 14 días. **Tratamiento alternativo:** Cefonicida 1g/24h 14 días i.m.

Tratamiento alternativo si alergia a penicilina: Gentamicina 240mg/día 14 días i.m.

3.5 Tratamiento de la ITU complicada

Las cefalosporinas de 3ª generación (34%), fluorquinolonas (25,5%) y amoxicilina/ácido clavulánico (17%) fueron los antibióticos más prescritos en este tipo de infección (Figura 75). El 9,6% de los pacientes no recibió ningún tratamiento.

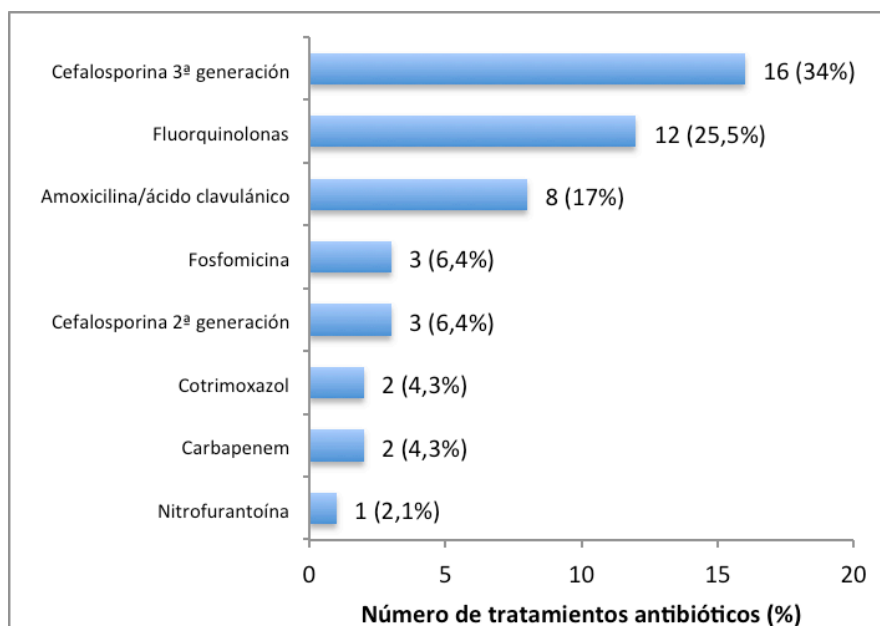


Figura 75. Distribución de los tratamientos empleados en la ITU complicada.

El 23,1% de los pacientes con ITU complicada recibió el tratamiento de elección de la guía (Figura 76), y un 76,9% no fue tratado con el antibiótico recomendado (en este tipo de ITU no existe tratamiento alternativo, ya que la recomendación es esperar al resultado del antibiograma).

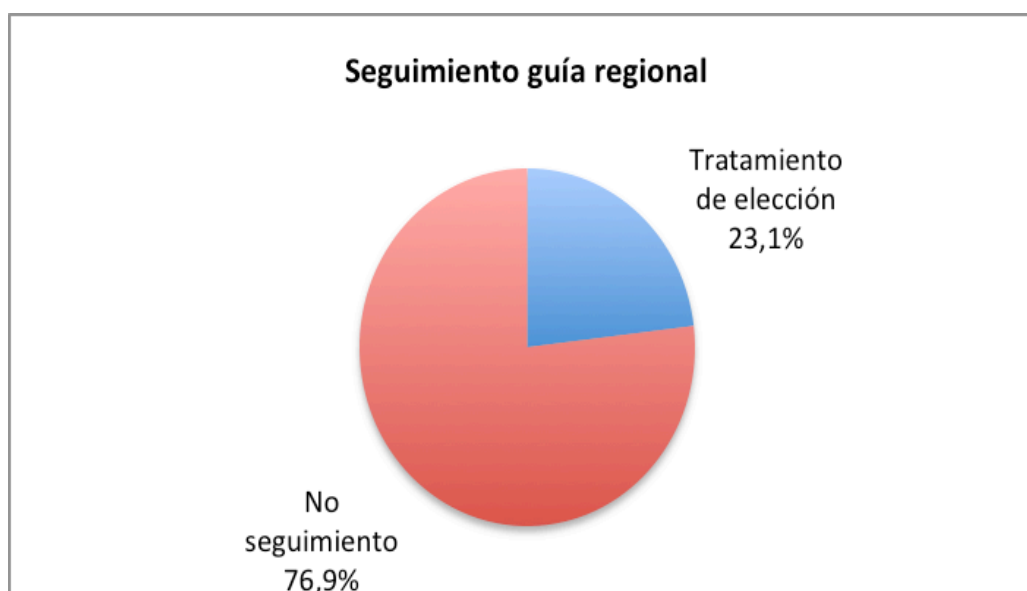


Figura 76. Seguimiento de la guía regional para el tratamiento de ITU complicada.

Tratamiento de elección: Ciprofloxacino 250-500 mg/12h 14 días o levofloxacino 500 mg/24h 10-14 días.

Tratamiento alternativo: Modificar según antibiograma dando prioridad a fluorquinolonas y cotrimoxazol v.o. hasta completar 10-21 días.

Al comparar los porcentajes de adecuación del tratamiento en función del seguimiento de la guía (Figura 77), se observó que no existía relación estadísticamente significativa entre el tratamiento adecuado y el seguimiento de la guía ($p=0,435$).

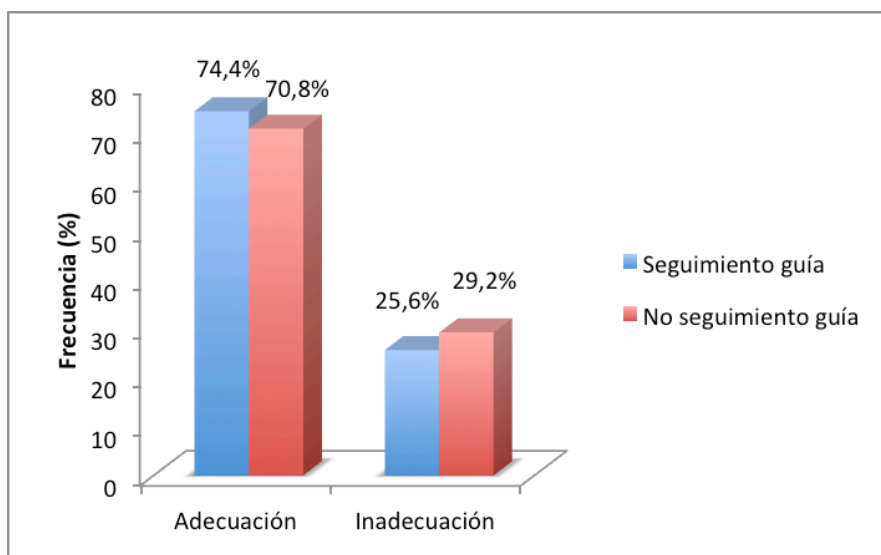


Figura 77. Adecuación del tratamiento empírico según el seguimiento de la guía.

4 RESISTENCIAS LOCALES

Los patrones de resistencia locales observados en un periodo de cuatro años en los mismos grupos de uropatógenos que se aislaron en nuestro estudio se muestran en Tabla 49. Se observó que las cepas de *E. coli* (el uropatógeno más común) mostraron un porcentaje mayor del 20% de resistencia a ampicilina (68,6%), a ciprofloxacino (36,4%) y a cotrimoxazol (39,4%). Las cepas de *E. coli* aisladas de los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias mostraron un perfil de resistencia similar: 67,7% ampicilina, 45,7% a ácido nalidíxico, 32,6% a ciprofloxacino y 31,2% a cotrimoxazol.

Tabla 1. Perfiles de resistencias antimicrobianas de los uropatógenos aislados en el estudio obtenidos de cepas locales durante los años 2010-2013.

Patógenos	n	Antimicrobianos ³ (resistencia en %)																		
		AMP	AMC	P/T	CXM	CTX	CAZ	ATM	IMP	MEM	NAL	NOR	CIP	LEV	GM	TOB	AK	SXT	FOS	NIT
<i>E. coli</i>	8811	68,6	10,8	0,8	12,4	10,4	10,4	-	0,1	-	49,6	-	36,4	-	10,8	7,5	-	39,4	5	2,2
<i>E. coli</i> del estudio		67,7	5,7	0	7,8	6,7	6,8	-	0	-	45,7	-	32,6	-	7,8	6,1	-	31,2	5	1,1
<i>Klebsiella</i> spp.	1782	99,8 ^b	8,4	7,2	11,8	10,8	10,9	-	0,2	-	20,6	-	10,9	19	8,9	8,7	0	17	36,3	20,1
<i>Enterococcus</i> spp.	1348	5	-	-	-	-	-	-	-	-	40,8	-	43	45,4	-	-	-	97,5 ^b	-	2,9
<i>C. koseri</i>	148	100 ^b	1,4	0	6,8	2,7	1,4	-	0	-	4,7	-	0	0	1,4	1,4	0	1,4	0	4,8
<i>Enterobacter</i> spp.	276	99,6 ^b	99,6 ^b	5,6	44,2	17,9	18,3	-	0,7	-	12	-	4	0	1,1	1,1	0	5,8	42,1	16,8
<i>M. morganii</i>	200	99,5 ^b	99,5 ^b	0,0	97 ^b	11,7	13,3	0	13,9	-	54,1	-	16	25	15,5	6,1	0,7	47,0	99,5	99 ^b
<i>Proteus</i> spp	841	54,4	8,8	0,0	6,9	2,1	1,5	0	11,1	-	47,4	-	25,9	27,3	15,6	6,3	0	44,9	36,8	99,8 ^b
<i>Pseudomonas</i> spp.	678	-	-	7,0	-	-	9	19,7	7,1	5,7	-	-	36,5	40,5	30,3	29	9,2	-	78,9	-
<i>S. saprophyticus</i>	170	0	0	-	0	-	-	-	0	-	-	0	0	0	0	0	-	1,8	100 ^b	0
<i>Corynebacterium</i> spp.	47	42,9	46,4	-	-	-	-	-	-	-	71,4	-	77,8	88,9	26,5	100	25	77,1	-	75,0
<i>S. agalactiae</i>	232	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	0,9	-	-	-	0	-	2,0
<i>S. aureus</i>	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	50	35,8	15,2	31,9	-	0	33,7	1,4

AMP: ampicilina, AMC: amoxicilina-ácido clavulánico, P/T: piperacilina-tazobactam, CXM: cefuroxima sodica, CTX: ceftaxidima, ATM: aztreonam, IMP: imipenem, MEM: meropenem, NAL: ácido nalidixico, NOR: norfloxacin, CIP: ciprofloxacino, LEV: levofloxacino, GM: gentamicina, TOB: tobramicina, AK: amikacina, SXT: trimetropim-sulfametoxazol, FOS: fosfomicina, NIT: nitrofurantoina

^bResistencia intrínseca

4.1 Estudio de las resistencias locales de *E. coli*

Con el objetivo de determinar si la edad, el sexo y la procedencia de los pacientes afectan al perfil de resistencia antimicrobiana del patógeno aislado, se estratificaron los porcentajes de resistencias en función de estas tres variables.

4.1.1 Estudio de resistencias locales de *E. coli* en función de la edad del paciente

A medida que aumenta la edad de los pacientes se observa un aumento de la resistencia a todos los antibióticos testados en *E. coli* excepto al imipenem (Tabla 50). La resistencia a ciprofloxacino fue superior al 20% en todos los grupos de edad excepto en los menores de 41 años.

Tabla 50. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* en los distintos grupos de edad.

Antibiótico	Total resistencias (%)	Grupos de edad en años (%)				p
		>18 y ≤40	>40 y ≤60	>60 y ≤80	>80	
<i>Ampicilina</i>	68,6	60,4	64,8	69,5	75,2	<0,001
<i>Amoxicilina-clavulánico</i>	10,8	7,2	9,4	10,7	14,3	<0,001
<i>Cefuroxima axetilo</i>	13,5	4,4	9,7	13,7	21,9	<0,001
<i>Cefotaxima</i>	11,1	3,4	7,8	10,8	18,8	<0,001
<i>Imipenem</i>	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0,418
<i>Ácido nalidíxico</i>	52,4	29,1	39,6	57,2	70,6	<0,001
<i>Ciprofloxacino</i>	39,7	15,8	27,1	43,4	59,6	<0,001
<i>Gentamicina</i>	11,3	6,5	7,3	11,8	16,5	<0,001
<i>Cotrimoxazol</i>	39,6	28,1	37,2	40,3	48,1	<0,001
<i>Fosfomicina</i>	5,3	2,6	4,1	5,3	8	<0,001
<i>Nitrofurantoína</i>	2,4	0,7	1,5	2,9	3,4	<0,001

4.1.2 Estudio de resistencias locales de *E. coli* en función del sexo del paciente

Cuando se relacionó en cada grupo de edad la resistencia antimicrobiana en *E. coli* con el sexo, se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres (Tabla 51). En hombres, en casi todos los grupos de edad se observan cepas con mayores resistencias antimicrobianas que en mujeres para la mayoría de antibióticos, excepto para imipenem, gentamicina, fosfomicina y cotrimoxazol. Cabe señalar, que aunque la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino en pacientes menores de 41 años está por debajo del 20%, al distinguir entre sexos, en hombres es superior a este porcentaje (25,7%), mientras que en mujeres permanece por debajo (14,8%).

Tabla 51. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* en los distintos grupos de edad y sexo.

	Grupos de edad en años											
	>=18 y <=40			>40 y <=60			>60 y <=80			>80		
	M	F	p	M	F	p	M	F	p	M	F	p
Ampicilina	70,7	59,4	0,058	69,3	63,2	0,025	72,8	68,4	0,047	77,8	74,5	0,702
Amoxicilina/ácido clavulánico	15	6,4	<0,001	14,4	7,7	<0,001	13,8	9,6	0,01	17,8	13,5	0,135
Cefuroxima axetilo	10	3,8	0,004	14,9	7,9	0,001	13,8	13,7	0,531	28,7	20,4	0,001
Cefotaxima	7,9	3	0,002	12,4	6,2	<0,001	10,1	11,1	0,536	21,5	18,2	0,573
Imipenem	0,7	0,1	0,217	0	0	0,97	0,1	0,1	0,38	0	0,2	0,889
Ácido nalidixico	40	28	0,011	45,6	37,5	0,016	60,9	55,8	0,004	76,2	69,2	0,031
Ciprofloxacino	25,7	14,8	0,006	32	25,4	0,025	48,9	41,6	0,005	68,9	57,3	0,001
Gentamicina	7,1	6,5	0,933	9,4	6,6	0,186	11,6	11,8	0,471	21,3	15,3	0,063
Cotrimoxazol	24,3	28,5	0,545	40,1	36,1	0,113	40,4	40,3	0,252	46,7	48,5	0,83
Fosfomicina	1,4	2,8	0,644	3	4,4	0,305	4,3	5,6	0,155	7,7	8	0,508
Nitrofurantoína	0	0,8	0,738	0,8	1,8	0,051	4,3	2,4	0,04	6,5	2,7	<0,001

F: Femenino. M: Masculino.

4.1.3 Estudio de resistencias locales de *E. coli* en función de la procedencia del paciente

Los pacientes procedentes de residencias de ancianos o institucionalizados presentaron infecciones por cepas de *E. coli* con porcentajes de resistencia mayores a los diferentes tipos de antibióticos que el resto de pacientes como se muestra en la Tabla 52. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en todos los antibióticos.

Tabla 52. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* según la procedencia del paciente.

Antibiótico	Total resistencias (%)	Procedencia		p
		No institucionalizados	Institucionalizados	
Ampicilina	68,6	66,3	86	<0,001
Amoxicilina/ácido clavulánico	10,8	9,4	21,8	<0,001
Cefuroxima axetilo	13,5	11,2	19,9	<0,001
Cefotaxima	11,1	10,2	18,5	<0,001
Imipenem	0,1	0,1	0,3	0,016
Ácido nalidixico	52,4	48,7	81,5	<0,001
Ciprofloxacino	39,7	35,9	70,4	<0,001
Gentamicina	11,3	10,2	20,4	<0,001
Cotrimoxazol	39,6	37,1	59,4	<0,001
Fosfomicina	5,3	4,7	10,1	<0,001
Nitrofurantoína	2,4	2,3	3,1	0,012

4.2 Estudio de las resistencias de los aislados de *E. coli* en el estudio

Con el fin de determinar si la asociación encontrada entre el tratamiento inadecuado y los pacientes diabéticos, con insuficiencia renal crónica, con ITU en el

mes previo, ITU complicada y sonda vesical fue debida a la infección por cepas de *E. coli* más resistentes en estos pacientes, se estudiaron los perfiles de resistencia en *E. coli* en función de estas variables.

Al comparar las resistencias antimicrobianas de cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con y sin diabetes se detectó que las cepas procedentes de pacientes con diabetes fueron más resistentes que las de pacientes sin diabetes para todos los antibióticos excepto ampicilina e imipenem donde no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,234$ y $p=0,565$ respectivamente) (Tabla 53).

Tabla 53. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* según la diabetes.

Antibiótico	Total resistencias (%)	No diabéticos	Diabéticos	p
<i>Ampicilina</i>	67,7	65,1	75,7	0,234
<i>Amoxicilina/ácido clavulánico</i>	5,7	4,2	10	0,044
<i>Cefuroxima axetilo</i>	8,5	6,1	15,7	<0,001
<i>Cefotaxima</i>	6,7	4,2	14,3	0,029
<i>Imipenem</i>	0	0	0	0,565
<i>Ácido nalidíxico</i>	45,7	37,7	70	<0,001
<i>Ciprofloxacino</i>	32,6	25,9	52,9	<0,001
<i>Gentamicina</i>	7,8	5,2	15,7	0,015
<i>Cotrimoxazol</i>	31,2	26,4	45,7	0,009
<i>Fosfomicina</i>	5	1,4	15,7	<0,001
<i>Nitrofurantoína</i>	1,1	0,5	2,9	0,003

Las cepas de *E. coli* procedentes de pacientes con insuficiencia renal mostraron mayores resistencias a amoxicilina/ácido clavulánico, a cefuroxima de axetilo, fluorquinolonas y cotrimoxazol (Tabla 54).

Tabla 54. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* según la insuficiencia renal crónica.

Antibiótico	Total resistencias (%)	Sin insuficiencia renal	Con insuficiencia renal	p
<i>Ampicilina</i>	67,6	65,7	79,5	0,225
<i>Amoxicilina/ácido clavulánico</i>	5,7	4,1	15,4	0,038
<i>Cefuroxima axetilo</i>	8,5	7,0	17,9	0,012
<i>Cefotaxima</i>	6,8	5,4	15,4	0,132
<i>Imipenem</i>	0,0	0,0	0,0	0,688
<i>Ácido nalidíxico</i>	45,6	40,1	79,5	<0,001
<i>Ciprofloxacino</i>	32,4	26,4	69,2	<0,001
<i>Gentamicina</i>	7,8	7,9	7,7	0,922
<i>Cotrimoxazol</i>	31,0	27,7	51,3	0,012
<i>Fosfomicina</i>	5,0	4,1	10,3	0,213
<i>Nitrofurantoína</i>	1,1	1,2	0,0	0,038

Las cepas de *E. coli* procedentes de pacientes que habían presentado un episodio de ITU en el mes anterior mostraron más resistencia a cefotaxima, fluorquinolonas, fosfomicina y nitrofurantoína (Tabla 55).

Tabla 55. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* según episodio de ITU en el mes previo.

Antibiótico	Total resistencias (%)	Sin ITU mes previo	Con ITU mes previo	p
<i>Ampicilina</i>	67,7	67,5	68,6	0,890
<i>Amoxicilina/ácido clavulánico</i>	5,7	4,3	11,8	0,211
<i>Cefuroxima axetilo</i>	8,5	7,4	13,7	0,191
<i>Cefotaxima</i>	6,7	5,6	11,8	0,062
<i>Imipenem</i>	0,0	0,0	0,0	0,638
<i>Ácido nalidíxico</i>	45,7	41,6	64,7	0,010
<i>Ciprofloxacino</i>	32,6	29,0	49,0	0,021
<i>Gentamicina</i>	7,8	8,2	5,9	0,760
<i>Cotrimoxazol</i>	31,2	29,0	41,2	0,218
<i>Fosfomicina</i>	5,0	3,0	13,7	0,005
<i>Nitrofurantoína</i>	1,1	0,0	5,9	0,003

Los pacientes con ITU complicada presentaron cepas de *E. coli* más resistentes a todos los antibióticos excepto a ampicilina e imipenem que los pacientes con otro tipo de ITU (Tabla 56).

Tabla 56. Resistencias de *E. coli* según el diagnóstico de ITU complicada.

Antibiótico	Total resistencias (%)	Sin ITU complicada	Con ITU complicada	p
<i>Ampicilina</i>	67,5	66,1	76,3	0,440
<i>Amoxicilina/ácido clavulánico</i>	5,7	4,1	15,8	0,031
<i>Cefuroxima axetilo</i>	8,6	5,8	26,3	<0,001
<i>Cefotaxima</i>	6,8	4,1	23,7	<0,001
<i>Imipenem</i>	0,0	0,0	0,0	0,691
<i>Ácido nalidíxico</i>	45,7	41,7	71,1	0,003
<i>Ciprofloxacino</i>	32,9	27,7	65,8	<0,001
<i>Gentamicina</i>	7,9	4,5	28,9	<0,001
<i>Cotrimoxazol</i>	31,4	28,5	50,0	0,028
<i>Fosfomicina</i>	5,0	3,3	15,8	0,003
<i>Nitrofurantoína</i>	1,1	1,2	0,0	0,070

Las cepas de *E. coli* procedentes de pacientes con sonda vesical presentaron mayores porcentajes de resistencias a cefuroxima de axetilo y ciprofloxacino (Tabla 57).

Tabla 57. Resistencias antimicrobianas de *E. coli* según la presencia de sonda urinaria.

Antibiótico	Total resistencias (%)	Sin sonda	Con sonda	p
<i>Ampicilina</i>	67,7	67,0	83,3	0,495
<i>Amoxicilina/ácido clavulánico</i>	5,7	5,6	8,3	0,719
<i>Cefuroxima axetilo</i>	8,5	8,1	16,7	0,005
<i>Cefotaxima</i>	6,7	6,3	16,7	0,565
<i>Imipenem</i>	0,0	0,0	0,0	0,833
<i>Ácido nalidíxico</i>	45,7	44,4	75,0	0,115
<i>Ciprofloxacino</i>	32,6	31,1	66,7	0,037
<i>Gentamicina</i>	7,8	7,4	16,7	0,495
<i>Cotrimoxazol</i>	31,2	30,0	58,3	0,116
<i>Fosfomicina</i>	5,0	5,2	0,0	0,032
<i>Nitrofurantoína</i>	1,1	1,1	0,0	0,774

VI DISCUSIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es la infección de origen bacteriano más frecuente. Incluye una gran variedad de síndromes clínicos: Bacteriuria asintomática, cistitis, pielonefritis, prostatitis e infecciones urinarias recurrentes. La ITU, además, se considera complicada cuando el paciente presenta algún tipo de anomalía en el tracto urinario que altera el libre flujo de la orina, alguna patología que predisponga a sufrir una infección o que la agrave, o presente algún dispositivo en el aparato urinario, lo que requiere un abordaje terapéutico distinto.

Como consecuencia del aumento en la población de la esperanza de vida, y por lo tanto de la población susceptible, la incidencia de ITU ha ido aumentando en las últimas décadas (159). En nuestro país se estima que casi 4.000.000 de mujeres entre 20 y 44 años desarrollan al año una cistitis aguda y que de estas, 954.775 presentan recurrencias (31). En este mismo periodo de edad se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos por 10.000 mujeres, de las que el 7% precisaran hospitalización. En el varón la ITU sintomática es poco común, estimándose una incidencia anual de 5-8 episodios por 10.000 varones menores de 65 años. Casi siempre se relaciona con una anomalía urológica o con una prostatitis crónica subyacente. A partir de los 50 años, la prevalencia aumenta progresivamente en relación a obstrucción causada por patología prostática y/o manipulaciones urológicas.

Una vez establecido el diagnóstico clínico en el Servicio de Urgencias se prescribe un tratamiento antibiótico de forma empírica. La selección de esta terapia se debe basar en el conocimiento de los principales agentes etiológicos y de los patrones de sensibilidad más frecuentes. Sin embargo, la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos es un fenómeno dinámico (169), con tendencia al aumento progresivo en los últimos años.

Un tratamiento antibiótico activo frente al uropatógeno causante de la infección se correlaciona con una mejor respuesta clínica, menor desarrollo de resistencias y menor coste (169).

Las recomendaciones sobre el tratamiento antibiótico están descritas en la literatura internacional, a partir de la cual se elaboran las guías de tratamiento empírico para ayudar al médico a la toma de decisiones. La adherencia a estas guías está asociada con efectos positivos en la evolución del paciente (170)(171)(172)(173).

El desarrollo de dichas guías se realiza cada vez más de acuerdo a criterios internacionales de calidad establecidos a partir de revisiones sistemáticas, objetivas y científicas, evaluadas por un panel multidisciplinario de expertos. Por lo tanto, la literatura publicada, el espectro etiológico y los datos de resistencia local son determinantes importantes en el desarrollo de recomendaciones de las guías para el tratamiento empírico adecuado.

Estudios en el ámbito hospitalario han demostrado que al menos el 30% de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento antibiótico, y que de este porcentaje el 50% de su indicación es innecesario o inapropiado a pesar de la existencia de estas guías (174). Se ha calculado que el gasto farmacéutico en los hospitales correspondiente a antimicrobianos puede llegar a suponer del 30% al 50% del gasto farmacéutico total. Las consecuencias no deseadas de un tratamiento inadecuado con antimicrobianos incluyen además de la mala evolución de la enfermedad, reacciones adversas, sobreinfecciones por hongos, selección de microorganismos resistentes y aumento innecesario del gasto farmacéutico (175) (176).

En nuestro país existen pocos trabajos acerca de la valoración de la prescripción antibiótica en la ITU en los servicios de urgencias, a pesar de la importancia creciente que tienen estas estructuras en la atención de pacientes, y de su efecto inductor de pautas de prescripción para médicos generales y para los propios pacientes.

El conocimiento del perfil de uso de antibióticos podría ayudar a optimizar el manejo global de esta infección. El objetivo principal de este estudio fue valorar la prescripción de antibióticos para el tratamiento de ITU en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital.

La evaluación de la adecuación del tratamiento empírico prescrito se realizó en función de la sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos aislados en el Laboratorio de Microbiología. Al mismo tiempo se valoró el seguimiento o adherencia, por parte del Servicio de Urgencias, a la guía de tratamientos antibióticos empíricos regional, tres años después de su publicación. Por último se recopilaron los perfiles de resistencia antibiótica de los uropatógenos aislados en los últimos años en nuestro área para ver si las recomendaciones de la guía están en consonancia con dichas resistencias, o por el contrario es necesaria su actualización.

1 DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Los pacientes con diagnóstico de ITU atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) durante el periodo de estudio tenían una media de edad de 63,2 años (SD=22,5 años) y el 62,7% eran mujeres, aunque la distribución por edades fue distinta dependiendo del sexo; casi el 30% de las mujeres atendidas eran menores de 41 años, mientras que el 40% de los hombres atendidos eran mayores de 80 años.

En más del 60% de estos pacientes se identificó algún **factor de riesgo de carácter intrínseco** que los hacía más vulnerables a desarrollar una ITU o a padecer una ITU complicada. Los pacientes con mayores factores de riesgo fueron los de edades más avanzadas.

La patología urológica previa fue el factor de riesgo de carácter intrínseco identificado con más frecuencia. Los datos de este trabajo revelan una clara relación entre la **patología urológica previa y la edad del paciente**. Los pacientes más jóvenes presentaron menos antecedentes de patología urológica que los mayores de 80 años. Además, la litiasis se observó con mayor frecuencia en pacientes de 41 a 60 años. La frecuencia de litiasis encontrada (4,1%) coincide con los datos publicados, ya que en los países industrializados la prevalencia de litiasis urinaria es del 4-8% en la población general. Se estima que el riesgo de padecer litiasis es del 20% en pacientes adultos y del 5-10% para mujeres adultas, con un pico de máxima frecuencia entre los 30 y 40 años de edad de comienzo de la enfermedad. Los porcentajes de recurrencias observados son altos: 50% a los 5 años, 60% a los 8 años y hasta un 70% en plazos mayores de tiempo (177). En cuanto a la formación recurrente de cálculos existen diversos factores asociados como algunas enfermedades digestivas, antecedentes familiares y los cálculos infecciosos (178).

La patología relacionada con la próstata, sin embargo, fue más frecuente en los pacientes mayores de 80 años que en los menores de 61 años. Esto es lógico ya que la prevalencia de síntomas prostáticos, flujos urinarios obstructivos y aumento del tamaño prostático se incrementa de forma notoria con la edad. La enfermedad prostática más común en la población masculina es la hiperplasia benigna de próstata (HBP) que puede llegar a afectar hasta el 40% de los varones mayores de 50 años (179).

La **patología urológica previa también se relacionó con el sexo del paciente**; mientras que casi el 80% de las mujeres no presentó antecedentes de patología urológica, cerca de la mitad de los hombres sí que tenían esta patología, predominando además la relacionada con la vejiga y siendo en más de la mitad de los casos carcinoma vesical. Según las Guías Clínicas de Asociación Europea de Urología el carcinoma vesical, sigue una proporción de acuerdo con el sexo de 3,8: 1 (hombres: mujeres). En hombres es el cuarto cáncer más frecuente y ocasiona el 4,1% del total de muertes por cáncer y en mujeres el 1,8% de las muertes (180).

En aproximadamente un 10% de los casos se había realizado una **manipulación urológica** durante el mes previo y un 7,2% eran **portadores de sonda urinaria**, siendo ambos factores más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

La cistitis fue el principal **tipo de ITU** diagnosticado, afectando con mayor frecuencia a los pacientes con edades comprendidas entre 61 y 80 años. El segundo diagnóstico más frecuente fue la ITU complicada que, al igual que la ITU asociada al uso de sonda, afectó más a los pacientes mayores de 80 años. Tanto la pielonefritis como la prostatitis aguda se diagnosticaron con mayor frecuencia en pacientes menores de 41 años.

En **mujeres, el principal diagnóstico** fue la cistitis no complicada. Más de un 18% del total de mujeres había presentado un episodio de ITU durante el mes previo, lo que se asemeja a los datos de otros estudios donde hasta un 14% de las pacientes con diagnóstico de cistitis reciben un segundo antimicrobiano en los 28 días siguientes con independencia de cuál fue el primer fármaco utilizado (181).

Casi un 13% de las pacientes presentaban ITU recurrente. Esta frecuencia es menor que la observada en el estudio de Foxman *et al.* (182) y el de Ikaheimo *et al.* (183) donde el 27% y el 44% de mujeres manifestaron una recurrencia a los 6 meses y al año respectivamente. Ambos estudios incluían a mujeres jóvenes, en las que las ITU recurrentes son frecuentes, lo que puede explicar las cifras más altas. En la recurrencia parece importante la expresión en las membranas de las células uroepiteliales, de dos globósidos: sialosil-galglobósido (SGG) y disialosil-galglobósido (DSGG), que actúan como receptores de *E. coli* uropatógenos (184). En estas mujeres, la mayoría de recurrencias están producidas por la misma cepa de *E. coli*, que entre episodios podría acantonarse o bien en el intestino o bien en el interior de las células superficiales de la

vejiga formando “biopelículas” o “biofilms” (59). En mujeres postmenopáusicas, como la mayoría de mujeres con diagnóstico de cistitis en nuestro estudio, la falta de estrógenos condiciona la predisposición a las ITU recurrentes, debido a una disminución de la población vaginal de *Lactobacillus* spp. (185). Otros factores de riesgo de ITU recurrente en mujeres postmenopáusicas son la incontinencia urinaria, la presencia de cistocele, el residuo postmiccional y la cirugía ginecológica previa(186).

El **segundo diagnóstico más frecuente en mujeres** fue la pielonefritis (11,5%), afectando con mayor frecuencia a las menores de 41 años. La pielonefritis es uno de los cuadros clínicos más frecuentes en los Servicios de Urgencias, pues supone el 3% de las consultas urológicas en estos servicios (31). Al igual que la cistitis, afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes. En el anciano es la causa más frecuente de bacteriemia y shock séptico. El sexo femenino es un factor de riesgo para el desarrollo de pielonefritis aguda no complicada y, en este estudio afectó con mayor frecuencia, aunque no de manera significativa, a mujeres que a hombres. Aunque en el presente trabajo no se observó una asociación con la diabetes mellitus, ésta también se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de pielonefritis aguda (18).

La ITU complicada en mujeres fue un diagnóstico poco frecuente (7,3%) y afectó a pacientes de 41 a 60 años con antecedentes de manipulación urológica.

En cuanto al **tipo de infección que afectó a los hombres**, la ITU complicada (con y sin sonda urinaria) fue un diagnóstico significativamente más frecuente que en las mujeres, debido a que en varones fueron más habituales los factores de riesgo, tanto intrínsecos como extrínsecos; patología urológica previa, neoplasia, manipulación urológica previa y sonda vesical. Además, el 40% de los varones atendidos en el Servicio de Urgencias eran mayores de 80 años; en este grupo de población las alteraciones del sistema inmunitario y la disminución de las funciones fisiológicas son habituales y propician el desarrollo de infecciones. Debido a que la ITU es poco frecuente en hombres, la literatura disponible sobre este tema es escasa. Aunque hay autores que consideran cualquier ITU como complicada en hombres debido al riesgo de implicación prostática, un número de casos difícil de cuantificar se produce en varones con edad comprendida entre 15 y 50 años sin signos de complicación (75). En un estudio realizado en Noruega, la incidencia de ITU en hombres sanos de entre 21 a 50 años de edad fue 6 a 8 casos de ITU por año por cada

10.000 hombres (187). En el presente trabajo el 4,5% de los pacientes de sexo masculino menores de 41 años fueron diagnosticados de cistitis aguda sin ninguna otra complicación.

La **patología urológica más frecuente en hombres** fue la relacionada con la próstata, afectando a casi un 20% de los pacientes, y la segunda más común (13%) fue la ITU recurrente. La gran distancia entre el meato urinario y la región perianal, la longitud de la uretra y la actividad bactericida del fluido prostático parecen ser los factores que dificultan el acceso de los microorganismos al tracto urinario. Por otro lado, los datos en la bibliografía sugieren que la próstata actúa como reservorio bacteriano en la ITU recurrente (69). La próstata por tanto, desempeña un doble papel en el desarrollo de la infección ejerciendo por una parte un papel protector y por otra, actuando como foco bacteriano. Es por ello, que los casos de ITU recurrente en varones, ocasionados por la misma cepa, sugieren descartar un reservorio bacteriano, siendo el más frecuente la prostatitis crónica.

Con lo que respecta al **ingreso hospitalario**, aproximadamente un 60% de los mayores de 80 años, y más de la mitad de los pacientes diagnosticados de ITU complicada y de ITU asociada a portadores de sonda vesical requirieron la hospitalización.

Llama la atención que casi un 30% de los pacientes con diagnóstico de cistitis y de pielonefritis fueron ingresados. La gran mayoría de los casos de ingreso con cistitis se dieron en pacientes de más de 60 años de edad y todos ellos con alguna comorbilidad asociada u otros diagnósticos secundarios. Los pacientes con pielonefritis que fueron ingresados aunque fueron pacientes jóvenes, presentaban alguna comorbilidad. Por lo tanto, algunos de estos pacientes podrían haber cumplido criterios de ITU complicada pero haber sido mal diagnosticados.

Adicionalmente, los casos de cistitis con **bacteriemia** asociada también hacen pensar en un diagnóstico inicial incorrecto, siendo más próximo a una pielonefritis o a una ITU complicada que a una cistitis.

En cuanto a la **etiología de ITU**, *E. coli* se aisló en un 66% de los casos. Durante décadas se ha considerado la etiología de ITU bien establecida y por tanto de escaso interés. Los uropatógenos proceden, la gran mayoría de las veces, de la propia flora intestinal. Analizando las series de ITU publicadas recientemente, *E. coli* sigue siendo el

uropatógeno aislado de forma predominante, seguido en un orden variable por *P. mirabilis*, *E. faecalis*, y *K. pneumoniae*. En un estudio nacional multicéntrico realizado en el ámbito comunitario, los agentes etiológicos más frecuentes de la infección complicada o no complicada del tracto urinario inferior fueron: *E. coli* (70,8%), *Klebsiella* spp. (6,8%), *Proteus* spp. (6,6%) y *Enterococcus* spp. (5,5%) (38). Estos datos coinciden con los del presente estudio donde después de *E. coli*, los géneros más frecuentes fueron *Klebsiella* spp. (8,3%), *Enterococcus* spp. (6,2%) y *Proteus* spp. (4%).

Se identificaron un total de 4,6% de infecciones polimicrobianas. La combinación más frecuente encontrada fue la de *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. Aunque estas infecciones son propias de pacientes portadores de sonda vesical o que tienen una anomalía urológica (vejiga neurógena, fístula vesicointestinal o vesicovaginal), solo el 21% de los casos eran portadores de sonda y un 31,6% presentaba alguna anomalía estructural, por lo que no podemos descartar que el resto de los casos fueran consecuencia de una recogida de la muestra inadecuada.

El porcentaje de aislamientos de *E. coli*, fue disminuyendo con la edad del paciente, pasando de casi un 80% en sujetos más jóvenes hasta un 56% en los más mayores. A diferencia de lo que ocurre con *E. coli*, la frecuencia de ITU por *Klebsiella* spp. se incrementó a medida que aumentaba la edad de los pacientes, lo que coincide con lo comunicado por Gupta *et al.* (39) al estudiar infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Este hecho se basa en el mayor contacto de este grupo de población con el ambiente hospitalario y en que son pacientes con una peor situación basal debido a enfermedades subyacentes (13). También se observó, al igual que en otros estudios (38), una clara frecuencia de *S. saprophyticus* en el grupo de mujeres menores de 40 años que en las mayores de 60, lo que se asocia a edades de mayor actividad sexual.

En este trabajo se detectó una asociación entre la etiología de la infección y el sexo del paciente. Mientras que *E. coli* y *S. saprophyticus* (éste último de forma exclusiva) se asociaron al sexo femenino, los aislados de *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. lo hicieron al masculino. *S. saprophyticus* coloniza el recto y el tracto urogenital de aproximadamente el 5-10% de las mujeres y es la segunda causa más frecuente de infecciones no complicadas del tracto urinario en las mujeres jóvenes y sexualmente activas, después de *E. coli*. Estas infecciones del tracto urinario muestran una

predilección estacional (finales de verano y otoño) y aparecen a menudo tras el coito y la menstruación(42). En cambio, la mayoría de las ITU por *P. aeruginosa* entran dentro de la categoría de infección complicada y se asocian a la presencia de un cuerpo extraño, como un cálculo, endoprótesis o catéter en el tracto urinario, a una obstrucción o como consecuencia de una manipulación genitourinaria(13). Esto explica la mayor frecuencia de *P. aeruginosa* en varones donde la presencia de sonda vesical y la manipulación urológica previa resultaron más frecuentes que en mujeres.

Según la bibliografía, la asociación encontrada entre la ITU por *Enterococcus* spp. y hombres (la mayoría de edad avanzada) está bien establecida, relacionándose con casos de prostatitis y epididimitis, y viéndose favorecida por el consumo previo de antibióticos. Son infecciones bien documentadas en el contexto hospitalario, en donde se asocian generalmente al empleo de sondas permanentes, instrumentación y alteraciones del tracto genitourinario. Por el contrario, la ITU enterocócica en mujeres jóvenes y sanas, y sin antecedentes de instrumentación sobre el tracto urinario ni de alteraciones anatómicas, son infrecuentes (<5% de todas las ITU) (13).

Al observar los agentes etiológicos en cada tipo de ITU, *E. coli* se aisló de forma predominante en la pielonefritis (91%), y se encontró con una menor frecuencia en el resto de ITU, alcanzando el porcentaje más bajo en la ITU de pacientes con sonda urinaria (35%). En estos últimos, los aislamientos de *P. aeruginosa* (20%) y de *Enterococcus* spp. (18%) fueron más frecuentes que en el resto de ITU, coincidiendo con lo descrito en otras publicaciones(38). Además, *C. albicans* se aisló más en los casos de ITU complicada (6%).

Respecto a la **administración de tratamiento empírico** en el Servicio de Urgencias, destaca que las cefalosporinas de tercera generación fue el grupo más prescrito, constituyendo casi un 40% de los tratamientos. Le siguieron en frecuencia amoxicilina/ácido clavulánico (22,5%) y fluorquinolonas (19,2%). En algunos estudios nacionales, realizados tanto en Servicios de Urgencias como en Atención Primaria, los antibióticos más prescritos fueron también betalactámicos y fluorquinolonas (188)(189). Esto obedece a las recomendaciones de las diferentes guías antimicrobianas publicadas. Por otro lado, los antimicrobianos menos empleados en nuestro estudio fueron los carbapenems (1,9%), cotrimoxazol (1,7%), piperacilina/tazobactam (1,4%) y nitrofurantoína (0,2%).

En el tratamiento de cistitis aguda en mujeres se han publicado buenos resultados con amoxicilina/ácido clavulánico, y cefalosporinas de segunda y tercera generación (cefuroxima, cefixima y ceftibuteno), aunque en la mayoría de estudios, los betalactámicos presentaron una tasa ligeramente menor de erradicación bacteriana y una mayor frecuencia de reinfecciones que la observada con fluorquinolonas y otros fármacos (190).

Debido a su mayor actividad sobre microorganismos gramnegativos y su elevado coste, los expertos recomiendan reservar el uso de cefalosporinas de tercera generación para episodios graves de ITU. Es bien conocido que el empleo de cefalosporinas de amplio espectro constituye un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, que con frecuencia muestran resistencia a múltiples antimicrobianos, limitando en gran medida las opciones terapéuticas de tratamiento. Los resultados del presente estudio corroboran este hecho ya que el consumo previo de cefalosporinas de tercera generación (además de la diabetes mellitus) fue un factor relacionado con la infección por *E. coli* productor de BLEE. Según los datos hallados, la frecuencia de empleo de cefalosporinas de tercera generación fue superior en cistitis (40%) que en ITU complicada de pacientes sin sonda (32%), aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Ante los resultados obtenidos, se considera necesaria una formación continuada a los clínicos con el fin de disminuir el uso de cefalosporinas de tercera generación en cistitis en mujeres jóvenes ya que parece que no existe un motivo justificado para ello.

El tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, por su amplio espectro y poder anaerobicida, ocasiona un cambio importante en la flora intestinal y vaginal de la mujer, lo cual favorece la aparición de futuras recurrencias y desarrollo de candidiasis vaginal, además de molestias gastrointestinales. Por ello en la actualidad, este antibiótico sólo debería contemplarse como terapia de segunda elección para el tratamiento empírico de la cistitis y pielonefritis no complicada, dando prioridad a fosfomicina, nitrofurantoína o cefalosporinas de segunda generación en el caso de cistitis complicada y a quinolonas o cefalosporinas de tercera generación en pielonefritis (18). Amoxicilina/ácido clavulánico en este estudio, se empleó con mayor frecuencia en los pacientes diagnosticados de pielonefritis que en el resto de ITU, lo

que se corresponde con la recomendación de la guía regional de tratamientos empíricos.

Las fluorquinolonas presentan una buena actividad frente a cepas de *E. coli* y otras enterobacterias (191)(192). A su eficacia hay que añadir su excelente tolerancia y facilidad de administración en una o dos dosis al día. No obstante, la mayoría de expertos europeos son partidarios de limitar su uso en las ITU no complicadas y así frenar la tendencia actual de resistencias (193). En caso de usarse para esta indicación, recomiendan usar preferentemente las de segunda generación, que tienen un espectro suficiente frente a bacterias gramnegativas aerobias y reservar las de tercera para ITU más graves. Norfloxacinó ha dejado de ser un antibiótico de primera elección por el importante porcentaje de resistencias asociado. Según los hallazgos de este estudio el empleo de fluorquinolonas fue más frecuente en la prostatitis aguda, pues constituyen el grupo de antibióticos de terapia consensuada.

En casos de cierta gravedad, el uso empírico de aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenems y piperacilina/tazobactam por vía endovenosa puede ser necesario debido a que son antibióticos de amplio espectro y a su capacidad de eliminar fácilmente infecciones parenquimatosas (158)(148)(149)(194)(151)(152). En el presente estudio estos antibióticos se utilizaron con mayor frecuencia en infecciones de pacientes con sonda que en el resto de pacientes incluyendo el resto de ITU complicadas.

Se han descrito diversas interacciones antagonistas del cotrimoxazol con otros fármacos (fenitoína, digoxina, procainamida y zidovudina), que deben tenerse en cuenta para su administración conjunta. Así mismo, se han presentado diversos efectos secundarios en pacientes tratados con cotrimoxazol, tales como síntomas gastrointestinales leves (10%), reacciones de hipersensibilidad (3-5%) y disminución de los efectos de los anticonceptivos orales y los antidepresivos tricíclicos (195).

El cotrimoxazol es un antibiótico que en principio podría ser de elección por su eficacia y bajo coste. Sin embargo, debido a las altas tasas de resistencias halladas en nuestro país(38), ni siquiera se considera adecuado para el tratamiento empírico de los procesos más benignos, como la cistitis en mujeres sanas no gestantes. Tampoco en las prostatitis a pesar de la buena penetración de este fármaco en tejido prostático

respecto a otros grupos de antimicrobianos. Su uso se reserva para infecciones causadas por uropatógenos de sensibilidad comprobada.

En este estudio el cotrimoxazol se prescribió con mayor frecuencia en pacientes portadores de sonda vesical que en el resto de pacientes, aunque solo se correspondió con dos casos de ITU.

La nitrofurantoína mantiene buena actividad frente a numerosos patógenos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp., pero no frente a *Pseudomonas* spp. o *Proteus* spp. (196)(128). Además se ha descrito que su efecto nocivo sobre la flora intestinal es mínimo comparado con el de otros antibióticos como las fluorquinolonas (197). Este fármaco se utilizó únicamente en un caso de ITU complicada, sin embargo, aunque tiene mejor tolerabilidad que las sulfamidas, no logra alcanzar buena penetración en el parénquima del tracto urinario, ni alcanza concentraciones sanguíneas adecuadas, por lo que según los expertos, no se recomienda en el tratamiento de ITU complicada. Su escasa prescripción no es un hecho inusual en nuestro país (38), pues este fármaco produce frecuentes efectos adversos (potencial toxicidad pulmonar) y presenta una incómoda posología (cuatro veces al día durante siete días). Este hecho puede limitar la adherencia al tratamiento y por esta razón, muchos médicos la consideran una opción poco atractiva (136)(198).

Otro antimicrobiano que se prescribió como tratamiento empírico en el Servicio de Urgencias fue la fosfomicina. La fosfomicina-trometamol constituye una opción de primera línea en el tratamiento de la ITU no complicada, debido a su elevada actividad frente a la mayoría de los patógenos urinarios. Además, alcanza elevadas y prolongadas concentraciones en orina, que permiten su administración en dosis única con la consiguiente mejora en el cumplimiento por parte del paciente, y presenta una tendencia mínima o ausente a seleccionar cepas resistentes así como una buena tolerancia (128). Aunque este antibiótico fue prescrito con mayor frecuencia en pacientes con cistitis que en otras infecciones y representa el tratamiento de elección en la mayoría de las guías, en el Servicio de Urgencias del HULAMM se empleó con una baja frecuencia (7%). Debido a ello, de nuevo se considera útil una formación continua de los clínicos del Servicio de Urgencias para promover un mayor uso de fosfomicina en cistitis no complicadas.

2 INADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y FACTORES RELACIONADOS

La **prescripción antibiótica se consideró inadecuada** en el 28% de los casos. Este valor es superior al descrito en el trabajo de Velasco *et al.* (199) donde la inadecuación fue de un 20,5%. En un estudio nacional realizado en 10 hospitales de distintas regiones de España, el porcentaje de inadecuación resultó todavía menor, del 13,6% (200). Existen otros trabajos con valores de inadecuación superiores (201)(175), aunque en ellos la evaluación de la prescripción de antibióticos se realiza mediante la valoración de la adherencia a las guías de tratamiento.

En el presente trabajo se detectó un mayor número de **factores asociados a la inadecuación** que en otros estudios realizados también en el ámbito de urgencias, el motivo podría ser la inclusión de un mayor número de pacientes.

El **sexo masculino y la edad avanzada** son características bien conocidas que se relacionan con la infección por uropatógenos más resistentes (202)(49)(203). Estos factores, junto con el empleo de fluorquinolonas (que se discutirá más adelante), se asociaron con la inadecuación en este trabajo y coinciden con lo descrito por Velasco *et al.* (199). La edad avanzada también se describió como característica relacionada con la inadecuación en el estudio de Ramos *et al.* (188).

No se detectó una relación entre la **procedencia del paciente** y la inadecuación del tratamiento, lo que pudo ser debido a la baja proporción de pacientes institucionalizados incluidos en este estudio (6,5%). El factor principal que motiva la mayoría de las institucionalizaciones es la dependencia funcional, ligada con frecuencia a inmovilidad, incontinencia urinaria o fecal y sondas vesicales. Es por ello que la probabilidad de infección en estos pacientes es mayor y por tanto, más habitual el uso de antibióticos de amplio espectro que actuarían sobre la flora endógena, lo que añadido a una manipulación incorrecta de catéteres, favorecería la aparición y diseminación de cepas resistentes (204).

Es destacable además, que la **alergia a betalactámicos o fluorquinolonas**, los antibióticos más empleados en el tratamiento de ITU, se relacionaron con la inadecuación. La alergia a antibióticos junto con otros factores como la edad del paciente, el tipo de infección, o el consumo de antibióticos previos, deben ser considerados en la elección de la terapia empírica de ITU (18). En pacientes con alergia

a antibióticos se restringe en gran medida el arsenal terapéutico, y según muestran los resultados obtenidos en el presente estudio conlleva a una peor elección del tratamiento.

Factores intrínsecos al paciente relacionados con el riesgo de ITU o con el riesgo de padecer una ITU complicada también se asociaron con el tratamiento inadecuado. Dichos factores fueron la diabetes, insuficiencia renal, demencia, patología urológica previa relacionada con la próstata, con el riñón o con la vejiga, ITU en el mes previo y la presencia de neoplasia. La diabetes, además de ser un factor de riesgo de ITU complicada, se asocia al desarrollo de ITU recurrente y se ha relacionado de forma directa con la ITU por cepas más resistentes (202) (49). Algunos estudios han confirmado que las cepas aisladas de pacientes con ITU complicada son menos virulentas que las que originan ITU no complicada (203); ahora bien, es de sobra conocida la mayor resistencia de los uropatógenos que afectan a dichos pacientes.

Según los resultados obtenidos, también se relacionaron con la inadecuación otros **factores de riesgo de carácter extrínseco**, como la presencia de sonda vesical y la manipulación urológica previa, asociados al riesgo de ITU complicada, y por tanto, al riesgo de infección por cepas más resistentes.

A pesar de estar bien establecida la relación entre el **consumo de antibióticos** previos y la selección de cepas bacterianas resistentes (205)(206), y de que en este trabajo una alta proporción de los pacientes había recibido algún antibiótico en los tres meses previos, esta variable no se asoció con recibir un tratamiento inadecuado.

La elección del tratamiento antibiótico empírico debería estar condicionada entre otros factores por el conocimiento de los perfiles de sensibilidad de los **uropatógenos hallados en infecciones previas en el paciente** (207). En este trabajo llama la atención que los pacientes con registro de uropatógenos previos (siendo en la gran mayoría de los casos el mismo uropatógeno que el de la infección actual), recibieron con mayor frecuencia un tratamiento inadecuado que los que no poseían ese dato, lo que sugiere que la mayoría de los médicos responsables no consideran necesaria esta información o es un dato que les es difícil de obtener. Por otro lado, los uropatógenos previos que se asociaron a una mayor inadecuación fueron *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. y otras enterobacterias distintas a *E. coli* y *Klebsiella* spp, microorganismos ligados a la ITU complicada en pacientes con sonda, que se relaciona

con cepas con mayores tasas de resistencia antibiótica.

De igual modo, los pacientes con **alerta de infección anterior por un microorganismo multirresistente**, recibieron con mayor frecuencia un tratamiento inadecuado, lo que está directamente relacionado con un consumo previo de antibióticos de amplio espectro que conllevaría a la selección de cepas resistentes en la flora endógena.

El **mayor porcentaje de instauración de un tratamiento adecuado** se observó en la **pielonefritis** (88,6%), seguido de la **cistitis** (77,5%) y **prostatitis** (75%). La ITU complicada en pacientes con y sin sonda fue la entidad clínica con menor grado de adecuación (43,3% y 42% respectivamente). Los datos concuerdan con el estudio de Velasco *et al.* (199) donde el tratamiento adecuado fue más frecuente en cistitis, pielonefritis y prostatitis. Este hecho se puede interpretar como que el médico es capaz de elegir el antibiótico correctamente en las entidades más fáciles de reconocer, y en las que la pauta de tratamiento empírico es más clara. Además, el espectro de agentes etiológicos de la cistitis y pielonefritis no complicadas es muy reducido y altamente predecible (*E. coli* se aisló en el 67% de las cistitis y en el 91% de las pielonefritis de nuestro estudio). Sin embargo, en las infecciones urinarias complicadas, aunque *E. coli* sigue siendo el patógeno principal, el abanico de agentes etiológicos es más amplio (186). Como consecuencia de la exposición previa a antibióticos y de los contactos frecuentes con el ambiente hospitalario, en ITU complicada aparecen con mayor frecuencia microorganismos poco habituales en infecciones no complicadas, además de cepas con mayores tasas de resistencias (49).

La frecuencia de tratamiento inadecuado fue mayor en los pacientes que requirieron **hospitalización**. Con el fin de restaurar en la medida de lo posible las funciones renal y miccional que estén alteradas, los casos más graves de infección requieren ingreso hospitalario de forma habitual (208). En el reciente trabajo de Medina *et al* (209) realizado en 457 pacientes que ingresaron con diagnóstico de ITU adquirida en la comunidad, se describieron como factores de riesgo de ingreso hospitalario el sexo masculino, la edad avanzada, presencia de sonda vesical, litiasis y episodios de ITU previos. En el presente estudio requirieron ingreso hospitalario con mayor frecuencia los pacientes mayores de 80 años, con fiebre y con diagnóstico de ITU complicada con o sin sonda vesical. En estos pacientes los antibióticos más

utilizados fueron las cefalosporinas de tercera generación y fluorquinolonas y los patógenos más aislados (después de *E. coli*) fueron *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. Por tanto, en los casos de cierta gravedad es recomendable utilizar antibióticos de mayor espectro.

Se observó una relación entre la **función renal** en el momento de la infección, determinado por el valor de creatinina en sangre, y el tratamiento inadecuado. Esto se corresponde con que los pacientes con valores de creatinina más altos tuvieron con mayor frecuencia ITU complicada. Además, los valores más altos de creatinina se relacionaron con la necesidad de ingreso hospitalario en estos pacientes.

Los **patógenos** que se asociaron con mayor frecuencia a un tratamiento inadecuado fueron, los que por lo general, aparecen de manera más frecuente en ITU complicada y en pacientes portadores de sonda vesical. Estos patógenos fueron *Enterococcus* spp., otras bacterias grampositivas (*C. urealyticum*, *S. agalactiae* y *S. aureus*), enterobacterias distintas a *E. coli* y *Klebsiella* spp. (*C. koseri*, *Enterobacter* spp. y *M. morgani*), *P. aeruginosa*, y *Candida* spp. Por el contrario, las ITU ocasionadas por *E. coli*, recibieron con mayor frecuencia un tratamiento empírico adecuado. Esto se explica por el hecho de que dichas cepas procedían en su mayoría de infecciones no complicadas y eran más sensibles que las cepas procedentes de ITU complicada.

La ITU por **enterobacterias productoras de BLEE** también se relacionó con recibir un tratamiento inadecuado. Este tipo de bacterias son resistentes a penicilinas y cefalosporinas con excepción de las cefamicinas. Además, es frecuente que las cepas productoras de BLEE sean también resistentes a otros antimicrobianos como el cotrimoxazol y las fluorquinolonas (210). Durante los últimos años, se ha observado un incremento de infecciones por enterobacterias BLEE en pacientes procedentes de la comunidad (entre el 3 y 10% de las ITU en nuestro país), hecho que puede pasar inadvertido en el diagnóstico de una ITU ya que estas infecciones se presentan con características clínicas indistinguibles de las causadas por cepas no productoras de BLEE. Sin embargo, se han descrito una serie de factores que ayudan a predecir qué pacientes tienen un mayor riesgo de ITU por microorganismo productor de BLEE. Los factores de riesgo encontrados en este estudio fueron la edad, el consumo previo de cefalosporinas de tercera generación y la diabetes mellitus.

Los principales reservorios de BLEE son diversos y algunos no bien conocidos. En la comunidad existen pruebas de que los alimentos de granja destinados a la alimentación cárnica son un importante reservorio. Asimismo, las personas colonizadas constituyen un importante reservorio en la transmisión persona a persona (31).

Como se mencionó anteriormente, el **empleo de fluorquinolonas** se vió relacionado con una mayor frecuencia de tratamiento inadecuado. El 50% de las prescripciones de fluorquinolonas fueron inadecuadas, representando el grupo de antibióticos con un peor uso. En España, las cifras de resistencia a fluorquinolonas se han disparado debido a un uso masivo en la práctica clínica. La preocupación por la aparición de resistencias a las fluoroquinolonas pone en duda la conveniencia del amplio uso que de ellas se hace para el tratamiento rutinario de las infecciones del tracto urinario (211). En este trabajo, la mayor frecuencia de prescripción inadecuada fue en los casos de ITU complicada e ITU asociada al empleo de sonda urinaria, lo que alerta sobre la necesidad de utilizar las fluorquinolonas con cautela en estas infecciones.

Amoxicilina/ácido clavulánico, sin embargo, fue el antibiótico que con mayor porcentaje se prescribió de forma adecuada y con menor frecuencia de forma inadecuada (15,5%), lo que se correlaciona con la alta actividad observada frente a *E. coli* en nuestro país (37). Amoxicilina/ácido clavulánico se usó con mayor frecuencia en la pielonefritis, la entidad clínica con más frecuencia de adecuación.

Las altas resistencias de uropatógenos a ciprofloxacino en nuestro país han sido descritas en numerosas ocasiones. El objetivo del estudio internacional ECOSENS Project realizado en Europa en 2002 (212), fue determinar los patrones de resistencias antimicrobianas en patógenos aislados de ITU en la comunidad en distintos países. El porcentaje medio de resistencia a ciprofloxacino fue del 2,3%. Sin embargo, al distinguir entre países, en España el porcentaje en *E. coli* se situó en el 14,7%, encontrándose por delante del resto de Europa. Por el contrario, la resistencia global a amoxicilina/ácido clavulánico en dicho trabajo fue del 3,4%. Al observar los porcentajes de resistencias detallados por países, el valor de amoxicilina/ácido clavulánico detectado en España fue algo superior (4,2%).

En otro trabajo realizado por Ochoa *et al.* (37) donde se revisa lo publicado en

distintos estudios sobre la sensibilidad antimicrobiana de distintos uropatógenos, se informa de porcentajes de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino cercanos al 23% (con importantes diferencias entre regiones, desde el 10% al 35%). Como se verá más adelante, en nuestra región el perfil de resistencias a fluorquinolonas en cepas de *E. coli* uropatógenas es alto.

Después de realizar el análisis multivariante, los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado fueron la alergia a antibióticos, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, ITU en el mes previo, la ITU complicada e ITU en paciente sondado. Por el contrario se identificó al sexo femenino como factor protector frente a la inadecuación en el tratamiento, lo que viene apoyado por el hecho de que las mujeres fueron pacientes de menor edad, con menos patologías urológicas, menos neoplasias, menos factores de riesgo extrínsecos, y en general menos infecciones complicadas que los hombres.

En la práctica clínica, los antibióticos betalactámicos (penicilina y derivados como la amoxicilina y las cefalosporinas) son la causa principal de **reacciones alérgicas** a medicamentos, hasta en un 50% de los diagnósticos. Si bien es cierto que la mayoría de los enfermos que han presentado episodios de reacciones alérgicas a la penicilina podrían ser tratados con cefalosporinas, ya que existe solamente un 6% a 9% de casos que muestran reacciones cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas. No obstante, la probabilidad de que un paciente con historia de reacciones alérgicas a la penicilina desarrolle reacciones alérgicas a las cefalosporinas es cuatro veces mayor que la de un enfermo sin historia previa de alergias, por lo que habitualmente no se opta por utilizarlas (195). Es por ello, que la opción terapéutica en pacientes con alergia a antibióticos, sobre todo a betalactámicos y fluorquinolonas (antibióticos más empleados en el tratamiento de ITU), está restringida, lo que según los resultados obtenidos en este trabajo se asocia a una peor elección del tratamiento.

Por otro lado, se sabe que la **diabetes mellitus** duplica el riesgo de ITU, siendo el sexo femenino y la frecuencia de actividad sexual (al igual que en la ITU en pacientes no diabéticos) los principales factores de riesgo (213). El origen de este incremento no está claro, aunque la disfunción vesical que va aumentando a lo largo de la enfermedad y la glucosuria son mecanismos hipotéticos. Pero además la diabetes predispone a la infección complicada (79).

Debido a la asociación encontrada en este estudio entre la diabetes y el tratamiento inadecuado, cabe pensar que en los pacientes diabéticos existe una mayor frecuencia de uropatógenos resistentes. Esto no se evidencia en algunas publicaciones donde no hay diferencias entre la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos aislados en diabéticos y la hallada en pacientes sin diabetes. Un ejemplo es el trabajo realizado en 2004 en Holanda (214) en mujeres con ITU comunitaria con y sin diabetes, donde no se encontraron diferencias en la prevalencia de resistencia de los uropatógenos. Similares resultados se encontraron en Italia (215) en aislados de *E. coli* y *Enterococcus* spp. procedentes de urocultivos de pacientes hospitalizados con y sin diabetes. En otro estudio realizado en Grecia (216), aunque se encontraron altas tasas de resistencia antibiótica en aislados de *E. coli* procedentes de urocultivos, no se hallaron diferencias significativas al comparar pacientes diabéticos con los no diabéticos.

Por el contrario, en el trabajo de Kofterdis *et al.* realizado también en Grecia (217), donde se incluyeron pacientes hospitalizados con diagnóstico de pielonefritis, se detectó que la diabetes fue un factor predictor de fallo en el tratamiento. En otro estudio realizado en Taiwan (218) se detectaron mayores tasas de resistencia antimicrobiana en cepas de *E. coli* de origen urinario procedentes de pacientes diabéticos, que en pacientes no diabéticos. En otros trabajos además, se ha descrito que la diabetes incrementa el riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE (219).

Según los datos hallados en el presente trabajo, las cepas de *E. coli* aisladas de pacientes diabéticos presentaron mayores resistencias antibióticas que las aisladas de pacientes no diabéticos y la diabetes además se asoció con la infección por *E. coli* productor de BLEE.

La hipótesis de que en pacientes diabéticos hay una mayor frecuencia de infecciones por patógenos más resistentes se ve apoyada por la alta prevalencia de diabetes en el mundo (1 de cada 10 personas)(220), que conlleva una alta incidencia de ITU y que se relaciona con un mayor empleo de antibióticos y la consecuente selección de cepas resistentes(221). Estos efectos podrían ser minimizados evitando el tratamiento de la bacteriuria asintomática, excepto en los casos en los que esté indicada, y reservando los antibióticos de amplio espectro para las manifestaciones más graves que pueden ocurrir con mayor frecuencia en este tipo de pacientes.

Con respecto a la **insuficiencia renal crónica (IRC)**, aunque su relación con el riesgo de ITU está bien establecida, no se han encontrado evidencias de que esté asociada a la infección por uropatógenos más resistentes. La prevalencia de IRC aumenta con la edad de los pacientes, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Un alto porcentaje de pacientes hospitalizados en España tiene deterioro de la función renal. El porcentaje de IRC se eleva según se incrementa la edad, alcanzando en mayores de 80 años el 50%. La insuficiencia renal crónica combina varios factores de riesgo para el desarrollo de una infección urinaria, como son la escasa diuresis y la alteración de la capacidad de concentración de la orina. A ellos se asocia la frecuente instrumentación del aparato urinario y las complicaciones de la hemodiálisis. La frecuencia de infecciones viene determinada en parte por la enfermedad causante de la insuficiencia renal (195) (222) . La frecuencia con que en estos pacientes se produce ITU y el empleo habitual de antibióticos que conlleva, puede causar la selección de microorganismos resistentes que explique la asociación entre IRC y el tratamiento inadecuado. Según los resultados de nuestro trabajo la IRC se relacionó con la infección por cepas de *E. coli* con mayores resistencias a amoxicilina/ácido clavulánico, cefuroxima de axetilo, fluorquinolonas, cotrimoxazol y nitrofurantoína.

Otro factor de riesgo relacionado con la inadecuación encontrado en este estudio fue la presencia de **sonda o catéter vesical**. La presencia de un catéter urinario hace que los mecanismos de defensa anatómicos y fisiológicos se vean comprometidos y que el paciente sea más susceptible a la ITU. Independientemente de la procedencia del paciente, la presencia de un catéter urinario parece ser un factor importante para la selección de bacterias con mayor resistencia antimicrobiana.

Como muestra Potic *et al.* en su estudio (223), las especies bacterianas aisladas de ITU en pacientes con catéter urinario de origen comunitario fueron similares a las aisladas de pacientes con ITU nosocomial sin catéter, y sus perfiles de resistencia son muy parecidos, siendo cepas más resistentes que las aisladas de pacientes con ITU comunitaria sin catéter.

La selección de cepas resistentes es la consecuencia del uso repetido de tratamiento antibiótico en estos pacientes. La colonización bacteriana del catéter es universal a partir de los 30 días de implantación y la bacteriuria puede ser del 100%, lo

que en ocasiones origina un empleo innecesario y abusivo de antibióticos, pues no está indicado su tratamiento en ausencia de síntomas.

Sobre la superficie del catéter se origina una capa biológica o biopelícula formada por bacterias, proteína de Tamm-Horsfall y otras sustancias que favorecen la obstrucción del catéter, además de proteger a los microorganismos de la acción de antimicrobianos, de leucocitos e inmunoglobulinas (97). Las infecciones polimicrobianas además son frecuentes en portadores de sonda; un 13,3% en este trabajo fueron de este tipo.

Por todo ello, la elección del tratamiento empírico de ITU en pacientes portadores de sonda es difícil y debe estar basada en los perfiles de sensibilidad de uropatógenos en infecciones previas en caso de haberlos.

Las cepas de *E. coli* aisladas en este estudio de pacientes portadores de sonda urinaria solo mostraron mayores resistencias a cefuroxima de axetilo y ciprofloxacino, por lo que la inadecuación observada en este tipo de pacientes es explicada por una mayor frecuencia de otros uropatógenos como *P. aeruginosa* o *E. faecalis* que por cepas de *E. coli* más resistentes.

Por último, también se asoció **la ITU complicada** con recibir un tratamiento inadecuado. En el trabajo realizado por Ena *et al.* (224) se describe la ITU complicada como factor asociado a la infección por cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino, aunque además encontraron otros factores como la edad superior a 65 años y el tratamiento previo con fluorquinolonas. Por otro lado, Brown *et al.* (225) hallaron que la diabetes mellitus estaba asociada a la infección por cepas resistentes al cotrimoxazol, además del consumo reciente de este antibiótico, la hospitalización reciente, y el haber tenido tres o más episodios de ITU en el año anterior. En el trabajo de Medina *et al.* (209) donde estudian las características de la ITU adquirida en la comunidad que requiere hospitalización, encontraron como factores de riesgo asociados a microorganismos resistentes episodios de ITU previos, además de varones de mayor edad, portadores de catéter urinario y litiasis urinaria.

3 SEGUIMIENTO DE LA GUÍA ANTIMICROBIANA REGIONAL

Con el fin de determinar si la inadecuación del tratamiento en el Servicio de Urgencias fue debida a una falta de seguimiento de la guía de tratamiento antibiótico empírico regional existente desde 2010, se valoró en cada tipo de ITU como fue la adherencia de los médicos responsables a dicha guía.

Los diagnósticos con mayor porcentaje de prescripciones de **antibióticos de primera elección** según las recomendaciones de la guía regional fueron la pielonefritis (41,8%), seguida de la ITU en paciente sondado (36,7%), cistitis (25,9%), ITU complicada (23,1%) e ITU en mujer embarazada (10%). Esto puede reflejar las entidades clínicas que tienen una recomendación de tratamiento con un mayor consenso con otras guías o protocolos.

En cuanto al uso de **tratamiento alternativo**, los grupos diagnósticos donde se utilizaron con mayor porcentaje en orden decreciente fueron: ITU en mujeres embarazadas (80%), cistitis (70,9%), ITU en paciente sondado (10%) y pielonefritis (9,3%).

Al observar la adherencia a la guía regional (según el empleo indistintamente de tratamiento de elección o alternativo), los grupos diagnósticos donde se realizó un menor seguimiento de la guía fueron la ITU complicada (23,1%), seguida de la ITU en pacientes con sonda (46,7%), pielonefritis (51,2%), ITU en mujer embarazada (90%) y cistitis (96,8%).

En el grupo de **cistitis** se observó cierta homogenización en la elección del antimicrobiano concentrándose claramente en cefalosporinas de tercera generación (41%), amoxicilina-clavulánico (24%) y fluorquinolonas (17%), a pesar de existir también otros antibióticos recomendados en la guía y que se utilizaron con poca frecuencia.

La cistitis es una de las entidades donde mayor adecuación del tratamiento encontramos y donde se produce un mayor seguimiento de la guía regional, aunque esto se produce por una mayor prescripción de antibióticos de segunda elección o alternativos (70,9%) que de primera elección (25,9%).

La mayoría de los estudios publicados sobre prescripción de antibióticos en el

contexto de ITU pertenecen al grupo de infecciones urinarias bajas no complicadas y muchos de ellos son realizados en el contexto de atención primaria y urgencias.

En el trabajo de Gobernado *et al.* (46) sobre la sensibilidad a los antimicrobianos de *E. coli* en nuestro país, se describe que en el tratamiento de ITU en la comunidad, existe un mayor empleo de quinolonas (43,3%), seguido de fosfomicina (22,1%), amoxicilina-clavulánico (9,3%), cotrimoxazol (3,6%), cefuroxima de axetilo (2,9%) y nitrofurantoína (1,1%).

En el presente trabajo por el contrario, llama la atención que en más de un 40% de los casos se prescriben cefalosporinas de tercera generación. Además, destaca el escaso uso de la fosfomicina, antibiótico recomendado como tratamiento empírico de elección. Una dosis de 3 gramos de este antibiótico consigue niveles urinarios por encima de la CMI durante 48-72 horas para la mayoría de las bacterias implicadas. Además suele ser bien tolerado, obtiene tasas de erradicación aceptables (sólo ligeramente inferiores a las del cotrimoxazol y las fluorquinolonas en muestras sensibles a ellos) y bajas tasas de resistencia (inferiores al 5%).

Como se mencionó anteriormente, debido al amplio espectro de las cefalosporinas de tercera generación y a su asociación con el desarrollo de resistencias en los microorganismos, los expertos recomiendan reservarlos para infecciones de carácter más grave. Sin embargo, las prescripciones terapéuticas observadas en este trabajo parecen estar influidas por el temor del médico a no administrar el mejor tratamiento disponible, de amplio espectro y fácil cumplimiento, sin evaluar las consecuencias a corto o largo plazo que se derivan de su actuación.

En cuanto a la **cistitis en la mujer embarazada**, destaca el bajo empleo de la fosfomicina (10%), tratamiento de elección, frente al de amoxicilina-clavulánico (80%), tratamiento alternativo. El uso de betalactámicos, fosfomicina y nitrofurantoína cumple con los criterios de seguridad y eficacia en la mayoría de los casos y son los antibióticos recomendados para este tipo de infección. El tratamiento de la ITU durante el embarazo debe iniciarse inmediatamente de forma empírica, antes de disponer del resultado del urocultivo y antibiograma, para así evitar la extensión de la infección. En el momento de elegir el tratamiento se debe valorar la prevalencia de los

gérmenes más frecuentes, la gravedad del cuadro clínico, los riesgos del fármaco para el feto y la tasa de resistencias al antibiótico en el área y centro hospitalario (43). La mayoría de los fármacos usados en el tratamiento de las ITU alcanzan eficazmente las vías urinarias debido a su eliminación a través del riñón sin una metabolización previa importante, siendo otro factor favorecedor de su efecto el incremento del aclaramiento renal que ocurre durante la gestación.

Las **pielonefritis agudas en embarazadas** requieren tratamiento hospitalario por vía intravenosa para alcanzar unos niveles tisulares adecuados de antibiótico. En este trabajo se empleó gentamicina junto a amoxicilina clavulánico en un caso de sospecha de pielonefritis, y aunque este antibiótico no está recomendado en la guía regional, sí que se aconseja su uso en los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (43).

En cualquier caso, aunque la ITU en embarazada solo representó el 2,4% del total de ITU atendidas en urgencias, cabe señalar que todos los casos recibieron un tratamiento adecuado de acuerdo a la sensibilidad del uropatógeno.

En lo referente a la **pielonefritis**, según las recomendaciones de las guías clínicas, el tratamiento empírico debe cumplir las siguientes condiciones: ser activo frente a más del 95% de las cepas de *E. coli*, alcanzar concentraciones elevadas y mantenidas en la vía urinaria y en suero dada la posibilidad de bacteriemia y respetar la flora fecal y vaginal (18).

En la pielonefritis no complicada al igual que en la cistitis, los antibióticos más empleados fueron las cefalosporinas de tercera generación (44%), amoxicilina/ácido clavulánico (40%) y fluorquinolonas (9%). En este caso, de nuevo se empleó con más frecuencia el tratamiento de elección (41,8%) que el alternativo (9,3%). La alta proporción de falta de adherencia a la guía regional observada en la pielonefritis, se explica por el uso extendido de cefalosporinas de tercera generación, antibiótico no recomendado en dicho documento pero sí aconsejado en otras guías. Como veremos más adelante, las resistencias antibióticas en uropatógenos locales no impiden la recomendación de cefalosporinas de tercera generación en casos de pielonefritis. Esto se ve apoyado por la alta frecuencia de adecuación del tratamiento en pielonefritis.

Un 25,6% de las pielonefritis requirieron ingreso hospitalario, lo que indica que una cuarta parte de los cuadros del estudio presentaron criterios de gravedad, pues, como viene siendo demostrado, la terapia oral en pacientes que puedan seguir el tratamiento ambulatoriamente es comparable a la terapia parenteral convencional en pacientes hospitalizados, con el subsiguiente ahorro económico, disminución de efectos adversos y comodidad que supone (226).

Las **ITU en el paciente sondado y las ITU complicadas** fueron las infecciones donde se produjo una menor adherencia a la guía regional (46,7% y 23,1% respectivamente) y, al mismo tiempo, una mayor frecuencia de inadecuación (56,7% y 58% respectivamente).

De nuevo las cefalosporina de tercera generación se emplearon con mayor frecuencia en el tratamiento empírico que el resto de antibióticos. Estos fármacos no se encuentran entre los recomendados por la guía de antibioticoterapia regional, de ahí la baja adherencia observada.

En el tratamiento tanto de ITU en pacientes con sonda como de ITU complicada también se emplearon con mayor frecuencia fluorquinolonas y amoxicilina/ácido clavulánico que otros antibióticos. Ambos fármacos son recomendados por la guía regional en el tratamiento empírico de ITU en paciente con sonda, pero en ITU complicada sólo se recomiendan las fluorquinolonas.

En el tratamiento de ITU complicada, hay que señalar que en la guía regional solo se aconseja administrar ciprofloxacino o levofloxacino como antibióticos de primera elección, y no existe ninguna recomendación de tratamiento alternativo. Esto hace que el porcentaje de no seguimiento de la guía en este grupo de ITU sea muy alto.

En pacientes con ITU complicada, a la dificultad que suponen la identificación de factores de riesgo y el rápido control de la función renal y miccional que estén alteradas, se le suma la elección y administración de un antibiótico adecuado.

Las recomendaciones de tratamiento empírico en este grupo de pacientes son más difíciles de realizar, debido a que el espectro etiológico es más amplio que en

infecciones no complicadas y a que los uropatógenos son más resistentes, si bien, no hay duda de que se deben emplear antibióticos con amplio espectro antibacteriano.

Aunque en las infecciones asociadas a sonda vesical *E. coli* sigue siendo el patógeno más prevalente, aparecen con mayor frecuencia otros microorganismos y cepas con más mecanismos de la resistencia a los tratamientos de elección (169).

En este estudio, las cepas de *E. coli* no mostraron una mayor resistencia antimicrobiana comparadas con las aisladas en pacientes con otro tipo de ITU. Además, solo el 35% de las ITU en pacientes sondados estuvo provocado por *E. coli*, proporción similar a la descrita en otras publicaciones (223)(169). Aunque éste siga siendo el patógeno más habitual, su menor frecuencia en este tipo de infecciones es un hecho a tener en cuenta en la prescripción del tratamiento, pues las recomendaciones de la guía están basadas en el patrón de sensibilidad de *E. coli*.

Según lo observado en este trabajo, en ITU de pacientes con sonda vesical, además de *E. coli*, habría que considerar a *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. como posibles uropatógenos. Es por ello, que en los casos más graves que requirieron ingreso hospitalario (54%), en lugar de cefalosporinas de tercera generación, se deberían haber prescrito antibióticos con una mayor cobertura como imipenem o piperacilina/tazobactam.

En la elección del tratamiento empírico se deben tener en cuenta los antibióticos administrados recientemente. Se ha demostrado que la utilización de un determinado antibiótico en los 1-2 meses previos aumenta significativamente la posibilidad de una ITU por un microorganismo resistente al mismo. Por último, debe considerarse el antecedente de colonización-infección previa por microorganismos resistentes del propio paciente; así, la colonización previa por SARM o BLEE deberá incluirse entre las posibilidades etiológicas. En este estudio dos pacientes tuvieron antecedentes de BLEE y otros dos de PARM pero ninguno de ellos tuvo ITU por estos microorganismos.

En lo que respecta al seguimiento de la guía regional, se puede terminar resumiendo que los resultados de este trabajo muestran una alta proporción en el uso de antibióticos de segunda elección en casi todos los tipos de ITU. Esto se debe

fundamentalmente al uso de cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina/ ácido clavulánico en cistitis no complicada y mujeres gestantes y al uso de cefalosporinas de tercera generación en pielonefritis no complicada y en paciente sondado.

En los grupos donde se produjo un mayor seguimiento de la guía, considerando tratamiento de elección o alternativo indistintamente, se produce una mayor adecuación del tratamiento, aunque dicha asociación no fue estadísticamente significativa lo que sugiere la necesidad de una actualización de la guía.

4 RESISTENCIAS LOCALES

Como recomienda la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se deben llevar a cabo estudios periódicos de vigilancia para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos (227). El tratamiento empírico de elección se debe adaptar a dicha información, y las guías antimicrobianas deben actualizarse periódicamente en base a estos perfiles de sensibilidad.

En este trabajo se observó que los aislados de *E. coli* procedentes de urocultivos procesados en los últimos años en el laboratorio mostraron un porcentaje de resistencia por encima del 20% a ampicilina, fluorquinolonas y cotrimoxazol. *Klebsiella* spp. sólo mostró resistencia por encima de este porcentaje al ácido nalidíxico, a fosfomicina y a la nitrofurantoína.

El incremento del consumo de antibióticos (228) es una de las principales causas reconocidas del aumento de las resistencias bacterianas a los mismos. En este sentido, España fue el quinto país en ventas de quinolonas de la Unión Europea en el año 2002. No en vano las cifras de resistencia a quinolonas en nuestro país superan a las de otros países europeos (212). El elevado uso de antibióticos en nuestro país nos sitúa entre los países europeos con un mayor gasto de estos fármacos haciendo que la prescripción y el consumo de antibióticos sea un tema de máximo interés.

Algunos estudios recientes como el ARESC (138) realizado en 2009 en 9 hospitales españoles, que incluyó a 803 mujeres de edades entre 18 y 65 años con cistitis no complicada, nos aporta datos actuales al respecto. La sensibilidad de *E coli* fue elevada a fosfomicina (97,2%), nitrofurantoína (94,1%), y algo menor a ciprofloxacino (88,1%). Este trabajo muestra que *E coli*, presenta unos porcentajes

elevados de resistencia a ampicilina (65%) y cotrimoxazol (34%), manteniendo bajas resistencias a amoxicilina/ácido clavulánico (3,6%) y cefuroxima (1,7%). Estos porcentajes de resistencia hacen que ni ampicilina ni cotrimoxazol sean recomendados para uso empírico en nuestro país.

Muchos países prescriben cotrimoxazol como tratamiento de primera línea en las ITU. En EEUU, la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (229) lo recomienda salvo en zonas geográficas con porcentajes de resistencia superiores al 10-20%. Sin embargo, se puede observar una tendencia creciente de la resistencia a cotrimoxazol en la mayoría de los países. En EEUU se estima que la resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol aumentó de porcentajes del 0 al 5 % en 1990 a cifras del 16% en 2001, existiendo también diferencias importantes entre distintas zonas del país (en el nordeste los porcentajes de resistencia son en torno al 10% mientras que en el oeste rondan el 22%) (39). En España hace años que la resistencia a cotrimoxazol superó el 20%, por lo que ni siquiera se considera este fármaco adecuado para el tratamiento empírico de los procesos más benignos, como la cistitis en mujeres sanas no gestantes, ni tampoco en las prostatitis, a pesar de la buena penetrancia que presenta este fármaco en tejido prostático, respecto otros grupos de antimicrobianos.

Al estudiar en el presente trabajo como afecta la edad del paciente a la resistencia antimicrobiana, se observó que en *E. coli* se produce un incremento de la resistencia a medida que aumenta la edad del paciente. Además, destacó que en pacientes menores de 41 años la resistencia a ciprofloxacino fue menor del 20%, lo que convierte a este antibiótico en una opción de tratamiento empírico de ITU en este grupo de población.

Al observar las resistencias en *E. coli* en función del sexo del paciente, se detectaron mayores resistencias antimicrobianas en hombres que en mujeres en los distintos grupos de edad para todos los antibióticos excepto para imipenem, gentamicina, fosfomicina y cotrimoxazol, descartando el empleo de forma empírica de ciprofloxacino en varones de cualquier edad.

En el estudio de Sánchez Merino *et al.* publicado en 2004 (230) encontraron porcentajes de resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas del 22 al 37%. Estos datos comparados con otro estudio realizado en Inglaterra y Gales por Livermore *et al.* (231) durante el año 2002 avalan que en España los datos de resistencia antibiótica son

alarmantes, ya que aunque en este se observaba también un aumento de los porcentajes de resistencia (durante 10 años) de *E. coli* a fluoroquinolonas (incrementándose de 0.8% al 3.7%), éstas cifras eran mucho menores a las obtenidas en nuestro país. Este último estudio, al igual que muestran los resultados del presente trabajo, refiere que la resistencia observada era mayor en los hombres y en determinados grupos de edad.

En cuanto a como influye la procedencia de los pacientes en las resistencias bacterianas, en base a los resultados obtenidos se puede observar que las cepas de *E. coli* aisladas de pacientes institucionalizados fueron más resistentes a todos los antibióticos testados que las procedentes de pacientes de la comunidad.

En las residencias de ancianos la ITU es la infección más frecuente y representa aproximadamente el 30% de las infecciones, cifra que ha variado poco en los últimos 10 años (204). La ITU es por tanto la mayor causa de uso de antimicrobianos en estos centros. El extenso uso que se hace de antibióticos de amplio espectro en pacientes institucionalizados, unido a la transmisión cruzada de microorganismos como causa de manipulaciones incorrectas de catéteres urinarios (higiene de manos especialmente), hacen que en estos centros sean habituales las resistencias microbianas.

Finalmente se puede concluir que los patrones de resistencia antimicrobiana de patógenos asociados con ITU es un fenómeno dinámico influido por la exposición a antibióticos y antecedentes de hospitalización, pero que además difiere en los distintos grupos de población.

La elección de tratamiento empírico de la ITU debe adaptarse a cada situación y basarse en el conocimiento de la epidemiología de la infección urinaria y especialmente el perfil de resistencias antimicrobianas de los patógenos de cada región. En base a lo observado en este trabajo, las indicaciones terapéuticas deberían especificarse en función del sexo y la edad del paciente, dada la variabilidad de las tasas de resistencia existentes en los distintos grupos de población. Otros datos, como la presencia de diabetes, también deberían ser considerados.

Asimismo, es importante tener en cuenta en la elección del antibiótico empírico, sobretodo en la ITU complicada y en el paciente sondado, el historial microbiológico del paciente.

VII CONCLUSIONES

1. Los pacientes adultos atendidos en el Servicio de Urgencias del HULAMM con diagnóstico de ITU fueron en su mayoría mujeres con una distribución homogénea en todos los grupos de edad. En hombres, el principal grupo de edad afectado de ITU fue el de más de 80 años. En mujeres el diagnóstico de cistitis fue más común que en hombres, mientras que la ITU complicada e ITU asociada al uso de sonda urinaria se dieron con mayor frecuencia en hombres. El 64,2% de los pacientes atendidos presentaba algún factor de riesgo de ITU complicada, aunque dichos factores fueron más habituales en hombres que en mujeres.
2. La frecuencia de tratamiento empírico inadecuado en el Servicio de Urgencias del HULAMM fue del 28%. El tratamiento inadecuado se asoció con sexo masculino, alergia antibiótica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, episodio de ITU en el mes previo, presencia de sonda urinaria y diagnóstico de ITU complicada.
3. Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia en el Servicio de Urgencias fueron las cefalosporinas de tercera generación, representando el 41,3% de los tratamientos de la cistitis aguda no complicada, a pesar de la existencia de otras alternativas terapéuticas para este tipo de infección. Las fluorquinolonas, uno de los tratamientos más utilizados en cistitis, fueron los antibióticos que se prescribieron con mayor frecuencia de forma inadecuada (39,6%). La adherencia a la guía de antibioticoterapia regional por los médicos del Servicio de Urgencias es baja; uno de cada tres tratamientos prescritos no estaba recomendado en la guía, y con un predominio de uso de tratamiento alternativo en todos los tipos de ITU. El mayor seguimiento de la guía no se asoció con un tratamiento empírico adecuado.
4. *E. coli* fue el uropatógeno más habitual. Las cepas locales de este microorganismo mostraron tasas de resistencia antimicrobiana mayores del 20% a ampicilina, ciprofloxacino (excepto en mujeres de entre 18 y 40 años) y cotrimoxazol. Los pacientes con mayor riesgo de infección por cepas de *E. coli* resistentes fueron los de sexo masculino, mayor edad y procedentes de

residencia de ancianos. Los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias que previamente habían recibido tratamiento con cefalosporinas de tercera generación o que eran diabéticos presentaron un mayor riesgo de ITU por *E. coli* productor de BLEE.

5. Se considera necesaria una revisión y actualización de la guía antimicrobiana regional de acuerdo con las resistencias antimicrobianas observadas. Las resistencias antibióticas detectadas en cepas locales de *E. coli* procedentes de urocultivos, impiden la recomendación de fluorquinolonas como tratamiento empírico de ITU, aunque su empleo se podría considerar en mujeres jóvenes con alergia a betalactámicos ya que su resistencia en este grupo de población no supera el 15%. En la elección del tratamiento empírico de ITU, el médico prescriptor debe considerar tanto la información microbiológica disponible sobre episodios previos en el paciente (necesidad de una herramienta informática a la que se pudiera acceder de manera sencilla y rápida al historial de resistencias antimicrobianas) como las recomendaciones realizadas en la guía antimicrobiana basadas en la entidad clínica y en características del paciente (sexo y grupo de edad).

VIII RESUMEN

Objetivo: El objetivo principal de este estudio fue evaluar la prescripción del tratamiento empírico de la infección del tracto urinario (ITU) en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM).

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero y el 31 de agosto de 2013 en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de edad atendidos en el Servicio de Urgencias con diagnóstico de ITU y con urocultivo positivo. Cuando el microorganismo aislado en dicho urocultivo resultó sensible al antibiótico prescrito de forma empírica para tratar la infección, se consideró que el tratamiento fue adecuado. Se elaboró una base de datos de los pacientes con las características epidemiológicas, clínicas y los resultados de laboratorio, consultando los informes de alta del Servicio de Urgencias y el Sistema Informático del Laboratorio (SIL). Con la información recopilada se trató de detectar si existía alguna relación entre dichas características y el tratamiento inadecuado. Al mismo tiempo se determinó si los médicos prescriptores siguieron las recomendaciones de tratamiento de la guía terapéutica antimicrobiana regional tres años después de su publicación, y si las recomendaciones de dicha guía se adecúan a los perfiles de resistencia antimicrobiana de los uropatógenos locales. Por último, se estudió si el perfil de resistencia antimicrobiana en estos uropatógenos depende de factores asociados al huésped.

Resultados: En el periodo de estudio, un total de 416 casos cumplieron con los criterios establecidos. La edad media de los pacientes fue de 63,2 años (SD= 22,5 años), y el 62,7% fueron mujeres (261/416). La mayoría de los pacientes atendidos presentaba algún factor de riesgo de ITU (64,2%). La cistitis aguda no complicada afectó con mayor frecuencia a mujeres que a hombres mientras que la ITU complicada y la asociada al uso de sonda urinaria afectó más a los hombres. *E. coli* se aisló en el 66,2% de los casos, aunque su frecuencia disminuyó a medida que aumentó la edad del paciente y fue más frecuente en mujeres que en hombres (72,8% versus 61,9%). Por el contrario, la ITU por *P. aeruginosa* y *E. faecalis* resultó más frecuente en hombres que en mujeres (8,4% y 7,7% versus 1,5% y 3,1% respectivamente). Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia fueron las cefalosporinas de tercera

generación (39,2%), seguido de amoxicilina/ácido clavulánico (22,5%) y de fluorquinolonas (19,6%). El tratamiento empírico fue inadecuado en el 28% de los casos, siendo las fluorquinolonas el grupo antibiótico con mayor porcentaje de inadecuación (50%). La pielonefritis fue el tipo de ITU que recibió un tratamiento más adecuado (88,6%), mientras que la ITU complicada y la ITU asociada a sonda urinaria fueron las que recibieron un peor tratamiento (42% y 43,3% de adecuación respectivamente). Los pacientes con aislamientos previos en urocultivos de *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. y enterobacterias distintas a *E. coli* y *Klebsiella* spp. recibieron con mayor frecuencia un tratamiento inadecuado. Los factores asociados a un tratamiento inadecuado fueron el sexo masculino, la alergia antibiótica, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, episodio de ITU en el mes previo, presencia de sonda urinaria y la ITU complicada. En cuanto a la adherencia a la guía terapéutica antimicrobiana regional por los médicos del Servicio de Urgencias, un 33% de los tratamientos pautados no estaban recomendados por la guía, aunque el seguimiento de la guía tampoco estaba asociado a un tratamiento adecuado. El sexo masculino, la edad avanzada y la procedencia de residencia de ancianos fueron factores relacionados con mayores resistencias antimicrobianas en las cepas uropatógenas de *E. coli*.

Conclusiones: El porcentaje de tratamiento empírico inadecuado en el Servicio de Urgencias del HULAMM es alto. Las resistencias antibióticas observadas en cepas locales de *E. coli* procedentes de urocultivos impiden la recomendación de forma generalizada de fluorquinolonas en el tratamiento empírico de ITU. Se considera necesaria una revisión y actualización de la guía terapéutica antimicrobiana regional de acuerdo a las resistencias antimicrobianas observadas. El médico prescriptor debe considerar en la elección del tratamiento empírico de ITU las recomendaciones de una guía actualizada, las características del paciente y la información microbiológica disponible.

IX SUMMARY

Purpose: The main purpose of this study was to assess the prescription of empiric therapy for urinary tract infections (UTIs) by Los Arcos del Mar Menor Medical College Hospital's (HULAMM) A&E Department.

Methodology: A prospective study was carried out for the period from February 1st to August 31st, 2013, including every adult patient attended at the A&E Department diagnosed with UTI and with a positive urine culture. When the microorganism isolated in such urine culture showed sensitivity to the antibiotic that was empirically prescribed to treat the infection, the therapy was deemed appropriate. A patient database containing epidemiological and clinical features and laboratory results was created by consulting the A&E Department's discharge abstracts and the laboratory information system (LIS). Using the collected information, an attempt was made to establish a relationship between such features and an inappropriate therapy. At the same time, it was determined whether the prescribing physicians followed the recommended therapy in the regional antimicrobial treatment guidelines three years after their publication, and whether such recommendations are appropriate for the antimicrobial resistance profiles of local uropathogens. Last, it was examined whether the antimicrobial resistance profile in these uropathogens depends on host-related factors.

Results: During the study period, a total of 416 cases matched the established criteria. The average age of patients was 63.2 years (SD=22.5 years) and 62.7% of them were female (261/416). The majority of attended patients presented any risk factor for UTI (64.2%). Acute uncomplicated cystitis affected women more frequently than men, while complicated and urinary catheter-associated UTI affected men the most. *E. coli* was isolated in 66.2% of cases, although its frequency decreased with patient age and was more common amongst women than amongst men (72.8% vs. 61.9%). On the contrary, UTI due to *P. aeruginosa* and *E. faecalis* was more common in men than in women (8.4% and 7.7% vs. 1.5% and 3.1% respectively). The most commonly prescribed antibiotics were third-generation cephalosporins (39.2%), followed by amoxicillin/clavulanic acid (22.5%) and fluoroquinolones (19.6%). The empiric therapy was inappropriate in 28% of cases, fluoroquinolones being the antibiotic group with the greatest rate of inappropriateness (50%). Pyelonephritis was the UTI with the most appropriate therapy (88.6%), whilst complicated UTI and catheter-related UTI

received the poorest therapy (42% and 43.3% adequacy respectively). Patients with *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. and enterobacteria other than *E. coli* and *Klebsiella* spp. isolated in previous urine cultures received an inappropriate therapy more frequently. Factors associated to an inappropriate therapy were male gender, allergy to antibiotics, diabetes mellitus, chronic kidney failure, any UTI event during the previous month, presence of urinary catheter, and complicated UTI. Regarding the adherence to the regional antimicrobial treatment guidelines by the A&E Department's physicians, 33% of prescribed treatments were not recommended by such guidelines, although their being observed was not associated to an appropriate treatment either. Male gender, old age and residing in nursing home were factors associated to greater antimicrobial resistance in uropathogenic strains of *E. coli*.

Conclusions: The percentage of inappropriate empiric therapy in HULAMM's A&E Department is high. The antibiotic resistances observed in local strains of *E. coli* from urine cultures discourage a widespread recommendation of fluoroquinolones for UTI empiric therapy. The regional antimicrobial treatment guidelines should be revised and updated according to the antimicrobial resistances observed. Prescribing physicians should consider the recommendations from the updated guidelines, patient features and any microbiological information available when choosing an empiric therapy for UTI.

X BIBLIOGRAFÍA

1. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat* 13. 1999 Nov;(143):i – iv, 1–39.
2. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970 Jul 13;213(2):264–7.
3. Apisanthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, *et al*. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):768–75.
4. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 28;163(8):972–8.
5. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):735–43.
6. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007 Sep;3(9):541–8.
7. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis*. 2002 Apr;8(4):347–54.
8. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, *et al*. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1–12.
9. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Nov;28(9):577–9.
10. European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the developmen of new antibacterial agents. 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publicatio ns/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
11. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997 Mar;24(3):471–85.
12. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Apr;23(4):197–201.
13. Sobel JD., Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
14. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis*. 1994 Jan;18(1):1–10; quiz 11–2.
15. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Sep;46 Suppl 1:1–7; discussion 63–5.
16. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med*. 1960 Feb;105:194–8.
17. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, *et al*. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol*. 2001 Nov;40(5):576–88.
18. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. 2010.
19. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000490.
20. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, *et al*. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):643–54.

21. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am.* 1997 Sep;11(3):593–608.
22. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1997 Sep;11(3):647–62.
23. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):678–82.
24. Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995 Mar;76(3):272–80.
25. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002 Nov 14;347(20):1576–83.
26. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Aug;28 Suppl 1:S42–8.
27. Guía de Práctica Clínica de la Cistitis no Complicada en la Mujer. Asociación Española de Urología. Disponible en: <http://www.aeu.es/>.
28. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009 Feb;58(2):91–102.
29. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Jun;17(2):227–41.
30. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):259–66.
31. Alós JA. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria en adultos. Sensibilidad antimicrobiana de los principales uropatógenos y significado clínico de la resistencia. En: *Infección del tracto urinario.* Pigrau C. Salvat; 2013.
32. Meritxell Lluís *et al.* Evolución de las pacientes con pielonefritis aguda no complicada tras su atención inicial y alta directa desde un servicio de urgencias hospitalario. *Emerg* 2009; 21 325-332.
33. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000 Oct;182(4):1177–82.
34. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, *et al.* Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000 Jan;30(1):152–6.
35. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis.* 2000 Feb;181(2):595–601.
36. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, *et al.* Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis.* 1997 Jul;25(1):63–8.
37. Ochoa Sangrador C, Eiros Bouza JM, Mendez CP, Inglada Galiana L, Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. The etiology of urinary tract infections and the antimicrobial susceptibility of urinary pathogens. *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter.* 2005 Jun;18(2):124–35.
38. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinario. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin.* 2008 Apr 12;130(13):481–6.
39. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis.* 2001 Jul 1;33(1):89–94.
40. Gómariz M. *et al.* Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 1998; 22(6): 133-141.
41. Orden-Martínez B., Martínez-Ruiz and Millán-Pérez R. ¿Qué estamos aprendiendo de *Staphylococcus saprophyticus*? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Oct; 26(8):495-9.

42. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you-*Staphylococcus saprophyticus*? Clin Infect Dis. 2005 Mar 15;40(6):896–8.
43. Obstetricia SEG. Protocolo SEGO. Infección urinaria y gestación (actualizado febrero 2013). Prog Obstet Ginecol. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2013.09.001>.
44. Hernáiz C, Antón N, Alós JI, Orden B, Orellana MA, Colomina J, et al. Clinical significance of *Streptococcus agalactiae* isolation from urine samples of outpatients from health care centers. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004 Feb;22(2):89–91.
45. Hernáiz C, Antón N, Alós JI, Orden B, Orellana MA, Colomina J, et al. Clinical significance of *Streptococcus agalactiae* isolation from urine samples of outpatients from health care centers. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004 Feb;22(2):89–91.
46. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter. 2007 Mar;20(1):68–76.
47. Dalet F, Río G del. Infecciones urinarias. Ed. Médica Panamericana; 1997. 502 p.
48. Shigemura K, Arakawa S, Tanaka K, Fujisawa M. Clinical investigation of isolated bacteria from urinary tracts of hospitalized patients and their susceptibilities to antibiotics. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. 2009 Feb;15(1):18–22.
49. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:14S – 19S.
50. Andreu A, Navarro M, Fernández F. *Gardnerella vaginalis* as urinary pathogen. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994 Sep;12(7):346–9.
51. Budía A., Jimenez Cruz, J.F. Infección urinaria en el paciente sondado. In: Infección urinaria. Madrid: Aula Médica; 1999. p. 219–27.
52. Johnson JR, Moseley SL, Roberts PL, Stamm WE. Aerobactin and other virulence factor genes among strains of *Escherichia coli* causing urosepsis: association with patient characteristics. Infect Immun. 1988 Feb;56(2):405–12.
53. Linder H, Engberg I, Baltzer IM, Jann K, Svanborg-Edén C. Induction of inflammation by *Escherichia coli* on the mucosal level: requirement for adherence and endotoxin. Infect Immun. 1988 May;56(5):1309–13.
54. Guyer DM, Gunther NW 4th, Mobley HL. Secreted proteins and other features specific to uropathogenic *Escherichia coli*. J Infect Dis. 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S32–5.
55. Dobrindt U. Virulence factors of uropathogens. Urol Ausg A. 2010 May;49(5):598–605.
56. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev. 1991 Jan;4(1):80–128.
57. Petri WA., Mann BJ. and Huston CD. Microbial adherence. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Vol.1. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
58. Martínez JA., Cobos-Trigueros N. y Mensa J. Infección urinaria asociada a catéteres urinarios. En: Infección del tracto urinario. Pigrau C. Salvat; 2013.
59. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science. 2003 Jul 4;301(5629):105–7.
60. Trautner BW, Hull RA, Darouiche RO. Prevention of catheter-associated urinary tract infection. Curr Opin Infect Dis. 2005 Feb;18(1):37–41.
61. Pigrau C. Nosocomial urinary tract infections. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 Nov;31(9):614–24.
62. Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. World J Surg. 2000 Oct;24(10):1193–6.
63. Ghigo JM. Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development. Nature. 2001 Jul 26;412(6845):442–5.
64. Reisner A, Höller BM, Molin S, Zechner EL. Synergistic effects in mixed *Escherichia coli* biofilms: conjugative plasmid transfer drives biofilm expansion. J Bacteriol. 2006 May;188(10):3582–8.

65. García RS, Jiménez EB, Cabo MD. Infecciones urinarias complicadas y factores asociados. *Clínicas Urol Complut*. 1997 Jan 1;(5):173.
66. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem*. 2001 Mar 30;276(13):9924–30.
67. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):531–49.
68. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis*. 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S56–60.
69. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:89–93.
70. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Apr;18(2):417–22.
71. Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr*. 1996 Jan;128(1):23–7.
72. To T, Agha M, Dick PT, Feldman W. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet*. 1998 Dec 5;352(9143):1813–6.
73. Siegel SR, Siegel B, Sokoloff BZ, Kanter MH. Urinary infection in infants and preschool children. Five-year follow-up. *Am J Dis Child* 1960. 1980 Apr;134(4):369–72.
74. Wong ES, Stamm WE. Sexual acquisition of urinary tract infection in a man. *JAMA J Am Med Assoc*. 1983 Dec 9;250(22):3087–8.
75. Barnes RC, Daifuku R, Roddy RE, Stamm WE. Urinary-tract infection in sexually active homosexual men. *Lancet*. 1986 Jan 25;1(8474):171–3.
76. Schaeffer AJ. Recurrent urinary tract infection in the female patient. *Urology*. 1988 Sep;32(3 Suppl):12–5.
77. Sheinfeld J *et al*. Association of Lewis blood group phenotype with recurrent urinary tract infection in women. *N Engl J Med*. 1989 Mar 23;320(12):773-777.
78. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Semin Perinatol*. 1977 Jan;1(1):25–40.
79. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):91–104.
80. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2005 Mar 15;161(6):557–64.
81. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen C-L, Grafton J, *et al*. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2004 May 10;164(9):989–93.
82. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med*. 2004 Dec 15;117(12):903–11.
83. Martín JC *et al*. Infecciones urinarias complicadas: Revisión y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004;28:137-144.
84. Ransley PG, Risdon RA, Godley ML. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. *Contrib Nephrol*. 1984;39:320–43.
85. Biering-Sørensen F, Bagi P, Høiby N. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs*. 2001;61(9):1275–87.
86. MacMillan RD. Complicated urinary tract infections in patients with voiding dysfunction. *Can J Urol*. 2001 Jun;8 Suppl 1:13–7.
87. Heyns CF, Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int*. 2005 Apr;95(5):709–16.
88. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Apr;17(4):299–303.
89. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of

- serious bacterial urinary tract infections. *Drugs*. 2004;64(12):1359–73.
90. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001 Mar 1;183 Suppl 1:S1–4.
 91. Hooton TM. Nosocomial urinary tract infections. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
 92. Fariñas-Álvarez C., Teira-Cobo R. y Rodríguez-Cundín P. Infección asociada a cuidados sanitarios (infección nosocomial). *Medicine* 2010;10(49):3293-300.
 93. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. EPINE 1990-2014 (consultado 9 Ene 2015). Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%201990-2014%20web.pdf>.
 94. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med*. 1980 Mar;68(3):332–43.
 95. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Jun;17(2):261–78, viii.
 96. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc*. 1999 Feb;74(2):131–6.
 97. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2005;22(8):627–39.
 98. Rodríguez-Baño J, Mingorance J, Fernández-Romero N, Serrano L, López-Cerero L, Pascual A, *et al*. Virulence profiles of bacteremic extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: association with epidemiological and clinical features. *PloS One*. 2012;7(9):e44238.
 99. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Suarez C, Domínguez MA, Tubau F, Arch O, *et al*. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct;31(10):2791–7.
 100. Millan AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, *et al*. Community-onset and nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jul;28(6):336–41.
 101. Mensa J., Gatell, J., García-Sánchez, J., Letang, E., López-Suñé, E., Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2013. 23ª ed. Antares; 2013.
 102. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*. 1965 Oct 16;208(5007):239–41.
 103. Vaczi L, Uri J. Studies on the enzyme penicillinase. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*. 1954;2(1-2):167–77.
 104. Rolinson GN, Stevens S, Batchelor FR, Wood JC, Chain EB. Bacteriological studies on a new penicillin-BRL. 1241. *Lancet*. 1960 Sep 10;2(7150):564–7.
 105. Sutherland R, Batchelor FR. Synergistic activity of penicillins against penicillinase-producing gram-negative bacilli. *Nature*. 1964 Feb 29;201:868–9.
 106. Brown AG, Butterworth D, Cole M, Hanscomb G, Hood JD, Reading C, *et al*. Naturally-occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976 Jun;29(6):668–9.
 107. Reading C, Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1977 May;11(5):852–7.
 108. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1990 Feb;39(2):264–307.
 109. Bush K, Sykes RB. beta-Lactamase inhibitors in perspective. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Feb;11(2):97–107.
 110. Rolinson GN. Evolution of beta-lactamase inhibitors. *Rev Infect Dis*. 1991 Aug;13 Suppl 9:S727–32.
 111. Martínez JL, Vicente MF, Delgado-Iribarren A, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Small plasmids are involved in amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Apr;33(4):595.

112. Reguera JA, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Martínez JL. Factors determining resistance to beta-lactam combined with beta-lactamase inhibitors in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 1991 May;27(5):569–75.
113. Zhou XY, Bordon F, Sirot D, Kitzis MD, Gutmann L. Emergence of clinical isolates of *Escherichia coli* producing TEM-1 derivatives or an OXA-1 beta-lactamase conferring resistance to beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 May;38(5):1085–9.
114. Blazquez J, Baquero MR, Canton R, Alos I, Baquero F. Characterization of a new TEM-type beta-lactamase resistant to clavulanate, sulbactam, and tazobactam in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Oct;37(10):2059–63.
115. Washington JA. The in vitro spectrum of the cephalosporins. *Mayo Clin Proc.* 1976 Apr;51(4):237–50.
116. Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs.* 2001;61(10):1455–500.
117. Martínez-Martínez L, Pascual A, Hernández-Allés S, Alvarez-Díaz D, Suárez AI, Tran J, *et al.* Roles of beta-lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jul;43(7):1669–73.
118. Ana María García-Hernández. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2):57-66.
119. Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou NH, Wells JS. Monobactams--monocyclic beta-lactam antibiotics produced by bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1981 Dec;8 Suppl E:1–16.
120. Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou NH. Azthreonam (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982 Jan;21(1):85–92.
121. Georgopapadakou NH, Smith SA, Sykes RB. Mode of action of azthreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982 Jun;21(6):950–6.
122. Sykes RB, Bonner DP. Discovery and development of the monobactams. *Rev Infect Dis.* 1985 Dec;7 Suppl 4:S579–93.
123. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis.* 1997 Jan;24 Suppl 1:S19–45.
124. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am.* 1997 Dec;11(4):875–87.
125. Gobernado M, Romá E, Planells C. Quinolones. A brief overview of their adverse effects. *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter.* 1999 Sep;12(3):177–80.
126. Alós J-I. Quinolones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 May;27(5):290–7.
127. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 May;11(3-4):189–96; discussion 213–6.
128. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001 Dec 1;19(10):462–6.
129. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs.* 1997 Apr;53(4):637–56.
130. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci.* 1974 May 10;235(0):364–86.
131. Llana J, Villar CJ, Salas JA, Suarez JE, Mendoza MC, Hardisson C. Plasmid-mediated fosfomicin resistance is due to enzymatic modification of the antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Jul;28(1):163–4.
132. O'Hara K. Two different types of fosfomicin resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *FEMS Microbiol*

- Lett. 1993 Nov 15;114(1):9–16.
133. Gobernado M. Fosfomicin. Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter. 2003 Mar;16(1):15–40.
134. Junquera S, Loza E, Baquero F. Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from nosocomial versus community-acquired urinary tract infections. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Apr;23(4):197–201.
135. Azanza JR *et al.* Quinolonas, Sulfamidas, Trimetoprima, Cotrimoxazol, Nitrofurantoína, Antisépticos. 2003. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1169 -86.
136. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. J Antimicrob Chemother. 2000 Sep;46 Suppl 1:23–7; discussion 63–5.
137. Bahadin J, Teo SSH, Mathew S. Aetiology of community-acquired urinary tract infection and antimicrobial susceptibility patterns of uropathogens isolated. Singapore Med J. 2011 Jun;52(6):415–20.
138. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J, Grupo Colaborador Español del Estudio ARESC. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy. Med Clin. 2011 Jan 15;136(1):1–7.
139. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med. 2007 Nov 12;167(20):2207–12.
140. Hanno P.M. Lower urinary tract infections in women. In: Clinical Manual of Urology. New York: McGraw Hill; 2001. p. 173–83.
141. Gujral S, Bell CR, Dare L, Smith PJB, Persad RA. A prospective evaluation of the management of acute pyelonephritis in adults referred to urologists. Int J Clin Pract. 2003 Apr;57(3):238–40.
142. Elert A, von Knobloch R, Nusser R, Heidenreich A, Hofmann R. Isolated candidal prostatitis. J Urol. 2000 Jan;163(1):244.
143. Jiménez Cruz JF, Fuster Escrivá A. Infección urinaria: actualización de conceptos con implicaciones terapéuticas. Rev Clin Esp 1997;197:180-5.
144. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OGP, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, *et al.* Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Sep;46(9):2895–900.
145. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. Arch Intern Med. 1999 Jan 11;159(1):53–8.
146. Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. J Microbiol Immunol Infect. 2001 Sep;34(3):185–9.
147. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, Jiang Q, Imbeault D, Woods GL, *et al.* A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. Urology. 2002 Jul;60(1):16–22.
148. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2002 Feb;19(2):95–103.
149. Gastón de Iriarte E, Cárcamo Valor P, Diez-Enciso M, Prieto Prieto J, Pérez Balcabao I, Gimeno del Sol M, *et al.* Cefminox versus cefotaxime in the treatment of complicated urinary tract infection. Actas Urol Esp. 1995 Sep;19(8):635–41.
150. Verzasconi R, Rodoni P, Monotti R, Marone C, Mombelli G. Amoxicillin and clavulanic acid versus amoxicillin plus gentamicin in the empirical initial treatment of urinary tract infections in hospitalized patients. Schweiz Med Wochenschr. 1995 Aug 19;125(33):1533–9.
151. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract

- infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 1995 Jul;21(1):86–92.
152. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis*. 1995 May;20(5):1217–28.
 153. Cox CE. Comparison of intravenous fleroxacin with ceftazidime for treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med*. 1993 Mar 22;94(3A):118S – 125S.
 154. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, *et al*. Protocolos clínicos S.E.I.M.C. Disponible desde Internet en <<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clnicos/>>.
 155. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis*. 1992 Nov;15 Suppl 1:S216–27.
 156. Meiland R, Geerlings SE, Hoepelman AIM. Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs*. 2002;62(13):1859–68.
 157. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Apr;17(4):287–92.
 158. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, Jiang Q, Imbeault D, Woods GL, *et al*. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology*. 2002 Jul;60(1):16–22.
 159. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Microbiological diagnosis of urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jan;29(1):52–7.
 160. Ewald F. Hohenberger, Horst Kimling. Compendio. Urianálisis con tiras reactivas. 2008.
 161. Fernando Dalet Escriba. Sedimento urinario, tratado y atlas. 2000.
 162. Juan Ángel Jiménez García, Guadalupe Ruiz Martín. El laboratorio clínico 2: estudio de los elementos formes de la orina, estandarización del sedimento urinario. LABCAM; 2010.
 163. Sharp SE, Burd EM, McCarter YS, Hall GS, Zervos M. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections. Coordinating ed., Sharp SE. Washington, D.C.: American Society for Microbiology. 2009.
 164. Fernandez Olmos A., García de la Fuente C, Saez Nieto JA. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. 2010.
 165. Andreu Domingo A., Cacho J., Coira Nieto A., Lepe Jiménez JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010.
 166. Patel JB., Cockerill FR., Alder J. *et al*. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013.
 167. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Für Physiol Chem*. 1886;10(5):391–400.
 168. López Santiago A., Jiménez Guillén F., Delsors Mérida-Nicolich E. *et al*. Recomendaciones para la prescripción de antibióticos: patología infecciosa de ámbito comunitario. Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y Servicio Murciano de Salud; 2010.
 169. Spoorenberg V, Prins JM, Stobberingh EE, Hulscher MEJL, Geerlings SE. Adequacy of an evidence-based treatment guideline for complicated urinary tract infections in the Netherlands and the effectiveness of guideline adherence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Dec;32(12):1545–56.
 170. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med*. 2009 Sep 14;169(16):1525–31.
 171. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R, *et al*. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines:

- Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med.* 2009 Sep 14;169(16):1515–24.
172. Grenier C, Pépin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier M-S, *et al.* Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jul;66(7):1617–24.
173. Martínez R, Reyes S, Lorenzo MJ, Menéndez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009 Apr;30(2):172–8.
174. Achong MR, Hauser BA, Krusky JL. Rational and irrational use of antibiotics in a Canadian teaching hospital. *Can Med Assoc J.* 1977 Feb 5;116(3):256–9.
175. José María Vergeles-Blaca, Jesús Arroyo Fernández de Aguilar, Rosa Hormeño Bermejo, Francisca Elías Retamosa, Juan Antonio Cordero Torres y Francisco Buitrago. Calidad y características de la prescripción de antibióticos en un servicio hospitalario de urgencias. *Rev Esp Salud Pública.* 1998; 72:111-118.
176. C. Durán Fernández-Feijóo, S. Marqués Ercilla, S. Hernández-Bou, V. Trenchs Sainz de la Maza, J.J. García García, C. Luaces Cubells. Calidad de la prescripción antibiótica en un servicio de urgencias pediátrico hospitalario. *An Pediatr.* 2010;73(3):115-20.
177. Lancina Martín JA, Novás Castro S, Rodríguez-Rivera García J, Ruibal Moldes M, Blanco Díez A, Fernández Rosado E, *et al.* Age of onset of urolithiasis: relation to clinical and metabolic risk factors. *Arch Esp Urol.* 2004 Mar;57(2):119–25.
178. C. Türk, T. Knoll, A. Petrik, K. Sarica, C. Seitz, M. Straub, O. Traxer. Guía clínica sobre la urolitiasis. 2010.
179. Caparrós R, J M, Alcaraz A. Una hiperplasia benigna de próstata. *Med Integral.* 2000 Apr 15;35(07):302–7.
180. Stenzl A, Cowan NC, Santis MD, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, *et al.* Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma. *Actas Urol Esp.* 2010 Jan;34(1):51–62.
181. Lawrenson RA, Logie JW. Antibiotic failure in the treatment of urinary tract infections in young women. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Dec;48(6):895–901.
182. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990 Mar;80(3):331–3.
183. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, *et al.* Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis.* 1996 Jan;22(1):91–9.
184. Stapleton AE, Stroud MR, Hakomori SI, Stamm WE. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor *in vitro* for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infect Immun.* 1998 Aug;66(8):3856–61.
185. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993 Sep 9;329(11):753–6.
186. Alós JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Dec;23 Suppl 4:3–8.
187. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis.* 1985;17(3):277–83.
188. Ramos-Martínez A, Alonso-Moralejo R, Ortega-Mercader P, Sánchez-Romero I, Millán-Santos I, Romero-Pizarro Y. Prognosis of urinary tract infections with discordant antibiotic treatment. *Rev Clin Esp.* 2010 Dec;210(11):545–9.
189. Vallano A, Rodríguez D, Barceló ME, López A, Cano A, Viñado B, *et al.* Antimicrobial susceptibility of uropathogens and outcome following antibiotic treatment for urinary tract infections in primary health care. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006 Sep;24(7):418–25.
190. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens

- for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*. 1995 Jan 4;273(1):41–5.
191. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, *et al.* A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med*. 1999 Mar;106(3):292–9.
 192. Block JM, Walstad RA, Bjertnaes A, Hafstad PE, Holte M, Ottemo I, *et al.* Ofloxacin versus trimethoprim-sulphamethoxazole in acute cystitis. *Drugs*. 1987;34 Suppl 1:100–6.
 193. Naber KG. Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Sep;46 Suppl 1:49–52; discussion 63–5.
 194. Verzasconi R, Rodoni P, Monotti R, Marone C, Mombelli G. Amoxicillin and clavulanic acid versus amoxicillin plus gentamicin in the empirical initial treatment of urinary tract infections in hospitalized patients. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995 Aug 19;125(33):1533–9.
 195. García Rodríguez J.A., García Sánchez J.E., Gobernado M., Picazo J.J., Prieto J. *Antimicrobianos en medicina*. 2ª edición. Prous Science; 2006.
 196. Alonso Sanz M, Bécquer A, Isabel M. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin*. 2003 Mar 22;120(10):361–4.
 197. Stewardson AJ, Gaïa N, François P, Malhotra-Kumar S, Delémont C, Martinez de Tejada B, *et al.* Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr;21(4):344.
 198. Pitkääjärvi T, Pyykönen ML, Kannisto K, Piippo T, Viita P. Pivmecillinam treatment in acute cystitis. Three versus seven days study. *Arzneimittelforschung*. 1990 Oct;40(10):1156–8.
 199. Velasco Arribas M, Rubio Cirilo L, Casas Martín A, Martín Sánchez M, Gamez Díez S, Delgado-Iribarren A, *et al.* Adecuación del tratamiento empírico de la infección urinaria en urgencias. *Rev Clin Esp*. 2010 Jan;210(1):11–6.
 200. Martínez MA, Inglada L, Ochoa C, Villagrasa JR, Spanish Study Group On Antibiotic Treatments. Assessment of antibiotic prescription in acute urinary tract infections in adults. *J Infect*. 2007 Mar;54(3):235–44.
 201. Saurel N, Pavese P, Boyer L, Vittoz J-P, Decouchon C, Foroni L, *et al.* Conformité des prescriptions d'antibiotiques dans les infections urinaires de l'adulte en milieu hospitalier. *Médecine Mal Infect*. 2006 Jul;36(7):369–74.
 202. Wright SW, Wrenn KD, Haynes M, Haas DW. Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2000 Mar;18(2):143–6.
 203. Moreno E, Prats G, Sabaté M, Pérez T, Johnson JR, Andreu A. Quinolone and fluoroquinolone and trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in relation to virulence determinants and phylogenetic background among uropathogenic *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):204–11.
 204. Gómez-Busto F. Infecciones urinarias en residencias de ancianos. *Rev Esp Geriatria Gerontol* 2007; 139-50.
 205. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22:65–72.
 206. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, *et al.* Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):147–51.
 207. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):844–54.
 208. Martín Martínez J.C. Infecciones urinarias complicadas: Revisión y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:137-144.
 209. Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sopeña-Sutil R, Benítez-Sala R, *et al.* Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. *Actas Urol Esp*.

- 2015 Mar;39(2):104–11.
- 210.** Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Ngugro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jan;14 Suppl 1:104–10.
- 211.** Rodríguez-Martínez JM. Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Jan;23(1):25–31.
- 212.** Kahlmeter G, ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):69–76.
- 213.** De Lastours V, Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Jan;16(1):389.
- 214.** Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, Hoepelman AIM. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolated from patients with bacteriuria. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2004 Sep;21(9):1032–4.
- 215.** Bonadio M, Costarelli S, Morelli G, Tartaglia T. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection. *BMC Infect Dis.* 2006;6:54.
- 216.** Papazafiropoulou A, Daniil I, Sotiropoulos A, Petropoulou D, Konstantopoulou S, Peppas T, *et al.* Urinary tract infection, uropathogens and antimicrobial resistance in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jul;85(1):e12–3.
- 217.** Kofteridis DP, Papadimitraki E, Mantadakis E, Maraki S, Papadakis JA, Tzifa G, *et al.* Effect of diabetes mellitus on the clinical and microbiological features of hospitalized elderly patients with acute pyelonephritis. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Nov;57(11):2125–8.
- 218.** Wang M-C, Tseng C-C, Wu A-B, Lin W-H, Teng C-H, Yan J-J, *et al.* Bacterial characteristics and glycemic control in diabetic patients with *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2013 Feb;46(1):24–9.
- 219.** Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One.* 2013;8(7):e69581.
- 220.** Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):31–40.
- 221.** Foxman B, Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Curr Infect Dis Rep.* 2013 Apr;15(2):124–9.
- 222.** Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2006 Mar;1(2):327–31.
- 223.** Potic B, Milan IMI. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol.* 2008;41(3):461–4.
- 224.** Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol.* 1995 Jan;153(1):117–20.
- 225.** Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 15;34(8):1061–6.
- 226.** Johnson JR. Treatment and prevention of urinary tract infections. In: Mobley HLT, Warren JW (eds). *Urinary tract infection.* American Society for Microbiology, Washington DC. 1996;95–118.
- 227.** 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).* *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):745–58.

- 228.** Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, López Medrono R, González Pérez M, Raya Fernández C, *et al.* Evolution of *Escherichia coli* antibiotic resistances in urine samples from the community. Arch Esp Urol. 2008 Sep;61(7):776–80.
- 229.** Gupta K, Hooton TM, Miller L, Uncomplicated UTI IDSA Guideline Committee. Managing uncomplicated urinary tract infection--making sense out of resistance data. Clin Infect Dis. 2011 Nov;53(10):1041–2.
- 230.** Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, López Medrano R, Jiménez Rodríguez M, García Alonso J. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolated from bacteriurias in Bierzo health area during 2003. Actas Urol Esp. 2004 Sep;28(8):588–93.
- 231.** Livermore DM, Nichols T, Lamagni TL, Potz N, Reynolds R, Duckworth G. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men. J Antimicrob Chemother. 2003 Dec;52(6):1040–2.

ANEXOS

ANEXO I. ACEPTACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS POR EL COMITÉ ÉTICO DEL ÁREA VIII

 **Región de Murcia**
Consejería de Sanidad y Consumo

 **Servicio Murciano de Salud**

D^a LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sta. M^a del Rosell, Área II y Área VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud,

CERTIFICA:

Que este Comité ha revisado la documentación referente al proyecto de investigación: **Valoración del tratamiento empírico administrado en el Servicio de Urgencias a pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario**, y **acepta** que este trabajo se realice en el Área VIII de Salud por **D^a Laura Moreno Parrado** como investigadora principal.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a 29 abril de dos mil quince.

 
Fdo. D^a Laly Gómez Sannicolás

T115-02 L.Mor.doc


Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

ANEXO II. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

Número de caso:		Fecha toma muestra: __/__/____			
Número de historia:					
Nombre del paciente:					
Datos epidemiológicos					
Fecha de nacimiento:	__/__/____				
Sexo:	Masculino <input type="checkbox"/>	Femenino <input type="checkbox"/>			
Embarazo:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Procede de residencia(institucionalizado):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Alergia antibióticos:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Tipo:	Betalactámicos <input type="checkbox"/>	Sulfamidas <input type="checkbox"/>	Fluorquinolonas <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/> _____	
Factores de riesgo de carácter intrínseco					
Diabetes mellitus:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Insuficiencia renal:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Inmunosupresión:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Neoplasia:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Demencia:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
ITU en el mes previo:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Patología urológica previa:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Tipo:	ITU recurrente <input type="checkbox"/>	Relación próstata <input type="checkbox"/>	Litiasis <input type="checkbox"/>	Relación vejiga <input type="checkbox"/>	
	Relación riñón <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/> _____			
Factores de riesgo de carácter extrínseco					
Sonda urinaria:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Manipulación urológica (mes previo):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Histórico de prescripciones antibióticas (3 meses previos):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Tipo:	Betalactámicos <input type="checkbox"/>	Fluorquinolonas <input type="checkbox"/>	Macrólidos <input type="checkbox"/>		
	Cotrimoxazol <input type="checkbox"/>	Nitrofurantoína <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/> _____		
Antecedentes microbiológicos					
Colonización/infección previa por microorganismos resistentes:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Tipo:	BLEE <input type="checkbox"/>	SARM <input type="checkbox"/>	AmpC <input type="checkbox"/>	PARM <input type="checkbox"/>	
Microorganismos previos en urocultivo:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Tipo:	<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>	<i>Klebsiella</i> spp. <input type="checkbox"/>	<i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Enterococcus</i> spp. <input type="checkbox"/>	
	<i>Candida</i> spp. <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/> _____			
Datos de la infección actual					
Tipo de ITU:	Cistitis <input type="checkbox"/>	Pielonefritis <input type="checkbox"/>	Prostatitis <input type="checkbox"/>	ITU complicada <input type="checkbox"/>	
	ITU con sonda <input type="checkbox"/>				
Ingreso hospitalario:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Fiebre:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Leucocitos: _____	/µl				
Creatinina: _____	mg/dl				
PCR: _____	mg/dl				
Bacteriemia:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Microorganismo aislado 1:	<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>	<i>Klebsiella</i> spp. <input type="checkbox"/>	<i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Enterococcus</i> spp. <input type="checkbox"/>	
	<i>Candida</i> spp. <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/> _____			
Microorganismo aislado 2:	<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>	<i>Klebsiella</i> spp. <input type="checkbox"/>	<i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Enterococcus</i> spp. <input type="checkbox"/>	
	<i>Candida</i> spp. <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/> _____			
Tratamiento antibiótico prescrito:	AMC <input type="checkbox"/>	CF2ª <input type="checkbox"/>	CF 3ª <input type="checkbox"/>	Carbapenems <input type="checkbox"/>	
	P/T <input type="checkbox"/>	Fluorquinolonas <input type="checkbox"/>	Fosfomicina <input type="checkbox"/>	Cotrimoxazol <input type="checkbox"/>	
	Nitrofurantoína <input type="checkbox"/>				
Adecuación:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>			
Comentarios:					

AMC: Amoxicilina/ácido clavulánico; AmpC: Enterobacteria productora de AmpC plasmídica/hiperproductoras de AmpC; BLEE: Enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido; CF2ª: Cefalosporina de segunda generación; CF3ª: Cefalosporina de tercera generación; FLUOR: Fluorquinolona, PARM: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de carbapenemasa; P/T: Piperacilina/tazobactam; SARM: *Staphylococcus aureus* metilicilín resistente.

