

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Laura Moreno Parrado

CURSO 2015-2016

ESTUDIO SOBRE LA ADMINISTRACIÓN EMPÍRICA DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU) EN EL ÁMBITO DE URGENCIAS

Tutora: María del Mar Masiá Canuto

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL**

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	3
2	OBJETIVOS	5
3	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	7
3.1	DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS ITU	7
3.1.1	<i>Tipos de ITU según su localización</i>	7
3.1.2	<i>Tipos de ITU según su grado de complicación</i>	8
3.1.3	<i>Tipos de ITU según su patrón cronológico. ITU recurrente</i>	9
3.2	ETIOLOGÍA. PRINCIPALES PATÓGENOS URINARIOS	10
3.3	EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ITU	11
3.4	TRATAMIENTO	12
3.4.1	<i>Tratamiento de la cistitis aguda</i>	12
3.4.2	<i>Tratamiento de la pielonefritis aguda</i>	13
3.4.3	<i>Tratamiento de la prostatitis bacteriana aguda</i>	14
3.4.4	<i>Tratamiento de ITU complicada</i>	14
4	MATERIAL Y MÉTODOS	17
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	17
4.2	RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS	17
4.3	CONSIDERACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ADECUADO	17
4.4	PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	18
4.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
5	RESULTADOS	21
5.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	21
5.2	ADECUACIÓN	22
5.2.1	<i>Análisis univariante de los factores asociados al tratamiento inadecuado</i>	22
5.2.2	<i>Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento empírico inadecuado</i>	25
6	DISCUSIÓN	27
7	CONCLUSIONES	35
8	RESUMEN	37
9	ABSTRACT	39
10	BIBLIOGRAFÍA	41
11	ANEXO I. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS	47

1 INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La infección del tracto urinario (ITU) representa un motivo frecuente de asistencia al Servicio de Urgencias hospitalarias que conduce a preinscripción antibiótica; en Estados Unidos son responsables 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 ITU. 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.

Por lo tanto, determinar el grado de adecuación del tratamiento antimicrobiano administrado y valorar si existen factores de riesgo en el paciente asociados a la inadecuación de dicho tratamiento 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 del perfil de uso de antibióticos podría ayudar a optimizar el manejo global de esta infección.

2 OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es evaluar la proporción de prescripciones empíricas inadecuadas en pacientes con ITU 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 la prescripción inadecuada y las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas relacionadas con el paciente.



3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1 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 (5).

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 (6). 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 (7) 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 (8), 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.

3.1.1 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). 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.

Tabla 1. Tipos de ITU según localización (9).

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>	Polaquiuria, 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 polaquiuria	$\geq 10^4$ 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

3.1.2 Tipos de ITU según su grado de complicación

Desde un punto de vista clínico lo más práctico y frecuente es clasificar las ITU en ITU no complicada e ITU complicada (9); 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 (Tabla 2) 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.

Tabla 2. Factores de riesgo de ITU complicada.

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

Modificado de Martín JC, 2004 (10).

3.1.3 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 al 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 (6). Dichos factores se pueden clasificar en factores genéticos, factores anatómico-funcionales y factores conductuales.

3.2 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 (11).

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* (12). 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*.

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 (13), 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 (6).

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 microorganismos con altas tasas de resistencias antimicrobianas debido al contacto con el ambiente hospitalario y a la mayor exposición a los antibióticos.

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.

3.3 Epidemiología de las ITU

La ITU afecta a hombres y mujeres de cualquier edad, aunque su incidencia varía según estas dos condiciones y otros factores predisponentes del paciente (14).

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 (15). 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 (12). Entre un 1-3% de las mujeres jóvenes padecen al menos un episodio de ITU al año (16), 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. A la susceptibilidad de padecer una ITU también se han asociado factores genéticos (17).

En mujeres embarazadas aumentan significativamente 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% (18). Esto hace que la infección urinaria en el embarazo constituya un problema que debe ser estrechamente vigilado.

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 (6). La prevalencia de bacteriuria aumenta de forma

sustancial en ambos sexos. 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 (19) (20) (21). En mujeres además se relaciona con un vaciamiento deficiente de la vejiga debido al prolapso y la suciedad del periné por incontinencia fecal.

3.4 Tratamiento

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 recidivas de la infección.

3.4.1 Tratamiento de la cistitis aguda

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 (22).

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 (23), ni siquiera se considera adecuado para el tratamiento empírico de los procesos más benignos, como la cistitis en mujeres sanas no gestantes. Su uso se reserva para infecciones causadas por uropatógenos de sensibilidad comprobada.

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. (24)(25). Además se ha descrito que su efecto nocivo sobre la flora intestinal es mínimo comparado con el de otros antibióticos como las fluorquinolonas (26). 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 (23), 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 (27)(28).

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 (25).

Debido a que la cistitis no complicada es poco frecuente en hombres, no hay datos de estudios controlados de tratamiento (27). 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 (27). Las quinolonas y el cotrimoxazol son una buena opción debido a que presentan una buena penetración prostática aunque como se ha mencionado anteriormente se relacionan con altas tasas de resistencias.

3.4.2 Tratamiento de la pielonefritis aguda

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 (29). 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.

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.

3.4.3 Tratamiento de la prostatitis bacteriana aguda

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 (9).

3.4.4 Tratamiento de ITU complicada

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 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 (30) (generalmente mujeres en edad fértil). Los ensayos clínicos publicados en pacientes con cistitis complicada suelen ser de diseño abierto e incluyen pocos pacientes (31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40). Por este motivo, la elección del tratamiento

antibiótico se basa principalmente en las recomendaciones de expertos y Conferencias de Consenso (8) (41)(42).

Entre los antibióticos comúnmente recomendados se encuentran cefalosporinas de amplio espectro, fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y ofloxacino) y amoxicilina/ácido clavulánico (34)(37)(35).

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.

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 (43)(35)(36)(37).

En caso de fracaso del tratamiento inicial, cuando aun 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 (44).

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio y selección de pacientes

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el Laboratorio de Microbiología de un hospital de segundo nivel que atiende a una población de 104.141 habitantes (según censo de 2015). 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) de Murcia en el período comprendido entre el 1 de mayo y el 30 de noviembre de 2015, 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.

4.2 Recogida de información y elaboración de la base de datos

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

- 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*®).

4.3 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. Si el microorganismo mostró una sensibilidad intermedia al tratamiento pautado, también se consideró un tratamiento inadecuado.

En el presente trabajo no se valoró adecuación de la duración ni la vía de administración.

4.4 Procesamiento de las muestras

En el laboratorio se realizó análisis bioquímico y microbiológico de una muestra de orina por paciente.

Las muestras pasaron en primer lugar por el analizador de tiras reactivas de orina CLINITEK ATLAS (*Siemens*®), 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. Se consideraron sugerentes 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.

El urocultivo se realizó según las recomendaciones de la Sociedad Española de Microbiología y Parasitología (SEIMC) (45) de forma cuantitativa mediante siembra con asa calibrada de 0,001 ml en agar cromogénico CPS-3 (*bioMérieux*®).

Se consideraron significativos aquellos cultivos con crecimiento de al menos 1 colonia en la placa ($\geq 10^3$ UFC/ml) en pacientes con leucocituria.

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 Ilustración 1 se muestra el aspecto de las colonias de varios uropatógenos en medio CPS-3 (*bioMérieux*®).

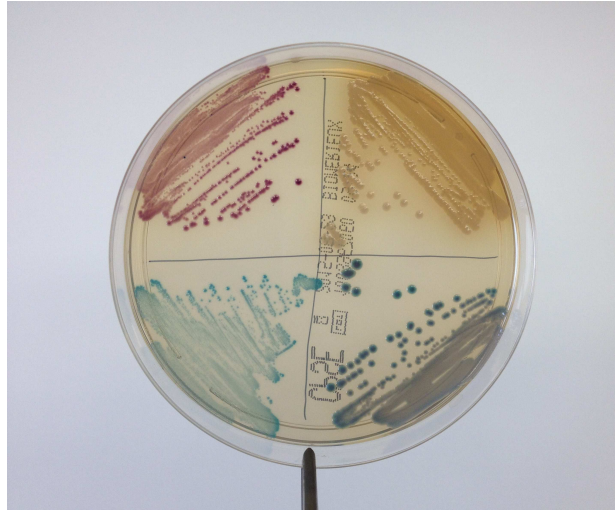


Ilustración 1. Aspecto de las colonias de distintos microorganismos en medio CPS-3. Arriba a la izquierda: *E. coli*; arriba a la derecha: *P. mirabilis*; abajo a la izquierda: *E. faecalis*; abajo a la derecha: *K. pneumoniae*.

El antibiograma se realizó mediante el método de microdilución (mediante el sistema automático *Vitek 2* (*bioMérieux*®)) en enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores, estafilococos y levaduras. El método de disco-difusión de *Kirby-Bauer* o antibiograma en placa se utilizó en el estudio de sensibilidad de enterococos, estreptococos y corinebacterias.

Los puntos de corte utilizados en la interpretación del antibiograma fueron los recomendados por el CLSI (46) y EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

4.5 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%.



5 RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo

Desde el 1 de mayo hasta el 30 de noviembre 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 el 62,7% eran mujeres (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 3. Frecuencias de las características relacionadas con 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)
<u>Factor de riesgo de ITU</u>	
Si	267 (64,2)
No	149 (35,8)
<u>Tipo de ITU</u>	
Cistitis	288 (69)
ITU complicada	50 (12)
Pielonefritis	44 (11)
ITU en paciente con sonda	30 (7)
Prostatitis	4 (1)

*SD: desviación estándar

E. coli fue el patógeno identificado con mayor frecuencia (66,2%), seguido de *Klebsiella* spp. (8,3%) y de *Enterococcus* spp. (6,2%). Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia en el tratamiento empírico de ITU fueron las cefalosporinas de tercera generación (39,2%), amoxicilina/ácido clavulánico (22,5%) y las fluorquinolonas (19,6%). En la **Tabla 4** se pueden observar los microorganismos aislados en los urocultivos y el tratamiento empírico administrado en cada caso.

Tabla 4. Aislamientos microbiológicos y antimicrobianos prescritos (número de casos y entre paréntesis el porcentaje).

Microorganismo	Antibiótico									Total
	AMC	CF 2 ^a	CF 3 ^a	FQ	SXT	FOS	NF	CBM	P/T	
<i>E. coli</i>	72 (25,7)	16 (5,6)	113 (39,5)	46 (16,1)	5 (1,7)	22 (7,7)	1 (0,3)	5 (1,7)	3 (1)	284 (66,2)
<i>Klebsiella</i> spp.	8 (25)	2 (6,3)	9 (28,1)	8 (25)	0	1 (3,1)	0	0	2 (6,3)	30 (8,3)
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (20)	1 (5)	7 (35)	6 (30)	0	1 (5)	0	0	1 (5)	20 (6,2)
Otras enterobacterias ¹	4 (21,1)	0	10 (52,6)	3 (15,8)	0	0	0	0	0	17 (5,1)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (5,9)	0	9 (52,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (11,8)	0	2 (11,8)	0	17 (4,4)
<i>Proteus</i> spp.	2 (11,8%)	3 (17,6)	7 (41,2)	3 (17,6)	1 (5,9)	0	0	1 (5,9)	0	17 (3,9)
<i>S. saprophyticus</i>	3 (25)	1 (8,3)	5 (41,7)	0	0	3 (25)	0	0	0	12 (2,8)
Otros grampositivos ²	2 (25)	1 (12,5)	3 (37,5)	2 (25)	0	0	0	0	0	8 (1,8)
<i>Candida</i> spp.	1 (20)	0	1 (20)	3 (60)	0	0	0	0	0	5 (1,4)

AMC: Amoxicilina/ácido clavulánico; CF: Cefalosporina; CBM: Carbapenem; FOS: Fosfomicina; FQ: Fluorquinolona; NF: Nitrofurantoína; P/T: Piperacilina/tazobactam; SXT: Cotrimoxazol.

¹ *C. koseri*, *Enterobacter* spp., *M. morgani*, *S. marcescens*.

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

5.2 Adecuación

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

5.2.1 Análisis univariante de los factores asociados al tratamiento inadecuado

En la **Tabla 5** se muestran distintos factores de tipo epidemiológico y de riesgo relacionados con recibir un tratamiento antibiótico inadecuado tras realizar el análisis univariante.

Tabla 5. Factores asociados al tratamiento empírico inadecuado en el análisis univariante.

Variables	Inadecuación (n=117)	Adecuación (n=299)	<i>p</i>
Características epidemiológicas			
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 ¹)	0,045
Residencia n (%)	11 (9,4)	16 (5,4)	0,132
Alergia a antibióticos			
Betalactámicos n (%)	16 (13,7)	14 (4,7)	<0,001
Fluorquinolonas n (%)	3 (2,6)	0	<0,001
Factores de riesgo de carácter intrínseco			
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
Factores de riesgo de carácter extrínseco			
Manipulación urológica reciente n(%)	25 (21,6)	16 (5,4)	<0,001
Sonda urinaria n (%)	17 (14,5)	13 (4,3)	<0,001
Histórico de prescripciones antibióticas			
Consumo antibióticos previos n (%)	80 (68,4)	145 (48,5)	0,056
Antecedentes microbiológicos			
Uropatógenos previos n (%)	64 (54,7)	103 (34,5)	<0,001
Infección previa por microorganismos resistentes ² n (%)	17 (14,5)	16 (5,4)	0,006
Datos de la infección actual			
Tipo de ITU n (%):			<0,001
• Cistitis	67 (22,5)	221 (77,5)	
• Pielonefritis	5 (11,4)	39 (88,6)	
• ITU complicada	29 (58)	21 (42)	
• ITU con sonda	17 (56,7)	13 (43,3)	
• Prostatitis	1 (25)	3 (75)	

¹% del total de mujeres con tratamiento adecuado.

² Enterobacterias productoras de BLEE, *S. aureus* resistente a meticilina, enterobacterias hiperproductoras de AmpC/portadoras de AmpC plasmídica y *P. aeruginosa* multirresistente productora de carbapenemasa.

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 (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencias de uropatógenos con tratamiento inadecuado y antibióticos empleados.

Microorganismo	Antibiótico							Total
	AMC	CF 2 ^a	CF 3 ^a	FQ	SXT	FOS	CBM	
<i>E. coli</i>	6 (11,8%)	1 (2%)	11 (21,6%)	24 (47,1%)	2 (3,9%)	4 (7,8%)	0	51 (17,8%)
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (25%)	1 (12,5%)	0	2 (25%)	0	1 (12,5%)	0	8 (25%)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (7,7%)	1 (7,7%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	0	1 (7,7%)	0	13 (65%)
Otras enterobacterias ¹	3 (18,8%)	0	9 (56,3%)	2 (12,5%)	0	0	0	16 (84,2%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (6,7%)	0	9 (60%)	0	1 (6,7%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	15 (88,2%)
<i>Proteus spp.</i>	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (5,9%)
<i>S. saprophyticus</i>	0	0	0	0	0	3 (100%)	0	3 (25%)
Otros grampositivos ²	1 (20%)	1 (20)	1 (20%)	2 (40%)	0	0	0	5 (62,5%)
<i>Candida spp.</i>	1 (20%)	0	1 (20%)	3 (60)	0	0	0	5 (100%)

AMC: Amoxicilina/ácido clavulánico; CF: Cefalosporina; CBM: Carbapenem; FOS: Fosfomicina; FQ: Fluorquinolona; NF: Nitrofurantoína; P/T: Piperacilina/tazobactam; SXT: Cotrimoxazol.

¹ *C. koseri*, *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *S. marcescens*.

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

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 ($p < 0,001$). Amoxicilina/ácido clavulánico fue el antibiótico que se prescribió de forma más adecuada ($p < 0,001$) (Tabla 7).

Tabla 7. Inadecuación de los antibióticos empíricos prescritos.

Antibiótico empírico prescrito	n	% ¹	Inadecuación ²	p
--------------------------------	---	----------------	---------------------------	---

Cefalosporinas 3 ^a generación	170	39,8	23,8	0,09
Amoxicilina/ácido clavulánico	96	22,5	15,5	<0,001
Fluorquinolonas	82	19,2	50	<0,001
Fosfomicina	29	6,8	37,9	0,65
Cefalosporinas 2 ^a	24	5,6	16,7	0,11
Carbapenems	9	2,2	12,5	0,35
Cotrimoxazol	7	1,6	42,9	0,14
Piperacilina/tazobactam	7	1,6	0	0,39
Gentamicina	2	0,5	0	0,55
Nitrofurantoína	1	0,2	0	0,65

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

5.2.2 Análisis multivariante de los factores asociados al tratamiento empírico

inadecuado

Tras ajustar las variables que resultaron significativas en el análisis univariante (aquellas con $p \leq 0,05$) 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 e ITU con sonda. El sexo femenino se puede decir que actuó como factor protector (Tabla 8).

Tabla 8. 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%.

6 DISCUSIÓN

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 y con ello el consumo de antimicrobianos (159).

El elevado uso de antibióticos en nuestro país nos sitúa entre los países europeos con mayor gasto de estos fármacos lo que convierte la prescripción antibiótica en un tema de máximo interés. Diversos estudios han demostrado que el empleo de antimicrobianos en España se puede mejorar (2,3,4). Si el tratamiento antibiótico es activo frente al uropatógeno causante de la infección se produce una mejor respuesta clínica, un menor desarrollo de resistencias y un menor coste (169).

En este estudio, al igual que lo descrito en la bibliografía, la ITU afectó más a las mujeres que a los hombres. Además, la mayor frecuencia de casos se registró en el grupo de pacientes de mayor edad. 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 el varón la ITU sintomática es poco común: se estima 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 con una obstrucción causada por patología prostática y/o manipulaciones urológicas.

Con respecto al embarazo, la ITU es la primera causa de fiebre y la complicación infecciosa más común. Sin un tratamiento antibiótico adecuado se asocia a una gran morbilidad materno-fetal (pielonefritis aguda y bajo peso al nacer) (43). La prevalencia de pacientes embarazadas con ITU en este estudio fue baja.

Así mismo, la proporción de pacientes institucionalizados con ITU también fue baja. En este tipo de pacientes la probabilidad de infección es mayor debida a la dependencia funcional, inmovilidad, incontinencia y uso de sondas vesicales (204).

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%) (23). 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%).

Respecto a la administración de tratamiento empírico en el Servicio de Urgencias, destaca que las cefalosporinas de tercera generación fue el grupo antimicrobiano más prescrito, constituyendo casi un 40% de los tratamientos. Le siguieron en frecuencia amoxicilina/ácido clavulánico y fluorquinolonas. En algunos estudios nacionales, realizados tanto en Servicios de Urgencias como en Atención Primaria, los antibióticos más prescritos fueron también betalactámicos y fluorquinolonas (47)(48). Esto obedece a las recomendaciones de las diferentes guías antimicrobianas publicadas.

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.

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 ITU 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.

Las fluorquinolonas presentan una buena actividad frente a cepas de *E. coli* y otras enterobacterias (49)(50). 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 desarrollo de resistencias (51). 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.

En el presente trabajo la prescripción antibiótica se consideró inadecuada en el 28% de los casos. Este valor es superior al descrito en el artículo de Velasco *et al.* (52) 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% (53). Existen otros trabajos con valores de inadecuación superiores (54)(55), aunque en ellos la evaluación de la prescripción de antibióticos se realiza mediante la valoración de la adherencia a las guías de tratamiento.

En este estudio además se detectó un mayor número de factores asociados a la inadecuación que en otros 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 (56)(57)(58). Estos factores se asociaron con la inadecuación en este trabajo y coinciden con lo descrito por Velasco *et al.* (52). La edad avanzada también se describió como característica relacionada con la inadecuación en el estudio de Ramos *et al.* (47).

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.

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 (9). 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.

Diversos 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, 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 (56) (57).

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 (59)(60), 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 (61). 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 esta información pasa desapercibida para la mayoría de los médicos responsables.

De igual modo, los pacientes con alerta de infección anterior por un microorganismo resistente, recibieron con mayor frecuencia un tratamiento inadecuado, debido a que dichos pacientes estuvieron probablemente expuestos de forma excesiva e inapropiada a antibióticos de amplio espectro que seleccionaron cepas resistentes en su flora endógena.

El mayor porcentaje de instauración de un tratamiento adecuado se observó en la pielonefritis, seguido de la cistitis y prostatitis. La ITU complicada en pacientes con y sin sonda fue la entidad clínica con menor grado de adecuación. Los datos concuerdan con el estudio de Velasco *et al.* (52) 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. Sin embargo, en las infecciones urinarias complicadas, aunque *E. coli* sigue siendo el patógeno principal, el abanico de agentes etiológicos es más amplio (62). 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 (57).

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. morganii*), *P. aeruginosa*, y *Candida* spp. Por el contrario, las ITU ocasionadas por *E. coli*, recibieron con mayor frecuencia un tratamiento empírico adecuado.

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 (63).

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 (11).

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 (64). 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 (65). 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 (66).

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 (67) 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 (68) en aislados de *E. coli* y *Enterococcus* spp. procedentes de urocultivos de pacientes hospitalizados con y sin diabetes. En otro estudio realizado en Grecia (69), 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 (70), 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 (71) 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 (72).

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) (73), que conlleva una alta incidencia de ITU y que se relaciona con un mayor empleo de antibióticos y la consecuente selección de cepas resistentes (74). 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, 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 insuficiencia renal 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 insuficiencia renal se eleva según se incrementa la edad, alcanzando en mayores de 80 años el 50%. La insuficiencia renal 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 (64) (75). 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 insuficiencia renal y el tratamiento inadecuado.

Los episodios previos de ITU también se relacionaron con el tratamiento inadecuado. En el trabajo de Medina *et al* (76) se encontraron como factores de riesgo asociados a infección por microorganismos resistentes, además de los episodios anteriores de ITU, el sexo masculino, la edad avanzada, ser portador de catéter urinario y padecer litiasis urinaria. Brown *et al.* (77) también hallaron que la ITU recurrente, la diabetes mellitus, el consumo reciente de cotrimoxazol y la hospitalización reciente estaban asociados a la infección por cepas bacterianas más resistentes.

Otro factor de riesgo relacionado con la inadecuación encontrado en este estudio fue la ITU complicada. En el trabajo realizado por Ena *et al.* (78) 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 último, también se asoció la presencia de sonda o catéter vesical con recibir. 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 (79), las especies bacterianas aisladas de ITU en pacientes con catéter urinario de origen comunitario son 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.

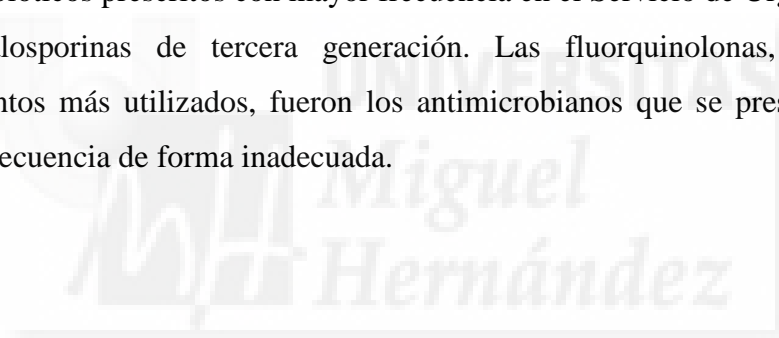
Sobre la superficie del catéter se origina una capa biológica o biopelícula formada por bacterias, proteína de Tamm-Horsfall y otras sustancias que favorecen la obstrucción del catéter, además de proteger a los microorganismos de la acción de antimicrobianos, de leucocitos e inmunoglobulinas (80). Las 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.

Por último, sería interesante la realización de estudios posteriores para determinar si los médicos prescriptores del Servicio de Urgencias del HULAMM siguen las recomendaciones de las guías terapéuticas antimicrobianas existentes, así como la realización de estudios de perfiles de sensibilidad antimicrobiana en uropatógenos, con el fin de determinar la necesidad de actualizar dichas guías y adaptarlas a nivel local.

7 CONCLUSIONES

1. Los pacientes adultos atendidos en el Servicio de Urgencias del HULAMM con diagnóstico de ITU fueron en su mayoría mujeres y la edad media fue de 63,2 años (SD=22,5 años). El diagnóstico más frecuente fue la cistitis y la mayoría de los pacientes presentaba algún factor de riesgo de ITU.
2. La frecuencia de tratamiento empírico inadecuado en el Servicio de Urgencias del HULAMM fue del 28%. El tratamiento inadecuado se asoció con el sexo masculino, la alergia antibiótica, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, haber presentado un episodio de ITU en el mes previo, la presencia de sonda urinaria y con el diagnóstico de ITU complicada.
3. Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia en el Servicio de Urgencias fueron las cefalosporinas de tercera generación. Las fluorquinolonas, uno de los tratamientos más utilizados, fueron los antimicrobianos que se prescribieron con mayor frecuencia de forma inadecuada.



8 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 mayo y el 30 de noviembre 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.

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%). *E. coli* se aisló en el 66,2% de los casos). 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 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.

Conclusiones: El porcentaje de tratamiento empírico inadecuado en el Servicio de Urgencias del HULAMM es alto. El médico prescriptor debe considerar en la elección del tratamiento empírico de ITU las recomendaciones de una guía terapéutica actualizada, las características del paciente y la información microbiológica disponible.

9 ABSTRACT

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 May 1st to November 30st, 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.

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%). *E. coli* was isolated in 66.2% of cases. 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). 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.

Conclusions: The percentage of inappropriate empiric therapy in HULAMM's A&E Department is high. Prescribing physicians should consider the recommendations from the updated guidelines, patient features and any microbiological information available when choosing an empiric therapy for UTI.

10 BIBLIOGRAFÍA

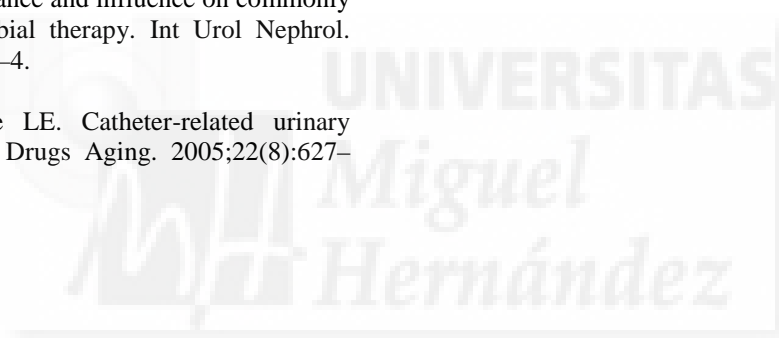
1. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat* 13. 1999 Nov;(143):i – iv, 1–39.
2. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970 Jul 13;213(2):264–7.
3. Apisarnthanarak 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 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. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2005 Apr;23(4):197–201.
6. 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.
7. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med*. 1960 Feb;105:194–8.
8. 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.
9. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. 2010.
10. Martín JC et al. Infecciones urinarias complicadas: Revisión y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud Vol28-Nº6*. 2004;
11. 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.
12. 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.
13. Gobernado M, Valdés L, Alós JJ, 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.
14. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:89–93.
15. Gómariz M. et al. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud Vol 22–Nº 6-*. 1998;
16. Schaeffer AJ. Recurrent urinary tract infection in the female patient. *Urology*. 1988 Sep;32(3 Suppl):12–5.
17. Sheinfeld J et al. Association of Lewis blood group phenotype with recurrent urinary tract infection in women . *N Engl J Med* 320 773-777. 1989;
18. Obstetricia SEG. Protocolo SEGO. INFECCIÓN URINARIA Y GESTACIÓN (actualizado febrero 2013). *Prog Obstet Ginecol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016j.pog.2013.09.001>.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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 Clínica.* 2008 Apr 12;130(13):481–6.
24. Alonso Sanz M, Bécquer A, Isabel M. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clínica.* 2003 Mar 22;120(10):361–4.
25. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2001 Dec 1;19(10):462–6.
26. Stewardson AJ, Gaïa N, François P, Malhotra-Kumar S, Delémont C, Martínez 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Nov 25;
27. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46 Suppl 1:23–7; discussion 63–5.
28. 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.
29. 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.
30. Jiménez Cruz JF, Fuster Escrivá A. Infección urinaria: actualización de conceptos con implicaciones terapéuticas. *Rev Clínica Esp* 197 180-5. 1997;
31. 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.
32. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli 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.
33. 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 Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2001 Sep;34(3):185–9.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Jul;21(1):86–92.
39. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 May;20(5):1217–28.
40. 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.
41. Mensa J., Gatell, J., García-Sánchez, J., Letang, E., López-Suñé, E., Marco F. *GUÍA DE TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA* 2013. 23ª ed. Antares; 2013.
42. 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/clinicos/>>.
43. 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.
44. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs*. 2004;64(12):1359–73.
45. 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.
46. Patel JB., Cockerill FR., Alder J. et al. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement*. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013.
47. 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 Clínica Esp*. 2010 Dec;210(11):545–9.
48. 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]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2006 Sep;24(7):418–25.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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 Clínica Esp*. 2010 Jan;210(1):11–6.
53. 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.
54. 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.
55. 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* 72111-118. 1998;
56. 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.

57. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:14S – 19S.
58. Moreno E, Prats G, Sabaté M, Pérez T, Johnson JR, Andreu A. Quinolone, 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.
59. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22:65–72.
60. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Feb;16(2):147–51.
61. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA.* 2014 Feb 26;311(8):844–54.
62. Alós JI. [Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2005 Dec;23 Suppl 4:3–8.
63. Rodríguez-Martínez JM. Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2005 Jan;23(1):25–31.
64. J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez, M. Gobernado, J.J. Picazo, J. Prieto. *Antimicrobianos en medicina.* 2ª edición. Prous Science; 2006.
65. De Lastours V, Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Jan;16(1):389.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jennum 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.
73. 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.
74. 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.
75. Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2006 Mar;1(2):327–31.

76. Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sopena-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.
77. Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 Apr 15;34(8):1061–6.
78. Ena J, Amador C, Martínez 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.
79. 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.
80. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2005;22(8):627–39.



11 ANEXO I. 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"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Procede de residencia (institucionalizado):		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Alergia antibióticos:		No <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"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Insuficiencia renal:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Inmunosupresión:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Neoplasia:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Demencia:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
ITU en el mes previo:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Patología urológica previa:		No <input type="checkbox"/>		Si <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"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Manipulación urológica (mes previo):		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Histórico de prescripciones antibióticas (3 meses previos):		No <input type="checkbox"/>			
Tipo:		Betalactámicos <input type="checkbox"/>		Fluorquinolonas <input type="checkbox"/>	
		Macrólidos <input type="checkbox"/>		Otros <input type="checkbox"/> _____	
		Cotrimoxazol <input type="checkbox"/>		Nitrofurantoína <input type="checkbox"/>	
Antecedentes microbiológicos					
Colonización/infección previa por microorganismos resistentes:		No <input type="checkbox"/>		Si <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"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Tipo:		<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>		<i>Klebsiella spp.</i> <input type="checkbox"/>	
		<i>Candida spp.</i> <input type="checkbox"/>		<i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/>	
		Otras <input type="checkbox"/> _____		<i>Enterococcus spp.</i> <input type="checkbox"/>	
Datos de la infección actual					
Tipo de ITU:		Cistitis <input type="checkbox"/>		Pielonefritis <input type="checkbox"/>	
		ITU con sonda <input type="checkbox"/>		Prostatitis <input type="checkbox"/>	
Ingreso hospitalario:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Fiebre:		No <input type="checkbox"/>		Si <input type="checkbox"/>	
Microorganismo aislado 1:		<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>		<i>Klebsiella spp.</i> <input type="checkbox"/>	
		<i>Candida spp.</i> <input type="checkbox"/>		<i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/>	
		Otras <input type="checkbox"/> _____		<i>Enterococcus spp.</i> <input type="checkbox"/>	
Microorganismo aislado 2:		<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>		<i>Klebsiella spp.</i> <input type="checkbox"/>	
		<i>Candida spp.</i> <input type="checkbox"/>		<i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/>	
		Otras <input type="checkbox"/> _____		<i>Enterococcus spp.</i> <input type="checkbox"/>	
Tratamiento antibiótico prescrito:		AMC <input type="checkbox"/>		CF2 ^a <input type="checkbox"/>	
		P/T <input type="checkbox"/>		CF 3 ^a <input type="checkbox"/>	
		Nitrofurantoína <input type="checkbox"/>		Fosfomicina <input type="checkbox"/>	
Adecuación:		No <input type="checkbox"/>		Si <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; CF2^a: Cefalosporina de segunda generación; CF3^a: Cefalosporina de tercera generación; FLUOR: Fluorquinolona, PARM: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de carbapenemasa; P/T: Piperacilina/tazobactam; SARM: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente