



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Resistencia de *Escherichia coli* a Quinolonas
y Factores Asociados en Pacientes Hospitalizados
por Pielonefritis Aguda

D. Enrique Mira Bleda

2022



AUTOR: ENRIQUE MIRA BLEDA

Facultativo Especialista de Área en Medicina Interna en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

TUTOR: Dr. D. ALFREDO CANO SÁNCHEZ

Jefe de Sección de la Unidad de Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Reina Sofía de Murcia.

DIRECTORES: Dr. D. ENRIQUE BERNAL MORELL

Facultativo Especialista de Área en Medicina Interna en el Hospital Clínico Universitario Reina Sofía de Murcia.

Dr. D. VLADIMIR SALAZAR ROSA

Facultativo Especialista de Área en Medicina Interna en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Dr. D. BARTOLOMÉ GARCÍA PÉREZ

Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Murcia, enero de 2022

Autorización Enrique Bernal Morell



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. ENRIQUE BERNAL MORELL, Doctor de Universidad del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada " RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI A QUINOLONAS Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR PIELONEFRITIS AGUDA ", realizada por D. ENRIQUE MIRA BLEDA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de DICIEMBRE de 2021

ENRIQUE|
BERNAL|
MORELL|

Firmado
digitalmente por
ENRIQUE|BERNAL|
MORELL
Fecha: 2021.12.27
18:24:28 +01'00'

Autorización Vladimir Salazar Rosa



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Vladimir Salazar Rosa, Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Patología general, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI A QUINOLONAS Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR PIELONEFRITIS AGUDA", realizada por D. Enrique Mira Bleda, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Una firma manuscrita en tinta, que parece ser la del Dr. Vladimir Salazar Rosa.

En Murcia, a 27 de diciembre de 2021

Autorización Bartolomé García Pérez



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Bartolomé García Pérez, Profesor Titular de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Patología General, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Resistencia de *Escherichia coli* y factores asociados en pacientes hospitalizados por pielonefritis aguda", realizada por D. Enrique Mira Bleda, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 30 de diciembre de 2021

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "BGP", con una línea horizontal que atraviesa la firma.

“La cuestión es ser feliz -dijo Neal-. A toda costa. Inténtalo. Se puede. Y luego cada vez resulta más fácil. No tiene nada que ver con las circunstancias. No te imaginas hasta qué punto funciona. Se aceptan las cosas y la tragedia desaparece. O pesa menos, en cualquier caso, y de pronto descubres que estás en paz con el mundo.”

Mi vida querida (2012), Alice Munro

Agradecimientos

En primer lugar, merece una mención especial Enrique Bernal. No existen botellas de vino en el mundo que puedan compensar su ayuda. Conocerle ha sido una de las mayores suertes de mi vida. Un gran investigador, pero también un excelente clínico. Por sorprendente que parezca, un médico al que le gusta la estadística. La representación del método científico. Los avances en medicina llevan el nombre de personas como él. Por si fuera poco, humilde y cercano. Toda admiración es poca.

A mi padre, la persona más sabia que jamás conoceré. La inteligencia global, entendida como un todo. Por su culpa, o gracias a él, soy quien soy hoy y hago lo que hago. Disponible siempre, dispuesto a ayudarme sin dudarle. Por supuesto, esta tesis también es suya, gracias a sus conocimientos sobre estadística y, sobre todo, a su paciencia para explicarla.

A Vladi, mi tutor y mi amigo, incluso antes de empezar la residencia. El pragmatismo, la lucha y la constancia. Este proyecto surgió de su cabeza. Su perseverancia, su exigencia, terminó por convertirlo en el trabajo de investigación que ha llegado a ser. Sin su motivación, lo habría abandonado mucho antes. Le agradeceré siempre la preocupación que ha mostrado por mi formación.

A Bartolo, que hace cierta aquella frase del buen médico y el médico bueno. El internista por excelencia, la búsqueda constante de la respuesta. Su inspirador afán infinito por saber más, por no conformarse. El equilibrio entre la experiencia de un veterano y la ilusión juvenil. Gracias por contagiarme tu entusiasmo, eres un ejemplo a seguir.

A mi hermano mayor, que me enseñó lo que es la valentía y el espíritu aventurero. Que es todo lo que yo no soy y que tanto envidio. El espejo donde me miré siempre.

A mi madre, tan diferente a mí, pero a la vez tan próxima. Muchos años de estudio compartidos. Unas cuantas malas y buenas experiencias vividas juntos. Gracias por cuidar de mí durante la larga etapa de estudiante.

A Lucía, que me ha acompañado durante la mayor parte de este largo trayecto. Aunque nuestros caminos se hayan separado, no se borra el apoyo recibido durante tantos años. Muchos días de desesperación y enfados en los que su ayuda fue fundamental. Siempre formarás parte de mi vida.

A mis amigos y personas de confianza, que hacen mí día a día mejor. A todos los pacientes, que con sus patologías y padecimientos han colaborado en mi aprendizaje.

BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CEIm	Comité de Ética de la Investigación en Medicamentos
CMI	Concentración mínima inhibitoria
EARS-Net	European Antimicrobial Resistant Surveillance Network
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ERC	Enfermedad renal crónica
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
IC	Intervalo de confianza
INR	International normalized ratio
ITU	Infección del tracto urinario
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
OR	Odds ratio
OXA	Oxacilinasas
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Proteína C Reactiva/reacción en cadena de la polimerasa
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PNA	Pielonefritis aguda
PSA	Antígeno prostático específico
<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>

SAMIUC	Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias
SCN	Estafilococos coagulasa negativos
SD	Desviación estándar
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TC	Tomografía computarizada
UCE	Unidad de Corta Estancia
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
UFC	Unidades formadoras de colonias
UHD	Unidad de Hospitalización a Domicilio
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

RESUMEN

Introducción. La pielonefritis aguda (PNA) es una infección del parénquima renal que afecta con mayor frecuencia a mujeres. A pesar de que se trata de una patología habitualmente benigna se pueden producir complicaciones, algunas graves, presenta una elevada prevalencia y supone un gran consumo de recursos tanto asistenciales como económicos. Suelen estar producidas por enterobacterias, fundamentalmente, constituyendo *Escherichia coli* (*E. coli*) el principal microorganismo aislado. En los últimos años, el empleo indiscriminado de las quinolonas ha conllevado un aumento marcado de las resistencias, erigiéndose las cefalosporinas como una de las principales alternativas.

Objetivos. Analizar la resistencia de *E. coli* a quinolonas y cefalosporinas e identificar factores de riesgo asociados. Estudiar las principales causas de reingreso y reinfección. Definir criterios de mal pronóstico y mala evolución, y comprobar su prevalencia. Creación de un modelo para predecir la resistencia de *E. coli* a quinolonas y mal pronóstico.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y con componentes analíticos, de una cohorte de pacientes ingresados con el diagnóstico de PNA a lo largo de dos años en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Se incluyeron datos epidemiológicos, analíticos, clínicos y microbiológicos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) y para la creación de los modelos predictivos R-proyect.

Resultados. La muestra la conformaron 404 pacientes de los que 87,1% fueron mujeres, con una edad media de 42,7 años. La fiebre supuso el síntoma más frecuente. Se observó una estancia hospitalaria media de 5,7 días, tratando la Unidad de Corta Estancia (UCE) al mayor número de enfermos (42,6%). Resultaron positivos 234 urocultivos (60,3%); en 177 se aisló *E. coli* (75,7%). La resistencia de *E. coli* a quinolonas fue del 18,8% y del 7,4% a cefalosporinas. Dentro de los factores de riesgo, destacaron el sexo masculino para la resistencia a quinolonas y la cirugía urinaria en las cefalosporinas. Las tasas de reinfección y reingreso fueron del 21,8% y del 16,3%, respectivamente. La reinfección se asoció, fundamentalmente, con las infecciones urinarias previas, mientras que el reingreso se precisó en pacientes renales principalmente. El 28,2% de los enfermos presentaron una mala evolución y el 49% mal pronóstico; un ingreso reciente y un Índice de Charlson alto se relacionaron con la mala evolución, y la resistencia a quinolonas y la bacteriemia en el caso del mal pronóstico; el tratamiento con cefalosporinas, por su parte, se demostró como un factor protector.

Conclusiones. *E. coli* continúa siendo el principal agente responsable de las PNA. Actualmente, la resistencia de *E. coli* a quinolonas y cefalosporinas en nuestro medio se encuentra en descenso, por debajo de la media nacional y europea, aunque en el primer

caso sigue siendo superior a la de otros países con un nivel de desarrollo sociosanitario similar. Sin embargo, se debe seguir evitando el uso de las quinolonas, sobre todo en varones; las cefalosporinas constituyen un tratamiento empírico adecuado para las PNA, con la excepción de pacientes sometidos a cirugías urológicas previamente. Con los modelos predictivos creados, se ha calculado una probabilidad del 60% de resistencia de *E. coli* a quinolonas y del 90% para mal pronóstico en pacientes que cumplen las tres condiciones: sexo masculino, ingreso en los dos meses previos e Índice de Charlson elevado.

Palabras clave: Pielonefritis. Infecciones urinarias. *Escherichia coli*. Quinolonas.

ABSTRACT

Introduction. Acute pyelonephritis (APN) is an infection of the renal parenchyma that most often affects women. Despite the fact that it is a usually benign pathology, complications can occur, some serious, it has a high prevalence and involves a large consumption of both healthcare and financial resources. They are usually produced by enterobacteria, fundamentally, *Escherichia coli* (*E. coli*) is the main isolated microorganism. In recent years, the indiscriminate use of quinolones has led to a marked increase in resistance, and cephalosporins have emerged as one of the main alternatives.

Objectives. Analyze the resistance of *E. coli* to quinolones and cephalosporins and identify associated risk factors. Study the main causes of readmission and reinfection. Define criteria for poor prognosis and poor evolution, and check their prevalence. Creation of a model to predict resistance of *E. coli* to quinolones and poor prognosis.

Methods. Observational, retrospective and descriptive study with analytical components of a cohort of patients admitted with the diagnosis of APN over two years at the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital. Epidemiological, analytical, clinical and microbiological data were included. The SPSS program was used for the statistical analysis and predictive models was created with the R-project.

Results. The sample consisted of 404 patients, of which 87.1% were women, with an average age of 42.7 years. Fever was the most frequent symptom. An average hospitalization of 5.7 days was observed and most patients were treated at the Short Stay Unit (SSU) (42.6%). 234 urine cultures (60.3%) were positive; in 177 *E. coli* (75.7%) was isolated. The resistance of *E. coli* to quinolones was 18.8% and 7.4% to cephalosporins. Among the risk factors, males stood out for resistance to quinolones and urinary surgery for cephalosporins. The reinfection and readmission rates were 21.8% and 16.3%, respectively. Reinfection was mainly associated with previous urinary infections, while readmission was required mostly in patients with renal diseases. 28.2% of the patients had a poor evolution and 49% had a poor prognosis; a recent admission and a high Charlson index were associated with poor evolution, and resistance to quinolones and bacteremia in the case of poor prognosis; treatment with cephalosporins, nevertheless, was shown to be a protective factor.

Conclusions. *E. coli* remains the main germ responsible for APN. Currently, the resistance of *E. coli* to quinolones and cephalosporins in our environment is in decline, below the national and European average, although in the first case it continues to be higher than other countries with a similar social and health development level. However, the use of quinolones should continue to be avoided, especially in men; cephalosporins are an adequate empirical treatment for APN, with the exception of patients previously

submitted to urological surgeries. With the predictive models created, a 60% probability of resistance of *E. coli* to quinolones and a 90% of poor prognosis has been calculated in patients who meet the three conditions considered: male sex, admission in the previous two months and high Charlson index.

Keywords: Pyelonephritis. Urinary tract infections. *Escherichia coli*. Quinolones.

Índice de contenido

I. INTRODUCCIÓN	1
1. RESEÑA HISTÓRICA	3
2. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO	5
2.1. Anatomía básica del aparato urinario	5
2.2. Definición	6
2.3. Clasificación	7
2.4. Epidemiología e impacto económico	8
2.5. Patogenia y factores de riesgo	10
2.6. Cuadro clínico	13
2.7. Diagnóstico	14
2.8. Tratamiento	17
2.9. Evolución y seguimiento	20
3. PIELONEFRITIS AGUDA	22
3.1. Definición	22
3.2. Clasificación	22
3.3. Epidemiología e impacto económico	22
3.4. Patogenia y factores de riesgo	23
3.5. Cuadro clínico	25
3.6. Diagnóstico	25
3.7. Tratamiento	27
3.8. Seguimiento, evolución y complicaciones	30
3.9. Morbimortalidad	31
4. ETIOLOGÍA	31
4.1. Escherichia coli	34
5. ANTIBIOTERAPIA	44
5.1. Quinolonas	45
5.2. Cefalosporinas	46
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	49
III. OBJETIVOS	53
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	59
3. SUJETOS	60

4.	TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO	60
5.	VARIABLES A ESTUDIO.....	61
6.	RECOGIDA DE VARIABLES.....	62
7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62
V.	RESULTADOS	65
1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	67
2.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	79
3.	MODELO PREDICTIVO.....	97
VI.	DISCUSIÓN	103
1.	Discusión de las características epidemiológicas y clínicas de la población	105
2.	Discusión de los resultados microbiológicos y antibioterapia	106
3.	Discusión de los factores asociados a resistencia de <i>E. coli</i> a quinolonas	109
4.	Discusión de los factores asociados a resistencia de <i>E. coli</i> a cefalosporinas.....	112
5.	Discusión de los factores asociados a reinfección y reingreso	115
6.	Discusión de los factores asociados a mala evolución y mal pronóstico	119
7.	Discusión sobre los modelos predictivos para resistencia de <i>E. coli</i> a quinolonas y mal pronóstico	120
8.	Limitaciones y dificultades	123
VII.	CONCLUSIONES	125
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	129
IX.	ANEXOS	143

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de las ITU en función del grado de severidad	8
Figura 2. Prevalencia de las principales infecciones nosocomiales.	9
Figura 3. Leyenda de una tira reactiva de orina.....	15
Figura 4. Estructura de las fluoroquinolonas.	45
Figura 5. Estructura de las cefalosporinas.....	47
Figura 6. Casos por servicio.	69
Figura 7. Estancia hospitalaria media por Servicios.	70
Figura 8. Causa de las complicaciones.	71
Figura 9. Causa de reingreso.	71
Figura 10. Síntomas y signos de PNA.	72
Figura 11. Hallazgos ecografía renal.....	73
Figura 12. Hallazgos anormales y sedimento de orina.....	73
Figura 13. Antimicrobianos empleados según servicio responsable.	74
Figura 14. Duración antibioterapia.	75
Figura 15. Microorganismos aislados en urocultivo y frecuencia.	76
Figura 16. Microorganismos aislados en hemocultivos y frecuencia.....	77
Figura 17. Porcentaje de cepas resistentes de <i>E. coli</i> a los antimicrobianos en urocultivo.....	78
Figura 18. Resistencia de <i>E. coli</i> a quinolonas distribuida por sexo.	79
Figura 19. Nomograma resistencia de <i>E. coli</i> a quinolonas.....	98
Figura 20. Nomograma mal pronóstico.	100

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Anatomía del aparato urinario.	6
Ilustración 2. Infección por vía ascendente en la cistitis aguda.	11
Ilustración 3. Principales vías de infección en la PNA.	24
Ilustración 4. Medio de cultivo McConkey Agar.	26
Ilustración 5. Estructura de E. coli.	35
Ilustración 6. Esquema de la doble membrana de E. coli y bombas de expulsión para fluoroquinolonas y betalactámicos.	40
Ilustración 7. Porcentaje de cepas de E. coli resistentes a fluoroquinolonas por país de la UE en 2018.	41
Ilustración 8. Porcentaje de cepas de E. coli resistentes a cefalosporinas de 3ª generación por país de la UE en 2018.	43
Ilustración 9. Etapas en la formación de biofilms bacterianos.	111

Índice de tablas

Tabla 1. Tratamiento antibiótico recomendado para cistitis aguda no complicada en mujeres sanas.....	18
Tabla 2. Tratamiento empírico inicial en PNA no complicada leve-moderada.....	28
Tabla 3. Tratamiento empírico inicial en PNA no complicada severa.....	29
Tabla 4. Principales microorganismos aislados en una muestra española de 3055 pacientes (total nacional e intervalos por comunidades autónomas), distribuidos por sexo y grupos de edad.	34
Tabla 5. Número total y porcentaje de cepas de E. coli resistentes a fluoroquinolonas, incluyendo un IC al 95%, en países de la UE, de 2015 a 2018.	42
Tabla 6. Número total y porcentaje de cepas de E. coli resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, incluyendo un IC al 95%, en países de la UE, de 2015 a 2018.....	44
Tabla 7. Características epidemiológicas de la población.	67
Tabla 8. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.	68
Tabla 9. Microorganismos aislados en urocultivo y frecuencia.	75
Tabla 10. Porcentaje de cepas resistentes de E. coli a los antimicrobianos en urocultivo.....	77
Tabla 11. Factores asociados con resistencia de E. coli a quinolonas con significación estadística.	80
Tabla 12. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con la resistencia de E. coli a quinolonas.	82
Tabla 13. Factores asociados con resistencia de E. coli a cefalosporinas con significación estadística.....	83
Tabla 14. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con la resistencia de E. coli a cefalosporinas.	84
Tabla 15. Factores asociados con la reinfección con significación estadística.	85
Tabla 16. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con reinfección.....	86
Tabla 17. Factores asociados con el reingreso hospitalario con significación estadística.	88
Tabla 18. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con reingreso.	90
Tabla 19. Factores asociados con mala evolución con significación estadística.....	91
Tabla 20. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con mala evolución.	93
Tabla 21. Factores asociados con mal pronóstico con significación estadística.....	94
Tabla 22. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con mal pronóstico.	96
Tabla 23. Puntuación asignada a cada variable.	98
Tabla 24. Correlación entre la puntuación total y probabilidad de resistencia de E. Coli a quinolonas.....	99
Tabla 25. Puntuación asignada a cada variable.	100
Tabla 26. Correlación entre la puntuación total y probabilidad de mal pronóstico.....	101
Tabla 27. Tabla cruzada resistencia de E. coli a quinolonas y cefalosporinas.....	115
Tabla 28. Puntuación resistencia a fluoroquinolonas modificada.	121

Tabla 29. Rendimiento del modelo modificado como prueba de clasificación binaria	122
--	-----

I. INTRODUCCIÓN

1. RESEÑA HISTÓRICA

Las infecciones nos llevan millones de años de ventaja. Es un hecho. Los microorganismos nacieron con la propia vida, el ser humano, sin embargo, se incorporó a este mundo mucho después. Desde entonces, la convivencia entre ambos no ha sido la mejor posible. Históricamente, la balanza se ha inclinado hacia el lado de las infecciones. Durante demasiado tiempo ni siquiera fuimos conscientes de su existencia, tan solo de sus fatales consecuencias.

Cuando por fin reparamos en que la mayor amenaza para nuestra especie, a parte de nosotros mismos, era algo que ni siquiera podíamos ver a simple vista, no contábamos con las armas necesarias para combatirlo. Había que confiar en la baja virulencia del germen y en el buen funcionamiento del sistema inmune del huésped para contener el ataque. Infecciones que actualmente consideramos banales, hasta hace un siglo significaban, prácticamente, un sinónimo de muerte.

La solución llegó de la mano de ilustres científicos menos recordados como Duchesne (1897), Ehrlich (1909) y, en este último caso más reconocido, Fleming (1923). El descubrimiento casual de la penicilina, así como el resto de antimicrobianos sintetizados posteriormente, y la producción industrial en cadena que tuvo su auge en la II Guerra Mundial, tuvieron un impacto sin precedentes en nuestra sociedad. Con los años hemos avanzado en el conocimiento de las enfermedades infecciosas y los microorganismos causantes. Disponemos de un amplio arsenal de antibióticos que nos permiten tratar casi cualquier infección, con mayor o menor efectividad.

Sin embargo, no debemos olvidar que apenas ha pasado un siglo desde que averiguamos cómo hacer frente a estas patologías. Los microorganismos, por su parte, llevan desde siempre causando enfermedades en los organismos vivos, sobreviviendo. Era de esperar que encontraran la manera de escapar de nuestra trampa. Al fin y al cabo, la vida se acaba abriendo camino.

En las últimas décadas, el uso generalizado, indiscriminado y, en muchos casos, irresponsable, de los antibióticos, ha traído consigo un aumento marcado de las resistencias de los microorganismos a los principales antimicrobianos, lo que supone un importante problema para el tratamiento de las infecciones a nivel mundial, aunque con marcadas diferencias geográficas. La utilización responsable de la antibioterapia se ha convertido en una preocupación y prioridad para los especialistas en enfermedades infecciosas, pero que implica a todo el colectivo médico, ya que cualquier clínico puede prescribir este tipo de fármacos.

El empleo de antibióticos de amplio espectro de forma innecesaria también ha contribuido al aumento de las resistencias. En algunas infecciones, se ha llegado al punto de ser necesaria la recuperación de ciertos fármacos previamente en desuso debido a la asociación de efectos adversos potencialmente graves. Es el caso, por ejemplo, de la colistina, cuya nefrotoxicidad había obligado a su abandono, pero actualmente rescatada y reservada para determinados patógenos multirresistentes.

El éxito del tratamiento antiinfeccioso se basa en tres pilares básicos: obviamente que la infección esté causada por un microorganismo o grupo de microorganismos sensibles al antimicrobiano elegido, que la dosis utilizada permita alcanzar concentraciones efectivas, pero no tóxicas para el paciente y que la duración del tratamiento sea la adecuada, lo que no significa ciclos más prolongados de lo necesario (1).

En el caso concreto de la PNA, se trata de una enfermedad infecciosa de gran frecuencia, cuyo tratamiento se basa en un ciclo antibiótico de aproximadamente 10 a 14 días duración, en muchos casos empírico. El uso masivo de las quinolonas en las últimas décadas como tratamiento de primera elección, debido a la buena penetración de este grupo antibiótico en el parénquima renal, su biodisponibilidad oral y teniendo en cuenta la susceptibilidad del principal microorganismo causante de las pielonefritis, *E. coli*, ha supuesto un incremento creciente de las resistencias, lo que ha obligado a considerar alternativas terapéuticas quizás menos efectivas en el tejido renal, pero con mejor perfil de sensibilidad.

Se debe tener en cuenta, además, que el uso de un determinado antibiótico no solo genera cepas resistentes a dicho fármaco, sino que puede crear resistencias cruzadas con otros grupos antimicrobianos o, incluso, seleccionar microorganismos multirresistentes. De esta manera, ha surgido el concepto de “daño colateral”, que hace referencia a la influencia que tiene el consumo global de un antibiótico concreto, tanto humano como animal en el ámbito veterinario, en el aumento de las resistencias al propio y a distintos antimicrobianos (2).

Podemos ejemplificar esta situación volviendo al caso concreto de *E. coli*; el empleo generalizado durante años de las quinolonas ha provocado una resistencia que supera el 30% en algunos países, pero también la susceptibilidad de las cefalosporinas de 3ª generación se ha visto mermada de manera notable, con el aumento concomitante de las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (2).

2. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

2.1. *Anatomía básica del aparato urinario*

Describiremos brevemente la anatomía del aparato urinario para poder comprender la patología infecciosa que puede afectar a las estructuras que lo componen.

El aparato urinario lo conforman los distintos órganos que participan en el filtrado del plasma y la excreción de los productos de desecho resultantes que constituyen la orina. Se puede dividir fundamentalmente en dos partes, los dos riñones y las vías urinarias, donde se incluyen los dos uréteres, la vejiga y la uretra.

Los riñones se encuentran en el espacio retroperitoneal a ambos lados de la columna vertebral, aproximadamente a nivel de D11-D12. Son los principales responsables del filtrado plasmático y, por tanto, de la producción de la orina, aunque también realizan otras funciones.

Anatómicamente se distinguen dos regiones, la zona cortical y la zona medular, pero ambas se consideran tejido funcional o parénquima renal. La médula está compuesta por las pirámides renales, que confluyen en los cálices menores, constituidos por las nefronas que suponen la unidad funcional urinaria básica. A su vez, varios cálices desembocan en la denominada pelvis renal, que funciona como punto de unión con el uréter y forma la porción inicial del tracto urinario.

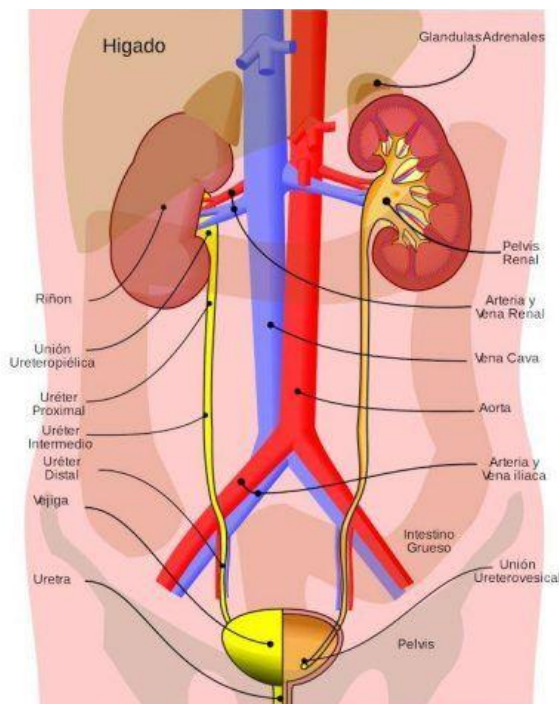
Los uréteres son los conductos que transportan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga, terminando en los meatos ureterales que funcionan como una válvula, evitando el paso de la orina en sentido retrógrado. Su longitud es variable, entre 21 y 30 cm, con una anchura de 3 a 4 mm. La pared ureteral contiene músculo liso que permite el peristaltismo para el avance de la orina.

La vejiga es un órgano hueco que constituye el almacén de la orina, básicamente. Tiene una capacidad aproximada de 300 a 450 ml. Al igual que ocurre con los uréteres, en las paredes encontramos músculo liso, en este caso conocido como músculo detrusor, que junto a los músculos de la pared abdominal permite el vaciado de la vejiga y la evacuación de la orina hacia la uretra.

Finalmente, la uretra comunica la vejiga con el exterior. Es importante resaltar las marcadas diferencias que existen entre ambos sexos en cuanto a su anatomía, pues resulta fundamental para comprender la patogenia de las infecciones urinarias, como veremos más adelante.

La uretra femenina es mucho más corta que la masculina, alrededor de 3 o 4 cm tan sólo, y desemboca por delante del orificio vaginal, en la propia vulva. Su corta longitud, y la cercanía que presenta con el introito vaginal y con el periné, explican la mayor incidencia de este tipo de infecciones en mujeres. Por su parte, en varones la uretra mide unos 20 cm y en ella se distinguen distintas porciones. Cabe señalar la estrecha relación que presenta la primera porción con la próstata, ya que esta última se encuentra abrazándola, lo que justifica algunos de los síntomas presentes en la prostatitis aguda (3).

Ilustración 1. Anatomía del aparato urinario (3).



2.2. Definición

Una infección del tracto urinario consiste en la colonización y proliferación microbiana a cualquier nivel de las vías urinarias, de origen bacteriano en la mayoría de los casos (4), y acompañada de una clínica variable. El tracto urinario debe ser un medio estéril en condiciones normales, por lo que la presencia de patógenos se considera anormal (5).

Sin embargo, no debemos confundirlo con otra entidad como la bacteriuria asintomática, considerada como el aislamiento en orina de un germen con un recuento de colonias significativo en dos o más muestras y sin síntomas asociados (5). No implica, por tanto, agresión urotelial, y solo requiere tratamiento en casos muy concretos (mujeres embarazadas y pacientes sometidos a cirugía urológica).

2.3. Clasificación

Podemos clasificar las infecciones urinarias de forma anatómica o según su localización, entre las que afectan al tracto urinario inferior o de vías bajas y las que afectan al tracto urinario superior o de vías altas. En muchos casos comparten ciertos aspectos como etiología o patogenia, pero presentan una serie de connotaciones clínicas y terapéuticas diferenciales que obligan a estudiarlas por separado.

Entre las ITU inferior encontramos la cistitis aguda que afecta a la vejiga, la uretritis aguda que supone una inflamación de la uretra y la prostatitis bacteriana aguda, una infección limitada a la próstata masculina. La bacteriuria asintomática podría considerarse de vías urinarias bajas, pero como ya se ha aclarado no constituye una infección como tal.

Por su parte, la PNA implica la infección del parénquima y pelvis renal y, por tanto, es la principal representante de las ITU de vías altas. Otras entidades menos frecuentes dentro de este grupo serían la nefritis bacteriana aguda, focal o difusa, el absceso intrarrenal y el absceso perinéfrico o perirrenal (4).

Atendiendo al grado de complicación, desde un punto de vista práctico y terapéutico, distinguimos entre ITU no complicada e ITU complicada; esta última hace referencia a la infección sobre un tracto urinario que presenta anomalías estructurales y/o funcionales (2), o que ha sufrido instrumentación urológica de cualquier tipo (sondaje vesical, cirugía urológica previa, etc.).

Las ITU no complicadas se caracterizan por un riesgo muy bajo de invasión tisular y una respuesta adecuada a un tratamiento antibiótico estándar corto (4). Suelen ocurrir predominantemente en mujeres jóvenes con escasa comorbilidad.

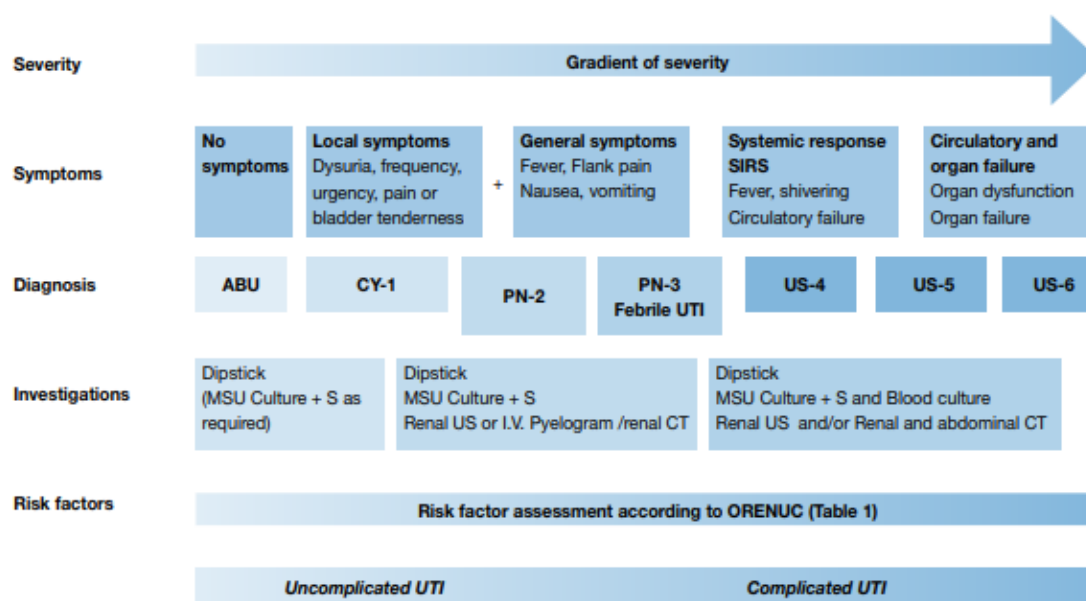
Esta última clasificación se relaciona de forma estrecha con el grado de severidad de la ITU establecido por la European Association of Urology (EAU), la cual define distintos escalones de gravedad en función, principalmente, de la clínica y extensión de la infección (6) (figura 1).

De este modo, en primer lugar encontraríamos la bacteriuria asintomática; después la cistitis, con un grado de severidad 1 y caracterizada por un síndrome miccional pero sin síntomas sistémicos; posteriormente las PNA, grado 2 y 3, diferenciadas por la presencia de fiebre en la de mayor severidad, y que comparten la clínica característica de dolor en flanco, náuseas y vómitos; el último lugar queda reservado para la enfermedad

infecciosa generalizada, la sepsis, con grados de gravedad del 4 al 6, en función de si se produce una respuesta sistémica con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o, en el peor de los casos, shock séptico con fallo multiorgánico (6).

Esta clasificación considera ITU no complicada hasta las PNA grado 2 y 3, estableciendo la sepsis como sinónimo de complicación (6).

Figura 1. Clasificación de las ITU en función del grado de severidad (6).



ABU: bacteriuria asintomática; CY: cistitis; PN: pielonefritis; US: sepsis urinaria; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UTI infección del tracto urinario; MSU: muestra de orina.

Por último, la cronología de las ITU no es tanto otra forma de clasificación, sino un aspecto importante a tener en cuenta, por su gran capacidad para recidivar y reinfectar a personas predispuestas.

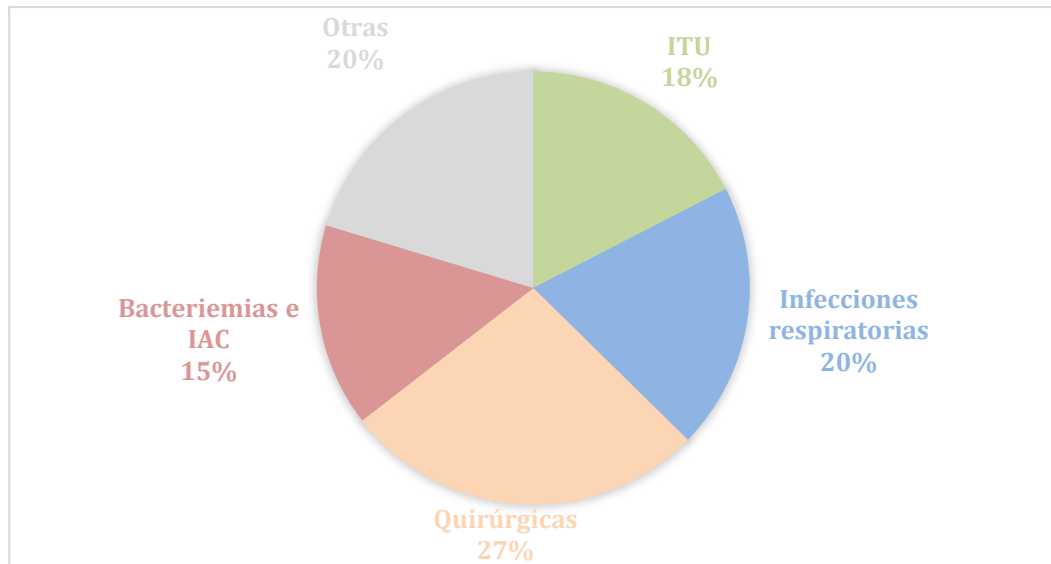
Con el término recidiva consideramos toda recurrencia de la infección urinaria por el mismo microorganismo en un intervalo de tiempo inferior a seis semanas. La reinfección, por el contrario, hace referencia a la ITU recurrente por el mismo o distinto microorganismo tras seis semanas del cuadro infeccioso inicial (7).

2.4. Epidemiología e impacto económico

La ITU es una patología extremadamente común, siendo considerada, incluso, la infección comunitaria de origen bacteriano más prevalente (8), y el segundo proceso infeccioso de mayor incidencia (9) tras las infecciones respiratorias de origen viral.

Además, tradicionalmente ha constituido la infección nosocomial más frecuente junto a la neumonía, alrededor del 20% de todas las infecciones adquiridas en el medio hospitalario (10), aunque en los últimos años las infecciones quirúrgicas han cobrado mayor protagonismo (11) (figura 2). También es responsable de aproximadamente el 30% de complicaciones infecciosas en pacientes trasplantados renales (12).

Figura 2. Prevalencia de las principales infecciones nosocomiales (11).



ITU: infecciones del tracto urinario; IAC: infecciones asociadas a catéter.

De esta manera, se estima que aproximadamente la mitad de las mujeres en edad adulta, entre el 40% y el 60%, padecen al menos una ITU a lo largo de su vida, y una de cada tres mujeres habrá padecido un episodio a los 24 años (6). La cistitis aguda no complicada representa el 90% de los casos (9).

Por el contrario, es bastante más inusual en varones. Es relativamente habitual en niños de corta edad, principalmente en el primer año de vida, pero con el desarrollo genital la patogenia se vuelve anatómicamente menos factible. En las etapas preescolar y escolar, por tanto, comienza a hacerse más prevalente en niñas, relacionándose su aparición en varones con anomalías congénitas del tracto urinario (13).

Se estima que tan solo un pequeño porcentaje de hombres entre los 15 y los 50 años han sufrido un episodio de cistitis aguda no complicada, generalmente en pacientes con otros factores de riesgo asociados (6). Esta incidencia aumenta de forma directamente proporcional con la edad, de tal forma que la frecuencia estimada en la comunidad es de 0,9-2,4 casos por cada 1000 hombres menores de 55 años, y asciende hasta 7,7 casos en varones con 85 años o más, representando la causa más frecuente de bacteriemia en este grupo de edad (14).

Comparando ambos sexos, podríamos afirmar que los casos registrados por debajo de los 80 años suponen el doble en mujeres, pero tienden a igualarse por encima de esta edad (14). Tras la menopausia el riesgo de infección aumenta debido a la disminución de estrógenos que condiciona un aumento del pH vaginal, con el consecuente cambio de la flora bacteriana vaginal, pero la adición de otros factores de riesgo asociados con la edad en varones, principalmente la patología prostática, determinan un aumento relativo de los episodios con respecto al sexo femenino.

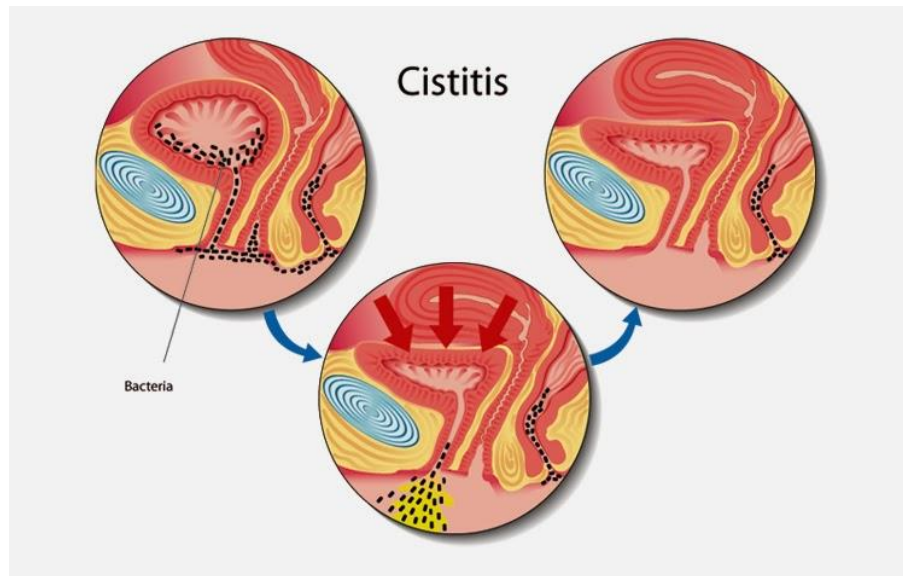
Aunque no disponemos de estudios pormenorizados o datos referentes a la incidencia global de ITU en Europa, podemos tomar como referencia, y siempre con cautela, los resultados para EEUU publicados por la EAU. En dicho país, las infecciones urinarias suponen 7 millones de consultas médicas anuales y son responsables del 15% de prescripciones antibióticas en atención primaria. Además, determinan más de 100000 ingresos hospitalarios al año, fundamentalmente en forma de PNA (6).

En definitiva, toda esta información gira alrededor de una misma idea: la ITU es una patología infecciosa muy prevalente por lo que, consecuentemente, consume una cantidad importante de recursos sociosanitarios. A pesar de tratarse de una enfermedad, en principio, con escasas complicaciones y buen pronóstico, el notable impacto económico que representa de forma mundial obliga a un análisis exhaustivo y una optimización de los medios empleados para su diagnóstico, tratamiento y prevención.

2.5. Patogenia y factores de riesgo

La porción más distal de la uretra se encuentra colonizada por flora cutánea y vaginal comensal, pero el resto del tracto urinario y la orina que alberga son estériles en condiciones normales (2).

Existen tres mecanismos principales por los que se puede desencadenar una infección a dicho nivel: vía ascendente, vía hematógena y por contigüidad. La vía ascendente constituye, sin duda, la más frecuente (ilustración 2). Habitualmente, los microorganismos endógenos pertenecientes a la flora intestinal que se encuentran alrededor del ano y periné alcanzan la mucosa periuretral, colonizando y ascendiendo a través de la uretra hasta vejiga, y en el caso de las infecciones del tracto urinario superior, alcanzando el uréter y finalmente la pelvis renal.

Ilustración 2. Infección por vía ascendente en la cistitis aguda.

De forma más excepcional las bacterias pueden proceder de la vagina, mediante una inoculación directa como resultado del coito o, incluso, pueden tener un origen exógeno, introduciéndose los microorganismos ambientales en la vía urinaria durante su manipulación (2).

De esta forma, y debido a las características anatómicas diferenciales, se explica que este tipo de infecciones prevalezcan en mujeres; la cercanía del meato uretral con el periné y el ano, y la corta longitud de la uretra constituyen factores predisponentes en el sexo femenino.

Las otras dos vías resultan prácticamente anecdóticas; una bacteriemia puede motivar la llegada de los microorganismos a las vías urinarias, pero es un proceso poco habitual y se da principalmente en pacientes graves. Por su parte, la migración transmucosa de la flora fecal desde el recto puede generar una invasión por contigüidad, mecanismo que cobra mayor importancia en varones, fundamentalmente en las prostatitis, donde la vía ascendente resulta menos habitual.

El cuerpo humano cuenta con una serie de mecanismos de defensa que tratan de eliminar los microorganismos patógenos, tratando de desecharlos por el flujo de orina. Así bien, el pH urinario, la osmolaridad, la concentración de urea y ácidos orgánicos, la presencia de citoquinas e IgA secretora, contribuyen a la expulsión de las bacterias, pero cuando estas barreras fallan, se inicia su adhesión al uroepitelio con la consecuente infección posterior, que dependerá de la lucha entre la virulencia del germen y los factores protectores del huésped (2).

A continuación, expondremos los principales factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de las ITU. En primer lugar, cabe decir que se modifican principalmente con la edad, los hábitos conductuales, algunos determinantes genéticos y las características anatómicas y fisiológicas del tracto urinario (2).

En mujeres en edad adulta, considerando un intervalo comprendido entre los 15 y los 50 años, el coito, una nueva pareja sexual en el año anterior, la utilización de espermicidas, el uso previo de antibióticos y los antecedentes de ITU en la infancia y/o en mujeres familiares de primer grado, son los principales factores predisponentes.

El inicio de la actividad sexual supone un verdadero punto de inflexión, constituyendo el factor de riesgo más determinante, de tal forma que muchas mujeres no sufren una infección de orina hasta que no comienzan a mantener relaciones sexuales. El riesgo de padecer esta patología aumenta 3,5 veces con el coito y, además, presenta una relación directamente proporcional con la frecuencia con la que se lleva a cabo: riesgo 0 (no coitos en 7 días), ascendiendo a 2,6 (3 coitos en 7 días) y a 9 veces (7 coitos en 7 días) (2). La gestación también predispone.

Por su parte, en mujeres postmenopáusicas con una edad entre los 50 y 70 años, los principales factores de riesgo a tener en cuenta son el descenso marcado de estrógenos, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, ITU previa y fenotipo no secretor (hace referencia a pacientes que genéticamente presentan una mucosa urinaria más susceptible a la adherencia de las enterobacterias como *E. coli*) (2).

En este grupo de edad, la condición fundamental es la depleción de estrógenos, lo que determina un aumento del pH vaginal y una alteración de la flora saprófita. Finalmente, en mujeres ancianas mayores de 70 años, se añaden el sondaje vesical permanente y las alteraciones cognitivas como factores predisponentes.

Si nos referimos al sexo masculino, en hombres adultos menores de 50 años la ITU se asocia a infección por VIH, sexo anal principalmente homosexual, relaciones sexuales con mujeres que padecen ITU por *E. coli* y varones no circuncidados. En ausencia de estos factores de riesgo, la infección se suele deber a la presencia de alteraciones anatómicas de la vía urinaria y se considera como una ITU complicada. Por encima de esta edad, la obstrucción del flujo de orina, provocada generalmente por la patología prostática o litiasis, juega un papel fundamental.

Por último, cabe señalar que las alteraciones de la inmunidad como las propias inmunodeficiencias, así como una enfermedad tan prevalente como la diabetes, también exponen a una mayor incidencia de infecciones urinarias.

2.6. Cuadro clínico

Existen síntomas comunes a los distintos tipos de ITU inferior, y otros dependientes de la estructura específica afectada. El síndrome miccional conformado por disuria (dolor o molestias con la micción), polaquiuria (micciones repetidas y numerosas, pero con escasa diuresis) y tenesmo vesical (sensación de necesidad de seguir orinando tras concluir la micción, y dificultad o imposibilidad para conseguirlo), constituye el cuadro más específico y compartido.

2.6.1. Cistitis aguda no complicada

En la cistitis aguda, este síndrome miccional puede acompañarse de dolor a nivel de hipogastrio o suprapúbico, en relación con la vejiga, y en muchos casos, de hematuria, denominándose en este caso cistitis hemorrágica. La urgencia miccional o incontinencia urinaria, y la disminución del volumen de diuresis, también son síntomas habituales. En ancianos este cuadro clínico puede no estar presente (7).

2.6.2. Uretritis aguda

Como hemos visto, la cistitis es más frecuente en mujeres, sin embargo, tanto la uretritis como la prostatitis aguda son exclusivas de los varones. La uretritis aguda se considera como entidad infecciosa en la mayoría de los casos una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que afecta a hombres; se debe aclarar, sin embargo, que los síntomas de inflamación uretral también se pueden observar en el sexo femenino, pero habitualmente en el seno de una infección vesical.

Los síntomas más específicos en la uretritis aguda son el prurito uretral y la secreción mucopurulenta a través del meato urinario, añadidos al síndrome miccional (15). Para que se considere su evolución como aguda la duración del cuadro clínico debe ser inferior a 3 meses.

2.6.3. Prostatitis aguda

En el caso de la prostatitis aguda, a los síntomas irritativos del tracto urinario inferior se pueden asociar fiebre, dolor hipogástrico o en periné y, ocasionalmente, uropatía obstructiva (14). La presencia de fiebre es el hallazgo más diferencial, inusual en las otras dos entidades, principalmente en la cistitis. Como ocurría en la uretritis aguda, la duración inferior a 3 meses supone el límite para considerar la evolución como aguda o crónica.

2.7. Diagnóstico

2.7.1. Cistitis aguda no complicada

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico compatible, apoyado por la demostración de una orina patológica. Ante una mujer con sospecha de cistitis aguda no complicada, la realización únicamente de una tira reactiva de orina es una alternativa válida al análisis microscópico de orina.

Las tiras reactivas de orina constituyen un análisis químico rápido, eficiente y bastante fiable para el diagnóstico de las ITU. Tan solo hay que recoger una muestra de orina y sumergir la tira que contiene una serie de reactivos desecados unidos a una fase sólida que se encuentra adherida a un soporte plástico (16).

En el mercado disponemos, habitualmente, de tiras reactivas cualitativas y/o semicuantitativas. Los principios químicos considerados más relevantes para el diagnóstico son los nitritos y leucocitos, y de manera menos importante el aislamiento de sangre, pero incluye otros como bilirrubina, cuerpos cetónicos, proteínas, glucosa, pH, densidad, urobilinógeno y ácido ascórbico (16).

La presencia de nitritos y leucocitos en orina constituyen signos indirectos de una probable infección local. Los nitritos son el resultado de la transformación de los nitratos urinarios por la enzima nitratorreductasa, presente en bacterias del grupo *Enterobacteriaceae* como *E. coli*, por lo que su negatividad no descarta la existencia de otros microorganismos (17); otras causas de falsos negativos pueden ser una dieta pobre en nitratos o un tiempo corto de incubación de la orina en la vejiga. Por su parte, la detección de leucocitos se basa en el análisis de la enzima esterasa leucocitaria.

La sensibilidad de los nitritos en la tira reactiva de orina para el diagnóstico de ITU es del 81%, frente al 77% de la esterasa leucocitaria. La presencia de ambos aumenta la sensibilidad hasta el 94%. En cuanto a la especificidad, los nitritos si presentan una

marcada diferencia con respecto a la esterasa leucocitaria (87% frente al 54%) (17). La ausencia de ambos descarta ITU con una seguridad elevada.

Según el fabricante, incluirá una leyenda con una escala de colores que nos informará de la positividad o negatividad para el reactivo, y en el caso de las tiras semicuantitativas, el grado de positividad medido por el número de cruces (figura 3). No requiere de un procesamiento posterior de la muestra.

Figura 3. Leyenda de una tira reactiva de orina.

Test	Results/Resultats / Resultados / Ergebnisse						
Leukocytes/Leucocytes Leucocitos/Leukozyten	 neg.	 trace	 +70	 ++125	 +++500	 WBC / μ L	
Nitrite/Nitritos Nitrit	 neg.	 trace	 pos.				
Urobilinogen/Urobilinogène Urobilinógeno	 0.1 ← Normal → 1(16)		 2(33)		 4(66)	 8(131)	 mg/dL (μ mol/L)
Protein/Protéines Proteínas	 neg.	 trace	 +30(0.3)	 ++100(1.0)	 +++300(3.0)	 ++++1000(10) mg/dL (g/L)	
pH	 5	 6	 6.5	 7	 7.5	 8	 8.5
Blood/Sang Sangre/Blut	 neg.	 Hemolysis trace	 +25	 ++80	 +++200	 Non Hemolysis+10	 ++80 RBC/ μ L
S.G./Densité Densidad/Spesz.Gew.	 1.000	 1.005	 1.010	 1.015	 1.020	 1.025	 1.030
Ketones/Cétones Cetonas/Ketonkörper	 neg.	 ±5(0.5)	 ±15(1.5)	 ++40(3.9)	 +++80(8)	 ++++160(16) mg/dL (mmol/L)	
Bilirubin/Bilirubine Bilirubina	 neg.	 +		 ++	 +++		
Glucose/Glucosa	 neg.	 ±100(5.5)	 +250(14)	 ++500(28)	 +++1000(55)	 ++++2000(111) mg/dL (mmol/L)	

Teniendo en cuenta que las tiras reactivas presentan una sensibilidad y especificidad similar al análisis microscópico de orina, permitiendo obtener un resultado más rápido y con un menor coste, las convierte en la prueba de screening en muchos casos (17).

No se recomienda la realización de urocultivo en cistitis no complicada de forma sistemática; su extracción estará indicada en determinadas situaciones clínicas como sospecha de pielonefritis aguda, síntomas atípicos, persistencia o recurrencia del cuadro

a las 2-4 semanas de haber finalizado el tratamiento antibiótico, mujeres gestantes y sospecha de ITU en varones (6).

2.7.2. Uretritis aguda

De nuevo, para establecer el diagnóstico de presunción de uretritis aguda se presta atención a los síntomas característicos, principalmente síndrome miccional más prurito genital y/o secreción mucopurulenta a través de la uretra, y la demostración de inflamación uretral. Para ello se deben cuantificar los leucocitos por campo, ya sea en una muestra de exudado uretral mediante tinción de Gram, o bien con un análisis microscópico de orina (15).

Como punto de corte para el exudado uretral se considera positiva la presencia de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo, mientras que se requieren al menos 10 leucocitos por campo en la muestra de orina (15).

Posteriormente, una vez orientado el diagnóstico clínico, se llevarán a cabo otras pruebas complementarias para conocer el agente etiológico responsable, que incluyen: tinción de Gram, que además del recuento de leucocitos nos permite estudiar la presencia de diplococos gramnegativos intracelulares (*Neisseria gonorrhoeae*), cultivo del exudado uretral en distintos medios selectivos y técnicas de detección de ácidos nucleicos, siendo de elección la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), recomendada por su alta sensibilidad y especificidad. Cabe señalar que para el diagnóstico de uretritis se requiere un urocultivo estéril (15).

Al tratarse de una ETS, se debe realizar además un despistaje de otras infecciones sexuales como sífilis o VIH (6,15).

2.7.3. Prostatitis aguda

En la prostatitis aguda cobra especial importancia el cultivo de orina. Se considera un resultado cuantitativo positivo cuando se aíslan al menos 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) de un único microorganismo, o dos distintos y 10^3 UFC, según el contexto clínico, cuando la muestra se ha obtenido por micción espontánea. Cuando la muestra se consigue a través de la colocación de un catéter uretral, basta con 100 UFC para establecer el resultado como relevante (14).

En este caso, la piuria o presencia de leucocitos en orina pierde relevancia, ya que constituye un hallazgo muy habitual en los varones de edad avanzada que más

frecuentemente sufren este tipo de infección. Se le otorga mayor importancia a la bacteriuria, que si bien no confirma el diagnóstico de ITU, lo sugiere (14).

El antígeno prostático específico (PSA) normalmente se encuentra elevado en las prostatitis agudas de origen bacteriano y otras infecciones urogenitales. Suele normalizarse en la mitad de los enfermos tras recibir el tratamiento antibiótico durante 4 semanas. Su determinación puede utilizarse para apoyar el diagnóstico, pero su presencia no confirma en ningún caso el diagnóstico debido a que constituye un hallazgo común a otras patologías localregionales.

Si no existen estudios urológicos previos, se recomienda la realización de una prueba de imagen para descartar anomalías del tracto urinario. Asimismo, la presencia de fiebre obliga a descartar uropatía obstructiva mediante ecografía renal o tomografía computarizada (TC) con administración de contraste intravenoso (14).

No está indicada la realización de rutina de biopsia prostática ni ecografía transrectal, aunque esta última podría resultar útil en determinados casos para evidenciar la presencia de abscesos, calcificaciones o dilatación de las vesículas seminales.

2.8. Tratamiento

2.8.1. Cistitis aguda no complicada

En la cistitis aguda no complicada, en primer lugar, tendremos que plantearnos si está indicado iniciar tratamiento antibiótico. En mujeres, del 25% al 42% de los casos se podrían resolver de forma espontánea (18,19), sin embargo, la Guía de Infecciones Urológicas de la EAU recomienda la antibioterapia ya que ha demostrado aumentar de manera notable la probabilidad de éxito clínico frente a placebo (6).

La elección de un tratamiento empírico adecuado debe estar guiada por una serie de factores: agentes etiológicos más frecuentes y su patrón de sensibilidad, comorbilidades del paciente (insuficiencia renal o hepática), efectos adversos y perfil de seguridad del fármaco, historia de alergia a antibióticos, tratamientos antimicrobianos previos, concentraciones urinarias alcanzadas por el fármaco, coste del mismo y disponibilidad según el medio (6,18).

Teniendo en cuenta estas observaciones, en muchos países de Europa se consideran de primera línea las siguientes tres opciones en mujeres: fosfomicina trometamol 3 g en monodosis, pivmecillinam 400 mg durante 3 días y nitrofurantoína macrocristalina 100 mg dos veces al día durante 5 días. En España, el régimen de

fosfomicina en dosis única se ha prescrito tradicionalmente con frecuencia, debido a la comodidad que supone para el paciente y los buenos resultados clínicos obtenidos. Además, muchas de las cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) presentan sensibilidad para fosfomicina. Sin embargo, el uso recurrente en la comunidad de este antibiótico ha provocado un aumento de las resistencias (6).

Se incluyen como alternativas válidas el uso de cotrimoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 3 días o trimetoprim 200 mg durante 5 días, pero tan solo en áreas donde la resistencia de *E. coli* sea inferior al 20%. Las quinolonas no deben elegirse como primera opción por los potenciales efectos adversos y el riesgo de selección de cepas resistentes. Tampoco se deben considerar las aminopenicilinas por la elevada resistencia global existente; podría utilizarse en combinación con un inhibidor de betalactamasas, pero al igual que ocurre con las cefalosporinas, presentan escasa eficacia en terapias cortas (6).

Tabla 1. Tratamiento antibiótico recomendado para cistitis aguda no complicada en mujeres sanas (6).

Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy	Comments
<i>First choice</i>			
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day	
Nitrofurantoin macrocrystal	100 mg bid	5 days	avoid in G6PD deficiency
Pivmecillinam	400 mg tid	3 days	
<i>Alternatives</i>			
Ciprofloxacin	250 mg bid	3 days	not during pregnancy
Levofloxacin	250 mg qd	3 days	not during pregnancy
Ofloxacin	200 mg bid	3 days	not during pregnancy
Cephalosporin (e.g. cefadroxil)	500 mg bid	3 days	Or comparable (see Appendix 4.5)
<i>If local resistance pattern is known (E. coli resistance < 20%)</i>			
TMP	200 mg bid	5 days	TMP not in the first trimenon of pregnancy
TMP- SMX	160/800 mg bid	3 days	SMX not in the last trimenon of pregnancy

SD = single dose; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; TMP = trimethoprim; SMX = sulphamethoxazole.

En varones se recomiendan tratamientos más prolongados, de al menos 7 días de duración, preferiblemente con cotrimoxazol o fluoroquinolonas (teniendo en cuenta la probabilidad de resistencias). En gestantes los ciclos cortos pueden ser adecuados y los antibióticos utilizados similares, tratando de evitar el uso de trimetoprim en el primer trimestre y sulfonamidas en el último (6).

En el caso de insuficiencia renal, la mayoría de fármacos no requieren ajuste de dosis con filtrados glomerulares superiores al 20%, salvo aquellos nefrotóxicos como los

aminoglucósidos. Las tetraciclinas y la nitrofurantoína estarían contraindicadas; se podría utilizar doxiciclina (6).

2.8.2. Uretritis aguda

Se debe iniciar tratamiento ante una tinción de Gram que confirme la uretritis, sin necesidad de esperar a los resultados microbiológicos. Para la elección de la antibioterapia resulta importante distinguir entre uretritis gonocócicas y uretritis no gonocócicas.

El aumento de las resistencias del gonococo a cefalosporinas observado en los últimos años ha obligado a la indicación de un tratamiento combinado; ceftriaxona 250 mg vía intramuscular asociado a azitromicina 1 g vía oral, ambos en dosis única, constituyendo el tratamiento de elección.

Si no se dispone de una cefalosporina administrable intramuscularmente, ceftriaxona podría sustituirse por cefixima 400 mg vía oral, requiriendo en este caso azitromicina 2 g asociada. En el supuesto de fallo del tratamiento o resistencia demostrada a cefalosporinas, podría aumentarse la dosis de ambos fármacos en el primer caso (ceftriaxona 2 g intramuscular más azitromicina 2 g oral), o cambiar ceftriaxona por gentamicina 240 mg intramuscular en el segundo caso. Esta última alternativa también podría utilizarse en la alergia a betalactámicos.

Por otro lado, en las uretritis no gonocócicas doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas durante 7 días es la opción de primera línea. Azitromicina 1 g en dosis única se considera una alternativa válida, o si se aísla *Mycoplasma genitalium* un ciclo de azitromicina, con 500 mg vía oral inicialmente seguidos de 250 mg cada 24 horas durante 4 días (15).

Con respecto a las parejas sexuales del paciente, se recomienda la evaluación de las mismas en los 2 meses anteriores al inicio del cuadro y la administración de la misma pauta antibiótica (15). Se debe indicar a ambos que eviten mantener relaciones sexuales durante los primeros 7 días del inicio del tratamiento.

2.8.3. Prostatitis aguda

La diferencia fundamental del tratamiento en la prostatitis aguda con el resto de ITU es la duración. Se deben completar entre 2 y 4 semanas de antibioterapia. Los antimicrobianos más utilizados son las penicilinas de amplio espectro, las cefalosporinas

de tercera generación, frecuentemente asociadas a un aminoglucósido como gentamicina, y las fluoroquinolonas (14). Se aconseja el inicio del tratamiento por vía intravenosa, pudiendo secuenciar a vía oral cuando se comprueba una disminución de los reactantes de fase aguda y una mejoría clínica evidente (6).

A continuación, se exponen algunos regímenes de antibioterapia contrastados: por vía intravenosa se puede administrar ceftriaxona 1-2 g cada 24 horas o cefotaxima 2 g cada 6-8 horas, a los que se puede añadir gentamicina o tobramicina en dosis de 5-7 mg/kg de peso al día. Ante pacientes con sospecha de gérmenes multirresistentes, se recomienda el uso de un carbapenem como meropenem (1 g cada 6-8 horas) o ertapenem (1 g cada 12-24 horas), o también piperacilina-tazobactam 4-0,5 mg cada 6-8 horas.

Para continuar el tratamiento por vía oral tras la defervescencia se debe tener en cuenta el antibiograma, dando preferencia a ciprofloxacino (500 mg cada 12 horas) o levofloxacino (500-750 mg al día), y, en segundo lugar, cotrimoxazol (160/800 mg cada 12 horas). Las fluoroquinolonas presentan una gran penetración tisular en el tejido prostático, pero se debe tener en cuenta la alta tasa de resistencias que presenta *E. coli* en nuestro medio. En este caso, una cefalosporina de 3ª generación como cefixima 400 mg una vez al día podría ser una opción válida.

Debido a la frecuente dificultad para la micción que suelen presentar los pacientes, como consecuencia de la inflamación prostática, se recomienda la toma concomitante con un alfa-bloqueante como la tamsulosina, que ayuda a relajar el tejido prostático (14).

2.9. Evolución y seguimiento

2.9.1. Cistitis aguda no complicada

La evolución natural es hacia la curación. Como ya se ha mencionado, aproximadamente del 25% al 50% de las cistitis agudas no complicadas podrían resolverse en 2-4 semanas de manera espontánea, sin recibir ningún tipo de tratamiento, aunque los estudios han demostrado que la antibioterapia mejora los resultados clínicos (18,19).

Por lo general, no se recomienda realizar nuevos análisis de orina ni urocultivos de control en ausencia de síntomas, excepto en gestantes. En mujeres que permanecen sintomáticas tras concluir el tratamiento, o el cuadro clínico recurre 2 semanas más tarde,

se aconseja la extracción de un urocultivo y utilizar un antibiótico distinto ampliando la duración a 7 días (6).

Estos episodios infecciosos locales no complicados se van a resolver sin secuelas médicas a largo plazo (no se ha demostrado la asociación con el desarrollo de insuficiencia renal crónica, cicatrices renales o hipertensión arterial); las complicaciones podrían aparecer en subpoblaciones como la pediátrica, gestantes o mujeres diabéticas (8).

Sí pueden resultar relevantes las frecuentes recurrencias, con una tasa significativamente mayor a los 6 meses para las infecciones producidas por *E. coli* (19). Se consideran ITUs recurrentes cuando se producen 3 o más infecciones durante 12 meses, o 2 infecciones en 6 meses (20).

La progresión a pielonefritis aguda es posible pero rara (20). El manejo de la cistitis aguda complicada y la pielonefritis aguda se desarrollará más adelante.

2.9.2. Uretritis aguda

Se aconseja un seguimiento posterior de los enfermos para comprobar la resolución del cuadro, o en su caso, la persistencia o recurrencia de los síntomas (6). Las tasas de reinfección en la uretritis aguda son elevadas, por lo que se recomienda la realización de una prueba de curación a los 3 meses en todos los pacientes (15).

Se define uretritis persistente o recurrente, que no debemos confundir con reinfección, como la no resolución de la clínica entre los 30 y 90 días de haber sufrido el episodio agudo (15). El tratamiento estará indicado cuando se descarta que los síntomas son debidos a otra causa y se confirma una tinción de Gram positiva en exudado uretral (21). En cualquier caso, las complicaciones a largo plazo son poco frecuentes y de escasa relevancia.

2.9.3. Prostatitis aguda

Si bien la prostatitis aguda es una patología habitualmente benigna puede ser potencialmente grave. Si no se instaura un tratamiento antibiótico bactericida efectivo, inicialmente por vía intravenosa, puede llevar a su rápida progresión, incluso eventualmente la muerte del paciente. Se calcula que aproximadamente un 25% de los enfermos asocian bacteriemia (supone la causa más frecuente de bacteriemia en ancianos), lo que se asocia estrechamente con una mayor probabilidad de sepsis (22,23).

También se estima que el 5% de los episodios agudos evolucionan a una prostatitis crónica (24), lo que supondría la instauración de un tratamiento aún más prolongado (4-8 semanas) preferiblemente con fluoroquinolonas o cotrimoxazol.

De una forma no del todo conocida, tanto la prostatitis bacteriana aguda como la crónica, se han relacionado con el síndrome de dolor pélvico crónico, una patología caracterizada por la presencia de dolor persistente con ausencia de demostración microbiológica que indique infección y con una fisiopatología poco conocida, múltiples etiologías posibles y resultados terapéuticos frecuentemente insatisfactorios.

3. PIELONEFRITIS AGUDA

3.1. Definición

La PNA constituye la principal representante de las ITU superior. Se caracteriza por una inflamación del parénquima, que con frecuencia también involucra a la pelvis renal (25). Típicamente aparecen signos y síntomas tanto de afectación vesical y renal como sistémica (26), a diferencia de la cistitis aguda. Por lo general, se trata también de una patología con buen pronóstico, aunque su importancia radica en las posibles complicaciones y el potencial riesgo para la vida.

3.2. Clasificación

De manera práctica, podemos distinguir entre PNA no complicadas y complicadas, cuya evolución y pronóstico difieren notablemente. Hablamos de infecciones complicadas cuando la enfermedad progresa a una pielonefritis enfisematosa, se asocia a un absceso renal corticomedular o perirrenal, aparece necrosis papilar o criterios de sepsis, pudiendo acompañarse de shock y fallo multiorgánico (25). Habitualmente, las PNA complicadas se asocian a determinados factores de riesgo de los que hablaremos más adelante.

3.3. Epidemiología e impacto económico

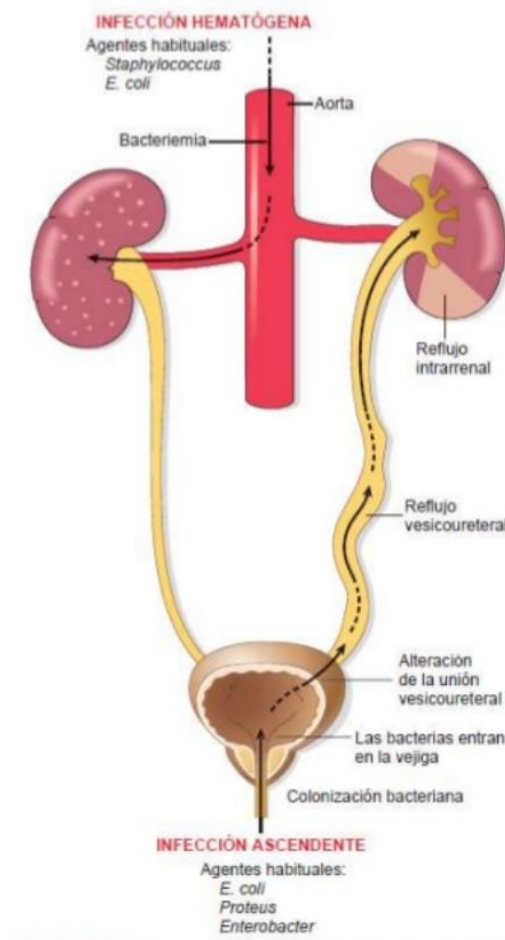
A pesar de no resultar tan frecuente como las ITU inferior, la PNA también es una patología muy prevalente. De forma global, se estima una incidencia de 10,5 a 25,9 millones de casos al año en todo mundo (26). Al igual que ocurre con la cistitis aguda, se trata de una enfermedad más prevalente en mujeres como consecuencia de determinantes anatómicos, suponiendo 12-13 casos por 10000 habitantes en el sexo

femenino, frente a 2-3 casos por 10000 habitantes en varones, tratados de manera extrahospitalaria (27).

En Estados Unidos en el año 2000 ésta entidad supuso un desembolso económico para el país de 2,1 billones de dólares, considerando los costes directos e indirectos (2,26). Generalmente, más del 80% de los pacientes pueden tratarse de forma ambulatoria, aumentando la tasa de ingresos hospitalarios en los extremos de la vida, niños y enfermos mayores de 65 años (26).

3.4. Patogenia y factores de riesgo

Fundamentalmente, las PNA ocurren como resultado del ascenso de las bacterias entéricas desde el tracto urinario inferior, viajando desde la vejiga a través de los uréteres hasta llegar a los riñones. La vía ascendente es, por tanto, la principal fuente de infección (28). De forma mucho menos frecuente, algunos microorganismos pueden alcanzar el parénquima renal de forma hematógena, secundariamente a una bacteriemia (26). La afectación por contigüidad es excepcional (ilustración 3).

Ilustración 3. Principales vías de infección en la PNA.

De la patogenia y la anatomía urinaria, se deduce que la disfunción de los meatos ureterales puede condicionar el reflujo vesicoureteral de orina, permitiendo el paso de los microorganismos al tracto superior (7). Por lo tanto, una cistitis aguda o una bacteriuria asintomática pueden progresar a una PNA, aunque esto ocurre en menos del 3% de los casos. Aquellos factores que dificulten el flujo urinario, como un útero grávidico, la hiperplasia benigna de próstata o las litiasis del tracto urinario, también aumentarán el riesgo (26).

Otros factores de riesgo que comentamos para las ITU inferior, como la actividad sexual, una pareja sexual nueva, el uso de espermicidas, la diabetes mellitus, el haber padecido infecciones urinarias previamente o los antecedentes maternos de ITU, son compartidos con la PNA. Además, otros condicionantes como la predisposición genética, así como factores propios del microorganismo como una carga microbiana elevada o la capacidad de adherirse al urotelio (26).

3.5. Cuadro clínico

Pueden aparecer signos y síntomas de afectación tanto local como sistémica (26). Los síntomas más característicos, aunque inespecíficos, que aparecen en la PNA son el dolor lumbar, más concretamente en fosa renal, fiebre ($T^a > 38^\circ\text{C}$), y en la exploración física la puño-percusión o digitopresión renal positiva apoyan fuertemente el diagnóstico. También pueden aparecer otros síntomas generales como náuseas o vómitos, o malestar general. Por otro lado, el síndrome miccional, definitorio de ITU, puede no estar presente en la afectación del tracto urinario superior.

3.6. Diagnóstico

Por el momento, no existe consenso para la creación de criterios diagnósticos. El diagnóstico se basa en un cuadro clínico compatible, donde el dolor en fosa renal y la fiebre son los síntomas más constantes y la puño-percusión renal, probablemente, el signo más específico, apoyados por una tira reactiva o análisis microscópico de orina que muestre leucocituria y/o bacteriuria (se considera relevante un recuento $\geq 10^4$ UFC/mL) (6) y un urocultivo, que deberá extraerse de forma previa al inicio del tratamiento antibiótico.

Como parte del estudio inicial también está indicada la realización de una ecografía abdominal para evaluar el tracto urinario superior en busca de posibles litiasis renoureterales, obstrucciones o hidronefrosis secundarias a las mismas, así como focos de pielonefritis focal o abscesos. Otras pruebas de imagen adicionales como la tomografía computarizada solo se realizarán en caso de persistencia de la fiebre a las 72 horas o evolución desfavorable (6).

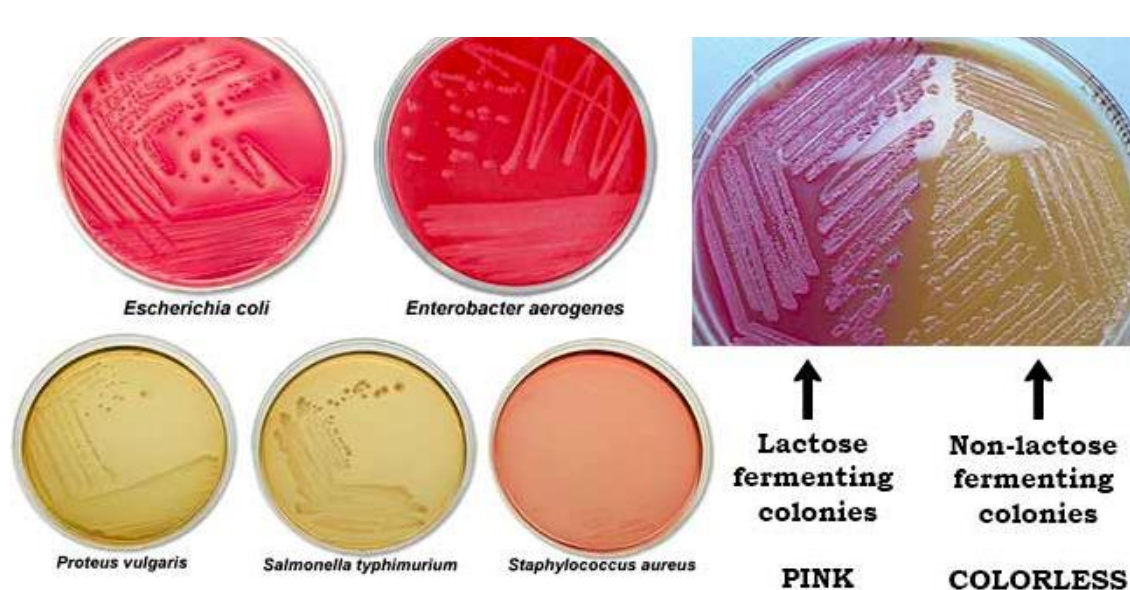
3.6.1. Urocultivo

El cultivo de orina supone una prueba diagnóstica básica, eficaz y rentable en el manejo de la PNA. La información proporcionada resulta muy relevante ya que permite calcular el recuento de colonias y, por tanto, la cantidad de bacterias vivas en la muestra, identificar el microorganismo diferenciando el género, especie, fenotipo, biotipo y genotipo, distinguir entre reinfecciones o recidivas, y, finalmente, la realización de un antibiograma para conocer la sensibilidad de la cepa a los distintos antimicrobianos. Todo ello, permitirá dirigir el tratamiento antibiótico de forma más precisa (29).

Actualmente, existe la posibilidad de utilizar dos tipos de cultivos: el procedimiento clásico en placas de Petri y los sistemas automatizados, muy útiles para la identificación de bacterias con un crecimiento rápido. En el método clásico, se suelen emplear dos

medios de cultivo. Agar-sangre es el medio rico en crecimiento utilizado de forma habitual para el conteo de las bacterias vivas en orina. Por su parte, los medios EMB de Levine o McConkey (ilustración 4), son selectivos por lo que favorecen la proliferación de la mayoría de enterobacterias (como *E. coli*) e inhiben el crecimiento de otras bacterias contaminantes. En algunos laboratorios, estas dos placas se sustituyen por una única con medio de CLED (Cistina Lactosa Electrolito Deficiente), un medio diferencial no selectivo (29).

Ilustración 4. Medio de cultivo McConkey Agar.



Una vez sembrada la muestra de orina en los medios comentados, debe transcurrir un periodo de incubación que suele oscilar entre 24 y 72 horas, tras el cual se podrá llevar a cabo el recuento de unidades formadoras de colonias por ml de orina (UFC/ml), fundamental para la interpretación de los resultados. Tradicionalmente, bacteriurias iguales o superiores a 10 UFC/ml se han considerado significativas en un 80% de los casos, cuando la muestra se ha obtenido mediante micción espontánea, aumentando hasta el 95% cuando el urocultivo se repite o se asocia síndrome miccional. Por su parte, conteos inferiores a 10 UFC/ml suelen indicar contaminación. En el caso de la orina obtenida mediante punción suprapúbica o directamente a nivel renal de forma percutánea, cualquier recuento se establece como relevante (29).

Sin embargo, debemos tener en cuenta que existen excepciones a estos criterios. Las orinas muy diluidas, con pH fuera del rango de normalidad o cuando las bacterias causantes del cuadro se caracterizan por un crecimiento lento, pueden darnos falsos negativos en auténticas ITU (29).

3.7. Tratamiento

La selección del tratamiento empírico más adecuado y la duración del mismo van a depender de dos factores fundamentalmente, la gravedad de la infección y el patrón local de resistencias antimicrobianas de los microorganismos más prevalentes en el área geográfica concreta, y así la probabilidad del paciente de albergar bacterias multirresistentes. También debemos tener en cuenta que, a diferencia de lo que ocurría en la cistitis aguda, se requiere un antibiótico con buena difusión en sangre y tejido renal, no solo a nivel urinario. Evidentemente, otros aspectos como las alergias medicamentosas y los posibles efectos secundarios deben ser considerados (26).

En la PNA leve o moderada, se considera indicado el tratamiento con una fluoroquinolona como ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas durante 7-10 días, levofloxacino 500 mg cada 24 horas durante 7-10 días o levofloxacino 750 mg cada 24 horas durante 5 días, siempre y cuando la resistencia de *E. coli* a quinolonas en la zona sea <10% (6,20,26,30). Sin embargo, en los últimos años este requisito se cumple cada vez con menos frecuencia, pues son muchos los países que alcanzan este porcentaje, superando en España el 30%. Como ventajas alcanzan una alta concentración en orina y riñón, poseen un perfil de efectos secundarios aceptable y, sobre todo, presentan una respuesta clínica excelente ($\geq 90\%$) (26), como contraindicación destaca que no se pueden emplear durante la gestación (6).

De forma similar ocurre con trimetoprim-sulfametoxazol; la concentración alcanzada en parénquima renal es adecuada y la tasa de éxito buena, pero el uso indiscriminado ha llevado a un aumento creciente de las resistencias de *E. coli*. Con una tasa de resistencias baja, se recomienda un ciclo de trimetoprim-sulfametoxazol 160 mg/800 mg 2 veces al día durante 10-14 días (26).

Otras alternativas válidas con un menor porcentaje de resistencias son las cefalosporinas de tercera generación como cefixima 400 mg al día o cefpodoxima 200 mg dos veces al día durante 10-14 días (26), o ceftibuteno 400 mg al día durante 10 días (6). Por otro lado, amoxicilina-ácido clavulánico 875 mg/125 mg cada 12 horas durante 10-14 días también resulta eficaz y ofrece la cobertura añadida frente a enterococos además de algunos bacilos gram negativos (26).

Tabla 2. Tratamiento empírico inicial en PNA no complicada leve-moderada (6).

Oral Therapy in mild and moderate uncomplicated pyelonephritis			
Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy	Reference
Ciprofloxacin	500-750 mg bid	7-10 days	[85]
Levofloxacin	500 mg qd	7-10 days	[91]
Levofloxacin	750 mg qd	5 days	[86, 87]
Alternatives (clinical but not microbiological equivalent efficacy compared with fluoroquinolones):			
Cefpodoxime proxetil	200 mg bid	10 days	[89]
Ceftibuten	400 mg qd	10 days	[88]
Only if the pathogen is known to be susceptible (not for initial empirical therapy):			
Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 mg bid	14 days	[84]
Co-amoxiclav ^{1,2}	0.5/0.125 g tid	14 days	

Note: fluoroquinolones are contraindicated during pregnancy.

¹*not studied as monotherapy for acute uncomplicated pyelonephritis.*

²*mainly for Gram-positive pathogens.*

En PNA severa, con afectación sistémica que condiciona náuseas o vómitos la administración oral no es una opción, por lo que habrá que recurrir a la vía intravenosa. Con las consideraciones mencionadas para el tratamiento oral, podríamos emplear: ciprofloxacino 400 mg cada 12 horas, levofloxacino 500-750 mg cada 24 horas, cefotaxima 2 g cada 8 horas, ceftriaxona 1-2 g cada 24 horas, ceftazidima 1-2 g cada 8 horas, cefepime 1-2 g cada 12 horas, amoxicilina-ácido clavulánico 1,5 g cada 8 horas, piperacilina-tazobactam 2,5-4,5 g cada 8 horas, ertapenem 1 g al día, meropenem 1 g cada 8 horas o imipenem-cilastatina 0,5 g- 0,5 g cada 8 horas. Tras evidenciar una mejoría clínica y/o analítica, se puede continuar con una pauta oral.

Tabla 3. Tratamiento empírico inicial en PNA no complicada severa (6).

Initial parenteral therapy in severe uncomplicated pyelonephritis		
After improvement, the patient can be switched to an oral regimen using one of the agents listed in Table 4 (if active against the infecting organism) to complete the 1-2-week course of therapy. Therefore, only daily dose and no duration of therapy are indicated.		
Antibiotics	Daily dose	Reference
Ciprofloxacin	400 mg bid	[85]
Levofloxacin ¹	250-500 mg qd	[91]
Levofloxacin	750 mg qd	[86]
Alternatives:		
Cefotaxime ²	2 g tid	
Ceftriaxone ^{1,4}	1-2 g qd	[92]
Ceftazidime ²	1-2 g tid	[93]
Cefepime ^{1,4}	1-2 g bid	[94]
Co-amoxiclav ^{2,3}	1.5 g tid	
Piperacillin/tazobactam ^{1,4}	2.5-4.5 g tid	[95]
Gentamicin ²	5 mg/kg qd	
Amikacin ²	15 mg/kg qd	
Ertapenem ⁴	1 g qd	[92]
Imipenem/cilastatin ⁴	0.5/0.5 g tid	[95]
Meropenem ⁴	1 g tid	[93]
Doripenem ⁴	0.5 g tid	[96]

Note: fluoroquinolones are contraindicated during pregnancy.

¹lower dose studied, but higher dose recommended by experts.

²not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.

³mainly for Gram-positive pathogens.

⁴same protocol for acute uncomplicated pyelonephritis and complicated UTI (stratification not always possible).

En varones, independientemente de la gravedad de la PNA, ante la posibilidad de una afectación prostática asociada y teniendo en cuenta que cualquier infección urinaria se suele considerar complicada, se recomienda una duración de al menos 2 semanas, preferiblemente utilizando quinolonas (por la posible afectación prostática) si el perfil de sensibilidad lo permite (6).

Otro aspecto fundamental, es el ámbito en el que deben ser tratadas estas infecciones. Parece evidente que los cuadros más leves con una tolerancia oral adecuada pueden ser tratados en régimen ambulatorio. Igualmente, resulta lógico pensar que las PNA con una afectación clínica severa o con presencia de complicaciones requerirán ingreso y tratamiento hospitalario en una Unidad de Infecciosas. Por su parte, los casos de gravedad moderada o con síntomas sistémicos leves, en muchas ocasiones son subsidiarios de un ingreso breve en una UCE o, incluso, seguimiento domiciliario por una Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD), con derivación directa desde el Servicio de Urgencias o tras el paso previo por la UCE.

Dada la evolución habitualmente benigna de las PNA no complicadas, así como su tratamiento antibiótico con una cefalosporina de 3ª generación de posología intravenosa

cada 24 horas en muchas ocasiones, la convierten en una patología ideal para su manejo en UCE o UHD, cuyo éxito terapéutico se ha comprobado en distintas publicaciones. Si bien, la selección de los pacientes candidatos a este tipo de régimen entraña una importancia capital (31–34).

3.8. Seguimiento, evolución y complicaciones

En pacientes que permanecen asintomáticos tras concluir el ciclo antibiótico no está indicado realizar análisis urinario o urocultivo de control, excepto en mujeres gestantes donde la bacteriuria asintomática requiere tratamiento (6).

Cuando no se objetiva una mejoría clínica tras tres días de tratamiento o la infección se resuelve, pero recurre en las dos semanas siguientes, sí se considera necesario continuar con el estudio, con la extracción de un nuevo urocultivo y pruebas de imagen para descartar defectos del tracto urinario. En ausencia de anormalidades, la explicación más habitual del fracaso terapéutico es la resistencia del microorganismo al antibiótico empírico empleado, por lo que habrá que revisar el antibiograma del primer urocultivo solicitado para una terapia más dirigida (6).

Como hemos visto, por lo general más del 80% de las PNA no complicadas pueden tratarse de forma ambulatoria. La evolución suele ser benigna con una recuperación *ad integrum*.

Tanto la cistitis aguda como la PNA pueden considerarse complicadas dependiendo de los factores de riesgo del huésped. Como ya hemos mencionado, se consideran infecciones complicadas las que asientan sobre un tracto genitourinario con algún defecto estructural o funcional, cuando el paciente presenta alguna enfermedad de base relevante que puede condicionar un peor pronóstico del proceso infeccioso (35), o si existe instrumentalización urológica reciente.

Las principales complicaciones asociadas a la PNA incluyen la sepsis, el fallo renal agudo, la aparición de un absceso renal o perinefrítico y la pielonefritis enfisematosa. Se debe solicitar una prueba de imagen, siendo la tomografía computarizada con contraste intravenoso de elección, por delante de la ecografía abdominal o la resonancia magnética (35).

En su manejo, debemos considerar una serie de diferencias fundamentales con respecto a las infecciones renales no complicadas. La afectación sistémica puede hacer necesarias medidas de soporte más intensivas como sueroterapia a dosis altas y el uso

de aminos vasoactivas administradas en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los gérmenes siguen siendo los habituales, pero con una mayor posibilidad de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y microorganismos multirresistentes lo que obliga a iniciar tratamientos empíricos de amplio espectro y con una actividad bactericida elevada. La duración del ciclo antibiótico se prolongará en algunos casos hasta los 21 días.

Además, cada entidad puede requerir una actuación específica (drenaje de un absceso renal, por ejemplo) y se debe tratar de resolver los factores asociados que han condicionado un peor pronóstico del proceso, siempre que sean modificables (se puede realizar litotricia de una litiasis renal obstructiva, pero no se puede suspender la terapia inmunosupresora de un paciente portador de un trasplante renal).

3.9. Morbimortalidad

Se le estima una mortalidad inferior al 2% (0,73% en hombres y 1,65% en mujeres) (36). En 2014, fueron 712 los fallecimientos atribuidos de forma directa a PNA en Estados Unidos. Sin embargo, si tenemos en cuenta que la septicemia provocó unas 38940 muertes ese año, y que el 10% tuvieron su origen en una PNA, podríamos concluir que alrededor de 4000 enfermos murieron como consecuencia de una infección del parénquima renal (26).

4. ETIOLOGÍA

Los agentes etiológicos, así como su patrón de resistencia a los antimicrobianos, son equiparables en la cistitis aguda y la pielonefritis no complicada, quizás varía sensiblemente la prevalencia. Los uropatógenos proceden de la propia flora intestinal en la gran mayoría de ocasiones. Más del 95% de las infecciones están ocasionadas por una única especie bacteriana (2).

Los microorganismos causantes dependen fundamentalmente de condiciones del huésped al que van a infectar: sexo, edad, diabetes mellitus, embarazo, sondaje urinario, estado inmunitario. Además, otros dos factores determinantes son la toma previa de antibióticos y los ingresos hospitalarios, sobre todo cercanos en el tiempo a la infección actual (2,19,37).

En la familia *Enterobacteriaceae*, bacilos gram negativos más conocidos como enterobacterias, encontramos los principales géneros que ocasionan las infecciones

urinarias. Con diferencia, *E. coli* supone el patógeno más prevalente con más del 70% de los casos; debido a su importancia se expondrá de forma pormenorizada más adelante.

Con una incidencia muy inferior y variable en función de la fuente consultada, encontramos las distintas especies de *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*. *Klebsiella* spp. se aísla con mayor frecuencia en edades avanzadas (38). Su máximo representante es *Klebsiella pneumoniae*, un patógeno con un frecuente origen nosocomial y que suele afectar a pacientes con otras comorbilidades, aunque su presencia también es habitual en sujetos sanos (39).

Proteus mirabilis es un bacilo gram negativo facultativamente anaerobio, comensal del tracto gastrointestinal. Posee actividad ureasa, lo que favorece el desarrollo de urolitiasis renales y vesicales debido a la alcalinización de la orina. Pero si por algo se caracteriza *P. mirabilis* es por su asociación con las ITU relacionadas con la cateterización; la presencia de fimbrias, así como su actividad ureasa ya mencionada, facilitan su ascenso y adhesión al cuerpo extraño desde el final del tubo digestivo, convirtiéndolo en el principal patógeno asociado al sondaje vesical. Además, con frecuencia se involucra en infecciones polimicrobianas (40).

Su relación con la instrumentación lo convierte en un patógeno habitual en pacientes institucionalizados, generalmente mayores de 60 años y portadores de sondaje urinario de forma crónica, así como en patología de médula espinal que condiciona defectos en la micción. Con relativa frecuencia ocasiona bacteriemia y potencialmente sepsis, alcanzando una mortalidad elevada (40).

Otro género perteneciente a la familia de las enterobacterias y causante de ITU de forma habitual es *Enterobacter* spp., principalmente dos especies bien conocidas, *E. cloacae* y *E. aerogenes*. Ambas producen infecciones nosocomiales con una incidencia creciente en la última década. *E. cloacae* es en la actualidad la especie más frecuentemente observada en la práctica clínica, sin embargo, *E. aerogenes* desencadena shock séptico con mayor facilidad lo que implica infecciones potencialmente más graves y con una mortalidad más elevada. *E. cloacae* tiende a contaminar instrumentos médicos, intravenosos y otros dispositivos hospitalarios. También puede colonizar el material quirúrgico (41).

Fuera de la familia de las enterobacterias, pero siguiendo con los bacilos gram negativos, merece mención especial *Pseudomonas aeruginosa*. Adquiere mayor importancia en el medio hospitalario, ocasionando el 7-10% de las infecciones urinarias nosocomiales (42,43). Su gran capacidad para generar múltiples resistencias antimicrobianas y de una forma rápida lo convierten en un patógeno problemático, con

una mortalidad estimada a los 30 días del 5% al 33% cuando se asocia a bacteriemia (44–47). Un estudio reciente ha comprobado que, en ausencia de bacteriemia, la mortalidad a los 30 y a los 90 días es del 17,7% y 33,9%, respectivamente. El fallo hepático avanzado, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica suponen factores de riesgo independientes para fallecimiento a los 30 días (48).

Algo parecido ocurre con las distintas especies de *Citrobacter spp.*, de nuevo pertenecientes a las enterobacterias. Las infecciones nosocomiales se encuentran en aumento debido al incremento progresivo de las resistencias antibióticas. En pacientes adultos diagnosticados de ITU el aislamiento se estima en torno al 5-12%. *Citrobacter freundii* constituye la especie más asociada a infecciones urinarias (49).

Morganella morganii es otra bacteria asociada a las ITU relacionadas con la cateterización, al igual que ocurría con *P. mirabilis*. Habitualmente se encuentra implicada en infecciones polimicrobianas, junto a otros uropatógenos como *E. coli* y *Enterococcus faecalis*. *M. morganii* modula la actividad ureasa de patógenos como *P. mirabilis*, lo que se traduce en una reducción de su capacidad para producir litiasis renoureterales y, en definitiva, en una disminución de la gravedad de las infecciones urinarias asociadas a catéter, al contrario de lo que ocurre con otras bacterias como *Providencia stuartii* que potencian su actividad ureasa (38).

El género *Serratia spp.*, y su mayor representante *S. marcescens*, tiene la particularidad de que no forma parte de la flora fecal comensal humana, por lo que se adquiere de forma exógena. Suele afectar a sujetos con enfermedades de base, provocando habitualmente ITU complicadas.

Por su parte, cuando hablamos de bacterias gram positivas productoras de ITU, destaca principalmente *Staphylococcus saprophyticus*. Como ocurría con *P. mirabilis*, tiene actividad ureasa, pero a diferencia de esta no reduce los nitratos. También es colonizante habitual del tracto gastrointestinal y los órganos genitales externos. *S. saprophyticus* constituye la segunda causa de ITU adquirida en la comunidad en mujeres sexualmente activas, suponiendo el 42% de todas las infecciones en mujeres entre 16 y 25 años. Forma parte de la flora genitourinaria comensal de más del 40% de las mujeres jóvenes. En varones, sin embargo, la incidencia es baja (50,51).

Otras bacterias gram positivas relevantes como uropatógenos, aunque con una incidencia notablemente menor, son *Enterococcus spp.* y *Streptococcus agalactiae*. Dentro del género de los enterococos destaca *E. faecalis*, suponiendo un 30% de las ITU asociadas a catéter (52–55). Por diversos mecanismos produce una inmunosupresión de

la respuesta innata mediada por macrófagos, favoreciendo las infecciones polimicrobianas, especialmente en la coinfección con *E. coli* (56).

S. agalactiae cobra mayor importancia como productor de bacteriuria asintomática en gestantes (1-3,5%), sin embargo existe más riesgo de desarrollar cistitis aguda en pacientes ancianos e inmunocomprometidos (alrededor del 2% de todas las ITU) (57,58). Su presencia en mujeres embarazadas, a pesar de cursar sin síntomas, obliga a la administración de profilaxis antibiótica intraparto para evitar la transmisión vertical al recién nacido (59). Además, el 7% de las ITU pueden complicarse en PNA, corioamnionitis o parto prematuro (60).

Tabla 4. Principales microorganismos aislados en una muestra española de 3055 pacientes (total nacional e intervalos por comunidades autónomas), distribuidos por sexo y grupos de edad (37).

	Aislamientos		Intervalo por CA (%)	Grupos de edad (%)			Sexo (%)	
	N	%		Aislamientos ≤ 40 años	Aislamientos 41-60 años	Aislamientos > 60 años	Aislamientos varones	Aislamientos mujeres
Gramnegativos								
<i>Escherichia coli</i>	2.199	70,8	66,3-81,7	71,9	73,3	70,3	60,3	73,5
<i>Klebsiella</i> spp.	211	6,8	2,9-8,5	4,2	6,7	7,9	5,7	7,1
<i>Citrobacter</i> spp.	31	1,1	0,0-1,2	0,7	1,0	0,7	1,8	0,8
<i>Enterobacter</i> spp.	54	1,8	0,0-2,4	0,5	1,6	3,1	3,4	1,3
<i>Serratia</i> spp.	5	0,2	0,0-0,9	0,1	0,0	0,4	0,7	0,1
<i>Morganella morganii</i>	25	0,8	0,0-1,4	0,5	0,8	1,0	1,1	0,7
<i>Proteus mirabilis</i>	198	6,4	4,0-9,9	8,1	6,1	5,2	8,1	5,9
<i>Proteus</i> spp.	6	0,2	0,0-0,5	0,4	0,2	0,1	0,2	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	1,4	0,0-3,3	0,8	1,0	2,2	4,9	0,6
Otros	5	0,2	0,0-0,5	0,0	0,4	0,2	0,2	0,2
Total	2.782	89,6						
Grampositivos								
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	0,6	0,0-1,5	0,5	0,6	0,7	1,5	0,4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	34	1,1	0,0-4,8	3,5	1,0	0,0	0,0	1,4
<i>Staphylococcus plasmocoagulasa negativo</i>	13	0,4	0,0-5,3	0,4	0,2	0,3	1,0	0,3
<i>Enterococcus</i> spp.	171	5,5	0,5-7,9	4,4	4,0	6,0	9,4	4,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	78	2,5	0,0-4,9	3,5	3,3	1,5	1,6	2,7
<i>Streptococcus</i> spp.	9	0,3	0,0-0,5	0,6	0,2	0,2	0,0	0,4
Total	323	10,4						

CA: comunidades autónomas.

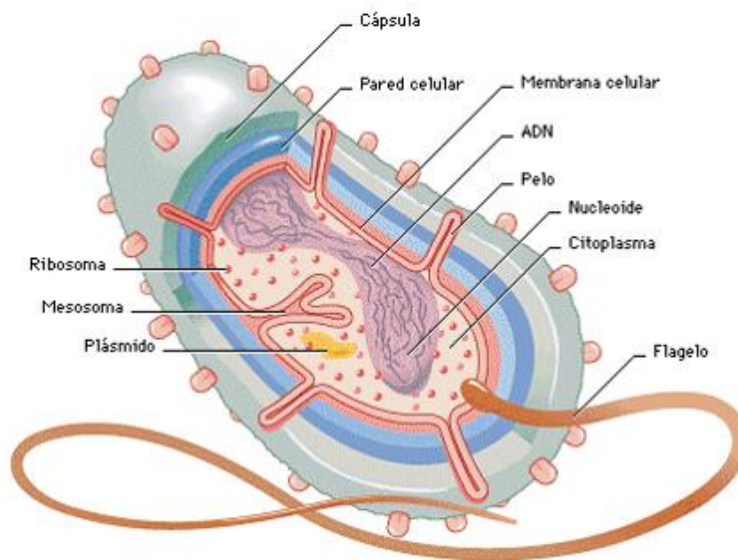
4.1. *Escherichia coli*

Ante el diagnóstico de ITU, ya sea inferior o superior, siempre debemos pensar en un microorganismo concreto como primera opción en la mayoría de circunstancias: *E. coli*. Su elevada prevalencia (entre el 75% y el 95% de los casos) lo convierten en el uropatógeno por excelencia (61–65). Los distintos tipos de pacientes, sus comorbilidades, así como las diversas situaciones clínicas, nos obligarán a tratar de abarcar otra serie de entidades, pero sin olvidar que *E. coli* seguirá siendo el agente etiológico más probable en la mayoría de los casos.

4.1.1. Características y clasificación

Como ya se ha mencionado, *E. coli* es un bacilo gram negativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, filo *Proteobacteria*, clase *Gammaproteobacteria* y orden *Enterobacteriales*. Es el miembro más importante del género *Escherichia*, al que pertenecen otras seis especies. Se trata de una bacteria aerobia o anaerobia facultativa no esporulada. Posee fimbrias y algunas especies contienen flagelos que permiten su movilidad. Fermenta la glucosa y la lactosa, entre otros azúcares. Es catalasa positiva y oxidasa negativa. Reduce los nitratos a nitritos, lo que adquiere un papel relevante en el diagnóstico, sin embargo, no posee actividad ureasa (ilustración 5).

Ilustración 5. Estructura de *E. coli*.



Se trata de un microorganismo ubicuo. Su principal reservorio es el tubo digestivo de los animales, principalmente mamíferos, donde se incluye el ser humano, constituyendo uno de los patógenos comensales más frecuentemente hallados en nuestro tracto gastrointestinal. Su relación con el aparato digestivo determina que se elimine con la materia fecal, pudiendo contaminar el agua, la tierra y los alimentos. Por ello, suele utilizarse como marcador de contaminación fecal.

Un patotipo hace referencia a distintas poblaciones de la misma especie que difieren en su capacidad patogénica. Así bien, en *E. coli* pueden diferenciarse tres grupos o patotipos principales, con sus correspondientes subdivisiones: comensal, intestinal y extraintestinal. Los dos últimos poseen una serie de factores de virulencia que los convierten en cepas patógenas, en contraposición al patotipo comensal o no patógeno (66).

En primer lugar, las cepas comensales forman parte de la flora intestinal habitual y cumplen un papel fisiológico relevante, evitar el sobrecrecimiento y la colonización colónica de otras bacterias potencialmente patógenas. Tan solo podrán suponer una fuente de infección en caso de alteración inmunológica y/o si alcanzan una concentración local elevada (67).

Por su parte, en el patotipo *E. coli* patógeno intestinal encontramos al menos siete subtipos distintos, causantes de cuadros entéricos de gravedad variable: *E. coli* enteropatógena, productora de toxina Shiga u O157:H7, enterohemorrágica, enteroinvasiva, enterotoxigénica, enteroagregativa o enteroadherente y *E. coli* de adherencia difusa (68).

Por último, las cepas del grupo extraintestinal, como su propio nombre indica, pueden causar infecciones en otras localizaciones de la anatomía humana, aunque puedan proceder igualmente del tracto gastrointestinal. Son las causantes de las bacteriemias, ITU, infecciones abdominales y de heridas quirúrgicas, entre otras (69,70). Actualmente, *E. coli* es el principal microorganismo gram negativo causante de bacteriemias nosocomiales y de la comunidad. En la última década se ha producido un incremento exponencial, y lo que es más preocupante, en su mayor parte están implicadas cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial (71).

4.1.2. *E. coli* uropatógeno

Dentro del patotipo extraintestinal encontramos *E. coli* uropatógeno, que merece una mención especial debido a la temática del presente trabajo de doctorado. Para considerar las cepas como tal, se utilizan distintos criterios como el hallazgo de determinados genes de virulencia o su aislamiento en orina de pacientes diagnosticados de ITU (72). Sin embargo, dichas bacterias pueden presentar factores de virulencia distintos a los descritos clásicamente y también pueden encontrarse en localizaciones distintas a la orina, como en sangre de sujetos con bacteriemia de origen urinario.

De hecho, los análisis genéticos han revelado la presencia de estas cepas uropatógenas en el tubo digestivo, lo que apoya la teoría de que, al menos en gran parte, proceden del tracto gastrointestinal y alcanzan la vía urinaria por vía ascendente fundamentalmente, como ya se expuso en el apartado de patogenia de las ITU (2,73).

Los genes o factores de virulencia mencionados pueden utilizarse para la clasificación de las cepas extraintestinales, pero también definen su patogenicidad. Se

dividen según su función en adhesinas, sideróforos, toxinas y protectinas. Además, algunos antígenos también poseen potencial patógeno (74).

Las adhesinas son estructuras que permiten al patógeno unirse a determinadas superficies celulares a través de receptores, de forma más o menos específica. Habitualmente se encuentran en los extremos de las fimbrias, en la parte más externa de la bacteria. Existen distintos tipos de fimbrias con diferentes mecanismos y dianas anatómicas; las fimbrias tipo 1 tienen mayor relevancia en las ITU inferiores (73) al adherirse al epitelio vesical, mientras que las fimbrias tipo P contribuyen a colonizar el tracto urinario superior (75). Se conocen otros tipos de fimbrias, pero con menor relevancia en las cepas uropatógenas de *E. coli* (76).

Al igual que ocurre en el ser humano, los microorganismos también necesitan hierro para sobrevivir. El huésped utiliza moléculas como la transferrina para proteger el hierro, pero las bacterias han desarrollado mecanismos para su obtención de otras formas. Los sideróforos, de los que existen varios tipos, son moléculas quelantes con una alta afinidad por el hierro férrico. La estrategia del patógeno es desprenderse de ellos para que adquieran el hierro ligado a proteínas o libre del plasma, y posteriormente reconocer el complejo mediante receptores de superficie que lo incorporarán a su estructura (77).

Las cepas extraintestinales producen toxinas con relativa frecuencia. Algunas como la toxina Sat parecen presentar mayor expresión en cepas causantes de PNA afectando a las células del túbulo renal proximal (73). Algunos antígenos también pueden actuar como factores de virulencia; dentro de estos destaca el antígeno capsular o antígeno K. Diversos estudios han demostrado su papel en la patogenia de las ITU, con mecanismos como la evasión del sistema inmune innato y la protección frente al ataque de los neutrófilos, entre otros.

4.1.3. Mecanismos de resistencia y evolución

A lo largo de los años, con el empleo de los distintos antibióticos, *E. coli* ha ido desarrollando mecanismos de resistencia diversos, rutas para escapar de los tratamientos producidos por el ser humano. Además, el porcentaje de cepas resistentes, así como el abanico de antimicrobianos que se vuelven ineficaces, crece de manera exponencial.

4.1.3.1. Betalactamasas

Dado que el primer antibacteriano descubierto pertenecía al grupo de los betalactámicos, parece lógico pensar que la primera vía de escape de los microorganismos fue la producción de betalactamasas. Precisamente, la primera betalactamasa, denominada TEM-1, se describió en una cepa de *E. coli* en el año 1960. Existen mecanismos diversos que condicionan la resistencia a betalactámicos, pero las betalactamasas constituyen el principal.

Las betalactamasas se encuentran en el cromosoma bacteriano o en plásmidos, hidrolizando el anillo betalactámico e inactivando su mecanismo. En función de su nivel de expresión, lo que depende de factores de permeabilidad, confieren una menor o mayor resistencia a la bacteria. Nuestro siguiente paso, por tanto, fue la creación de inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico o el tazobactam, que permitieron recuperar en gran parte la eficacia de las penicilinas. Pero de nuevo, mediante mutaciones puntuales, estas betalactamasas evolucionaron, se especializaron en espectros de acción distintos.

Surgieron así las betalactamasas resistentes a los propios inhibidores de las betalactamasas, conocidas como IRT (inhibitor-resistant TEM mutant), y las oxacilinasas (OXA), que presentan mayor variación en cuanto a su perfil de inhibición; pueden actuar de forma similar a las BLEE e, incluso, algunas poseen actividad frente a carbapenémicos. OXA-1 es la más prevalente entre las enterobacterias.

Por otro lado, encontramos las BLEE con actividad frente a penicilinas, oximinocefalosporinas y monobactámicos, pero no a cefamicinas ni carbapenémicos. Además, con relativa frecuencia, muestran resistencia asociada con otros grupos antibióticos como quinolonas, aminoglucósidos y cotrimoxazol. Hasta el momento, se han descrito más de 300 tipos de BLEE, y su prevalencia va en aumento tanto a nivel nosocomial como comunitario.

Por último, dentro del grupo de las betalactamasas tenemos las de tipo AmpC, que inactivan las cefalosporinas de primera y segunda generación, incluidas las cefamicinas, con menor potencia las de tercera, pero por lo general no hidrolizan las de cuarta generación ni los carbapenémicos (78).

4.1.3.2. Carbapenemasas

Las carbapenemasas podrían considerarse otro tipo de betalactamasas asociadas a elementos genéticos transferibles, con capacidad para hidrolizar al grupo de los carbapenémicos, grupo con un amplio espectro de actividad antimicrobiana y única opción sensible en determinadas infecciones.

La primera se describió en el año 1991, en una cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, y posteriormente se han observado en distintas especies de enterobacterias. Existen distintas clases, pero se podría decir que VIM e IMP son las principales. Las enzimas de ambas clases muestran resistencia frente a todos los betalactámicos, incluyendo los inhibidores de las betalactamasas, a excepción de aztreonam. Su importancia radica en el potencial para producir brotes epidémicos por bacterias multirresistentes o, incluso, panresistentes (78).

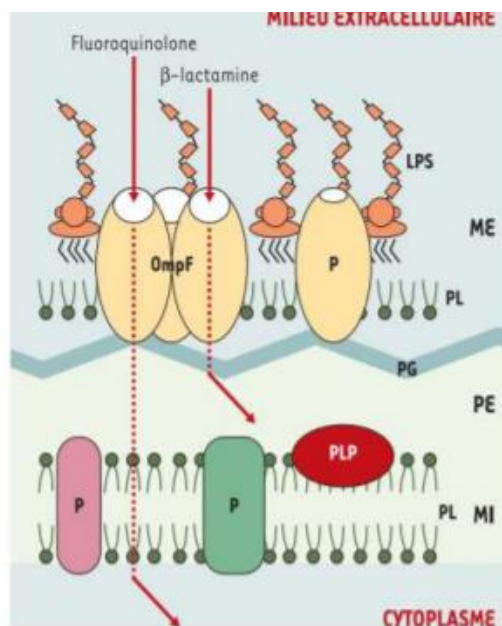
4.1.3.3. Resistencia a quinolonas

Junto a los betalactámicos, las quinolonas son los antibióticos más empleados, lo que ha llevado inevitablemente a un aumento importante y progresivo de las tasas de resistencia a nivel mundial.

Como veremos con más detalle en el siguiente apartado, las quinolonas ejercen su acción bactericida por medio del bloqueo de las enzimas topoisomerasas, implicadas en la replicación, recombinación y transcripción del ADN bacteriano. Por lo tanto, el principal mecanismo de resistencia es la acumulación de mutaciones puntuales en los genes encargados de codificar estas enzimas, fundamentalmente en los genes *gyrA* y *parC*, generando un incremento de las CMI (concentración mínima inhibitoria) necesarias por las quinolonas para resultar efectivas. De forma reciente, se han descrito tres nuevos genes que codifican mecanismos de resistencia a quinolonas: *qepA*, gen *qnr* y *gen aac(6`)-Ib cr*. A diferencia del mecanismo de los dos anteriores, tienen la capacidad de transferirse de forma horizontal (79–81).

El otro gran mecanismo que confiere resistencia frente a las quinolonas se basa en disminuir la concentración del antibiótico a nivel intrabacteriano; esto se consigue con bombas de expulsión activa o con la disminución de la permeabilidad de la membrana externa por medio de mutaciones de las porinas que se anclan a la membrana y/o alteraciones de los lipopolisacáridos (ilustración 6). Por lo general, estos mecanismos ofrecen una resistencia limitada, pero con frecuencia se asocian a mutaciones de las topoisomerasas, lo que incrementa su potencia (78).

Ilustración 6. Esquema de la doble membrana de *E. coli* y bombas de expulsión para fluoroquinolonas y betalactámicos.



4.1.4. Situación actual nacional y europea de las resistencias de *E. coli*

Según los últimos datos de 2019, publicados en el informe anual *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018* (Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Europa) por el ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades), se estima que el 58,3% de las cepas de *E. coli* aisladas en la Unión Europea (UE) en el año 2018, presentaron resistencia al menos uno de los grupos antibióticos bajo vigilancia (aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos y carbapenems) (82).

A nivel europeo, entre los años 2015 y 2018, se observó un ligero descenso de la resistencia de *E. coli* al grupo de las aminopenicilinas (que, por otro lado, sigue liderando el ranking de mayor resistencia con un 57,4%), aminoglucósidos y carbapenems. Sin embargo, la tendencia de fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación fue de un incremento significativo durante el mismo periodo (82).

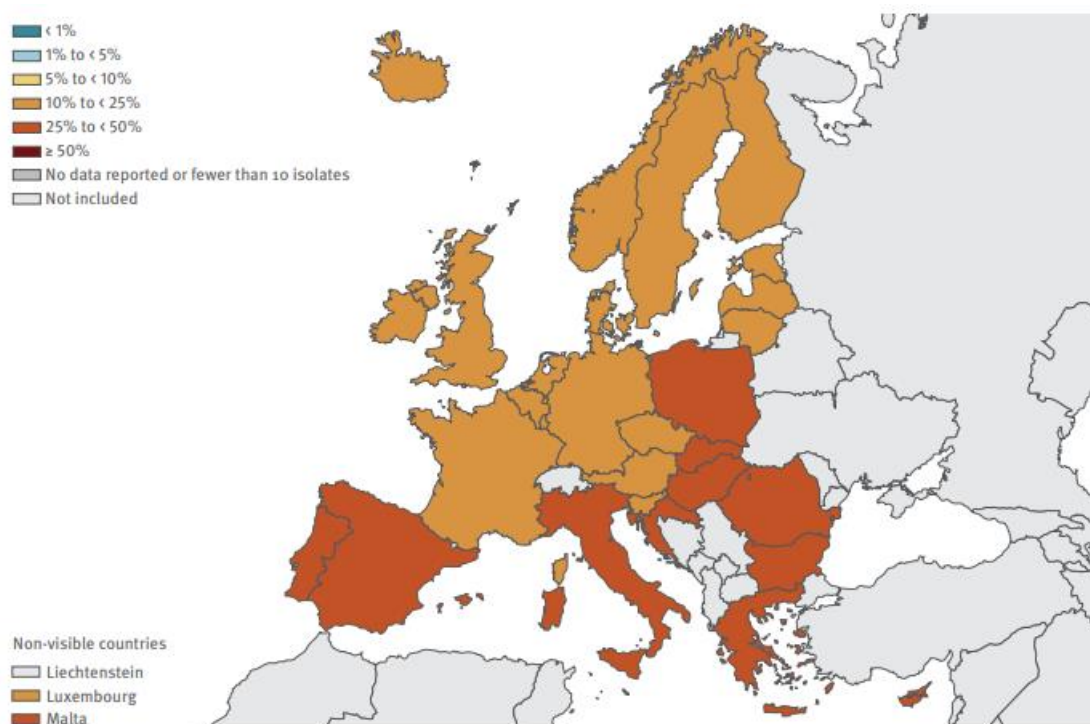
El análisis evolutivo del intervalo de tiempo referido, nos permite concluir que las resistencias a *E. coli* no se han modificado prácticamente en los últimos años; continúa siendo un problema de salud grave, que contribuye en gran medida a las resistencias bacterianas globales en términos de casos y muertes atribuibles, y deja en evidencia las medidas adoptadas en este sentido. Otro aspecto importante que se extrae de dicho informe, es que más de la mitad de las cepas resistentes de la enterobacteria se aíslan en

la comunidad, por lo que los esfuerzos no deberían concentrarse únicamente en el ámbito hospitalario, sino también en el de la atención primaria (82).

Como sabemos, el uso frecuente y generalizado de antibióticos de amplio espectro favorece el desarrollo de enterobacterias resistentes; en este sentido, en distintos países se ha comprobado una estrecha relación directamente proporcional entre el consumo nacional de este tipo de antimicrobianos, tanto a nivel hospitalario como comunitario, y la tasa de resistencias. Resulta prioritario, por tanto, la creación de programas de educación sanitaria con el objetivo de reducir el empleo indiscriminado de estos fármacos (82).

Con respecto al caso concreto de las fluoroquinolonas, la resistencia media de *E. coli* en la UE fue del 22,5%, mientras que en España esta cifra fue aún mayor, con un 32,1% (82). En la siguiente figura se muestra un mapa con el intervalo de resistencia distribuido por países miembros de la UE (ilustración 7):

Ilustración 7. Porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas por países de la UE en 2018 (82).



Como se puede ver, España presentó una prevalencia elevada de cepas resistentes, con un intervalo entre el 25% y el 50%, que contrasta con el menor porcentaje de un país vecino como Francia.

Del mismo modo, en la siguiente tabla se puede observar el número y porcentaje exactos de cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas en cada país europeo, así como la evolución por año desde 2015 hasta 2018 (tabla 5):

Tabla 5. Número total y porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas, incluyendo un IC al 95%, en países de la UE, de 2015 a 2018 (82).

Country	2015			2016			2017			2018			Trend 2015- 2018*
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	
Finland	4 404	11.2	(10-12)	4 808	11.5	(11-12)	5 305	12.0	(11-13)	5 043	11.4	(11-12)	
Norway	3 298	10.2	(9-11)	3 611	10.9	(10-12)	3 731	13.6	(12-15)	3 877	12.9	(12-14)	↑
Denmark	4 570	11.9	(11-13)	4 827	11.0	(10-12)	5 123	12.8	(12-14)	5 386	13.3	(12-14)	↑
Netherlands	5 379	13.2	(12-14)	6 398	12.8	(12-14)	6 685	14.2	(13-15)	7 015	14.9	(14-16)	↑
France	10 998	17.7	(17-18)	11 251	16.7	(16-17)	13 328	15.0	(14-16)	12 443	16.3	(16-17)	↓
Iceland	162	6.8	(3-12)	178	9.6	(6-15)	199	11.6	(7-17)	192	17.2	(12-23)	↑
Estonia	256	15.2	(11-20)	699	13.9	(11-17)	781	17.4	(15-20)	829	17.6	(15-20)	
United Kingdom	5 812	15.6	(15-17)	22 883	16.3	(16-17)	30 185	17.5	(17-18)	31 340	17.7	(17-18)	↑
Sweden	5 525	12.6	(12-14)	6 947	13.7	(13-14)	5 762	15.8	(15-17)	5 378	18.1	(17-19)	N/A
Lithuania	583	20.6	(17-24)	790	19.7	(17-23)	849	25.2	(22-28)	1 104	19.7	(17-22)	
Germany	9 019	19.4	(19-20)	17 196	19.4	(19-20)	22 940	20.7	(20-21)	21 485	19.8	(19-20)	
Luxembourg	347	24.2	(20-29)	418	28.9	(25-34)	433	22.9	(19-27)	418	21.8	(18-26)	
Belgium	2 565	26.6	(25-28)	3 854	24.5	(23-26)	4 382	23.8	(23-25)	4 211	21.8	(21-23)	↓
Austria	4 808	20.0	(19-21)	5 278	19.8	(19-21)	5 367	20.5	(19-22)	5 679	21.9	(21-23)	↑
Slovenia	1 325	24.6	(22-27)	1 420	25.6	(23-28)	1 383	24.9	(23-27)	1 668	22.8	(21-25)	
Ireland	2 631	23.1	(21-25)	2 990	22.9	(21-24)	3 119	23.6	(22-25)	3 238	23.9	(22-25)	
Latvia	194	27.8	(22-35)	245	27.8	(22-34)	201	30.3	(24-37)	344	24.1	(20-29)	
Czech Republic	3 165	22.6	(21-24)	3 061	27.6	(26-29)	3 199	24.5	(23-26)	3 638	24.3	(23-26)	
EU/EEA (population-weighted mean)	90 137	24.8	(24-25)	124 306	25.2	(25-25)	140 736	25.7	(25-26)	152 966	25.3	(25-25)	↑ #
Portugal	5 371	29.7	(28-31)	5 783	28.9	(28-30)	6 424	27.3	(26-28)	5 868	25.5	(24-27)	↓
Romania	371	30.7	(26-36)	418	30.6	(26-35)	518	26.4	(23-30)	646	29.1	(26-33)	
Croatia	1 038	24.0	(21-27)	1 041	27.9	(25-31)	1 150	28.2	(26-31)	1 199	30.0	(27-33)	↑
Greece	1 191	30.6	(28-33)	1 304	32.1	(30-35)	1 464	32.9	(31-35)	1 631	30.8	(29-33)	
Spain	6 484	31.6	(30-33)	6 793	32.8	(32-34)	5 781	32.5	(31-34)	7 616	32.1	(31-33)	
Hungary	2 021	29.0	(27-31)	1 986	26.8	(25-29)	2 051	30.6	(29-33)	2 364	33.2	(31-35)	↑
Poland	1 571	27.9	(26-30)	2 637	33.1	(31-35)	1 832	35.9	(34-38)	2 567	34.7	(33-37)	↑
Italy	5 590	44.4	(43-46)	5 950	43.3	(42-45)	6 945	44.9	(44-46)	16 043	41.7	(41-42)	↓
Bulgaria	204	35.3	(29-42)	237	42.2	(36-49)	247	42.1	(36-49)	292	41.8	(36-48)	
Malta	238	37.4	(31-44)	328	41.5	(36-47)	314	43.3	(38-49)	332	41.9	(37-47)	
Slovakia	894	44.2	(41-48)	826	40.4	(37-44)	882	43.2	(40-47)	969	42.1	(39-45)	
Cyprus	123	45.5	(37-55)	149	47.0	(39-55)	156	42.9	(35-51)	151	42.4	(34-51)	

* ↑ and ↓ indicate significant increasing and decreasing trends, respectively.

Indicates a significant trend in the overall data; when only data from laboratories consistently reporting all four years are included, no trend could be detected.

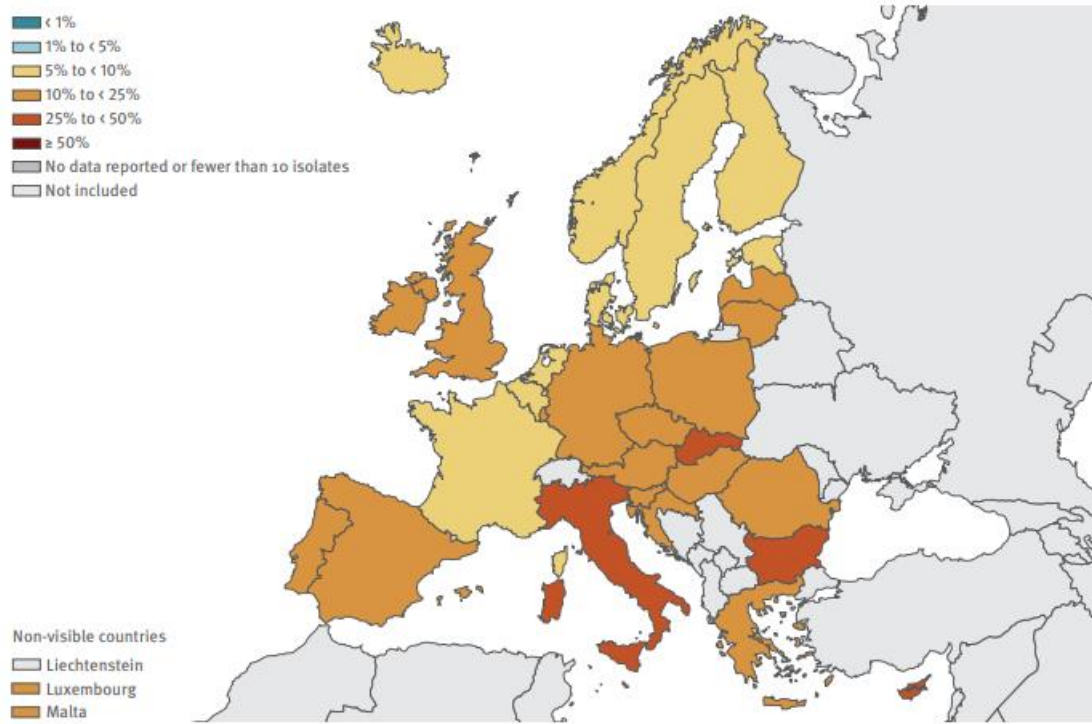
N/A: Not applicable as data were not reported for all years, a significant change in data source occurred during the period or number of isolates was below 20 in any year during the period.

Tras un ascenso de las resistencias en nuestro país en 2016 con respecto a 2015, en los siguientes años se ha producido una estabilización e, incluso, un leve descenso progresivo del porcentaje de cepas resistentes a fluoroquinolonas, aunque no dejan de ser valores alarmantes, bastante por encima de la media europea.

Por su parte, actualmente las cefalosporinas de 3ª generación se han convertido en muchas ocasiones, como ya se ha mencionado, en el tratamiento empírico de elección para las infecciones del tracto urinario, lo que también se ha traducido en un incremento nada desdeñable en los últimos años de las resistencias (13,8% en España, frente 15,1%

en la UE) (82). De nuevo, se muestra un mapa con el intervalo de resistencia distribuido por países miembros de la UE (ilustración 8):

Ilustración 8. Porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación por países de la UE en 2018 (82).



En este caso, la prevalencia podría considerarse intermedia, abarcando el intervalo del 10% al 25%.

También se dispone, como en el caso de las fluoroquinolonas, de una tabla en la que se resume el número y porcentaje exactos de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación en cada país europeo, así como la evolución por año desde 2015 hasta 2018 (tabla 6):

Tabla 6. Número total y porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, incluyendo un IC al 95%, en países de la UE, de 2015 a 2018 (82).

Country	2015			2016			2017			2018			Trend 2015-2018*
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	
Norway	3301	6.0	(5-7)	3617	5.6	(5-6)	3734	5.9	(5-7)	3879	6.8	(6-8)	
Netherlands	5378	5.7	(5-6)	6397	6.4	(6-7)	6684	6.2	(6-7)	7011	7.3	(7-8)	↑
Finland	4342	6.1	(5-7)	4742	6.9	(6-8)	5223	6.9	(6-8)	5020	7.6	(7-8)	↑
Denmark	4561	7.5	(7-8)	4659	6.6	(6-7)	4883	6.9	(6-8)	4833	7.7	(7-8)	
Iceland	173	1.7	(0-5)	192	4.2	(2-8)	213	6.1	(3-10)	198	8.1	(5-13)	↑
Sweden	5995	6.2	(6-7)	6958	8.3	(8-9)	5790	7.4	(7-8)	5390	8.3	(8-9)	N/A
Belgium	2593	9.7	(9-11)	3737	10.5	(10-12)	4672	9.7	(9-11)	4644	9.0	(8-10)	
France	11051	11.0	(10-12)	11313	11.2	(11-12)	13352	10.2	(10-11)	12614	9.6	(9-10)	↓
Estonia	246	11.4	(8-16)	701	9.0	(7-11)	788	8.8	(7-11)	850	9.8	(8-12)	
Austria	4900	9.7	(9-11)	5267	10.0	(9-11)	5129	9.6	(9-10)	5672	10.2	(9-11)	
United Kingdom	5169	11.3	(10-12)	21846	9.2	(9-10)	27925	10.3	(10-11)	28677	11.0	(11-11)	↑ #
Slovenia	1326	13.7	(12-16)	1420	12.5	(11-14)	1435	12.5	(11-14)	1668	11.3	(10-13)	
Germany	9031	10.3	(10-11)	17190	11.1	(11-12)	22929	12.3	(12-13)	21517	12.2	(12-13)	↑
Luxembourg	347	12.7	(9-17)	418	13.6	(10-17)	433	9.7	(7-13)	424	12.5	(10-16)	
Ireland	2638	11.4	(10-13)	2985	11.4	(10-13)	3121	12.0	(11-13)	3237	12.9	(12-14)	↑
Spain	6428	11.6	(11-12)	6796	15.0	(14-16)	6027	12.8	(12-14)	7923	13.8	(13-15)	↑
Portugal	5376	16.1	(15-17)	5784	16.1	(15-17)	6441	15.6	(15-16)	5881	14.7	(14-16)	↓
Croatia	1046	12.5	(11-15)	1045	14.7	(13-17)	1148	16.5	(14-19)	1168	14.8	(13-17)	
EU/EEA (population-weighted mean)	90126	14.6	(14-15)	123087	14.9	(15-15)	139759	14.9	(15-15)	150989	15.1	(15-15)	↑ #
Czech Republic	3172	14.5	(13-16)	3061	15.1	(14-16)	3199	14.2	(13-15)	3641	15.2	(14-16)	
Lithuania	581	16.0	(13-19)	795	14.7	(12-17)	852	16.8	(14-19)	1109	15.3	(13-18)	
Malta	238	11.8	(8-17)	328	14.6	(11-19)	314	15.6	(12-20)	332	15.4	(12-20)	
Poland	1610	11.9	(10-14)	2719	13.7	(12-15)	2866	16.7	(15-18)	2620	17.6	(16-19)	↑
Greece	1215	19.8	(18-22)	1304	17.6	(16-20)	1470	18.3	(16-20)	1640	19.3	(17-21)	
Romania	369	26.8	(22-32)	418	23.4	(19-28)	518	18.7	(15-22)	654	20.2	(17-23)	↓
Latvia	201	17.9	(13-24)	253	24.1	(19-30)	205	22.0	(16-28)	348	20.4	(16-25)	
Hungary	2026	16.7	(15-18)	1993	16.7	(15-18)	2058	20.1	(18-22)	2370	22.6	(21-24)	↑
Italy	5592	30.1	(29-31)	5938	29.8	(29-31)	7077	29.5	(28-31)	16253	28.7	(28-29)	↓ #
Slovakia	893	30.0	(27-33)	824	29.7	(27-33)	870	30.9	(28-34)	973	30.1	(27-33)	
Cyprus	123	28.5	(21-37)	149	30.2	(23-38)	156	30.8	(24-39)	151	37.1	(29-45)	
Bulgaria	205	38.5	(32-46)	238	41.6	(35-48)	247	41.3	(35-48)	292	38.7	(33-45)	

* ↑ and ↓ indicate significant increasing and decreasing trends, respectively.

Indicates a significant trend in the overall data; when only data from laboratories consistently reporting all four years are included, no trend could be detected.

N/A: Not applicable as data were not reported for all years, a significant change in data source occurred during the period or number of isolates was below 20 in any year during the period.

Observamos en la tabla como España presenta una prevalencia de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación un poco por debajo de la media europea. Con respecto a la evolución, se produjo un gran aumento en 2016 (15%), una disminución en 2017 (12,8%) y, de nuevo, un incremento del 1% en 2018 (13,8%).

5. ANTIBIOTERAPIA

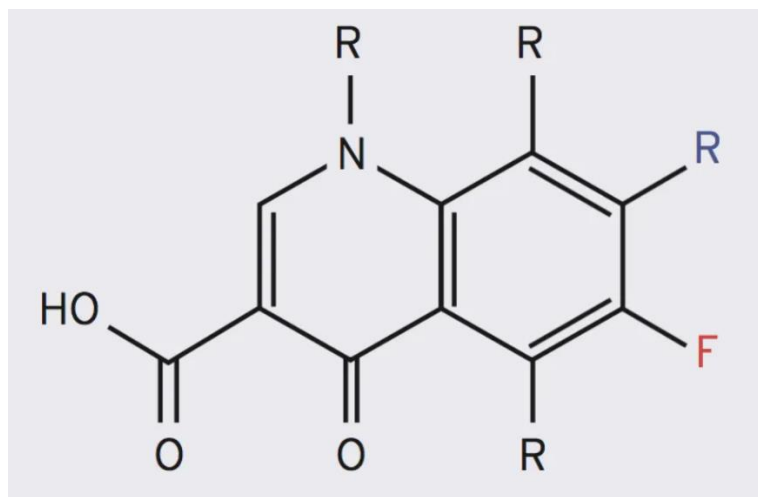
En este apartado no se pretende volver a explicar el tratamiento de las ITU, sino profundizar brevemente en los dos grupos antibióticos, cuyo estudio de resistencias en

pacientes hospitalizados por PNA suponen el principal objetivo del presente trabajo. Esta descripción ayudará a comprender mejor los mecanismos de resistencia expuestos anteriormente.

5.1. *Quinolonas*

Se trata de agentes sintéticos, es decir, a diferencia de los antibióticos no son producidos por microorganismos, obtenidos a partir del ácido nalidíxico. En la actualidad la mayoría de quinolonas utilizadas en la práctica clínica habitual pertenecen al subgrupo de las fluorquinolonas, que se caracterizan por la presencia de un grupo fluoruro en el anillo central, normalmente en la posición 6. Son bactericidas y su eficacia es concentración-dependiente (explica la importancia de las bombas de expulsión que disminuyen la cantidad de fármaco a nivel intracelular), con un efecto post-antibiótico prolongado.

Figura 4. Estructura de las fluoroquinolonas.



Como adelantamos en el apartado anterior, su mecanismo de acción consiste en la inhibición de las topoisomerasas II (ADN-girasa) y IV. Estas se acoplan al ADN bacteriano, provocan un corte en sus hebras y generan un fragmento que inicia la replicación. La función de las fluorquinolonas es la de unirse de manera irreversible a ese fragmento de ADN y también a las topoisomerasas, bloqueando así los procesos de transcripción y replicación. Al parecer su potente efecto bactericida no se explica únicamente por este proceso; existen otros mecanismos secundarios no del todo conocidos, como la activación del sistema de reparación SOS, que podrían jugar un papel importante.

Existen cuatro generaciones de fluorquinolonas: en la primera encontramos el ácido pipemídico, en la segunda norfloxacin y ciprofloxacino, en la tercera generación el levofloxacino y en la cuarta el moxifloxacino. Su vida media oscila entre 3,5 a 8 horas, por lo que su posología también es distinta.

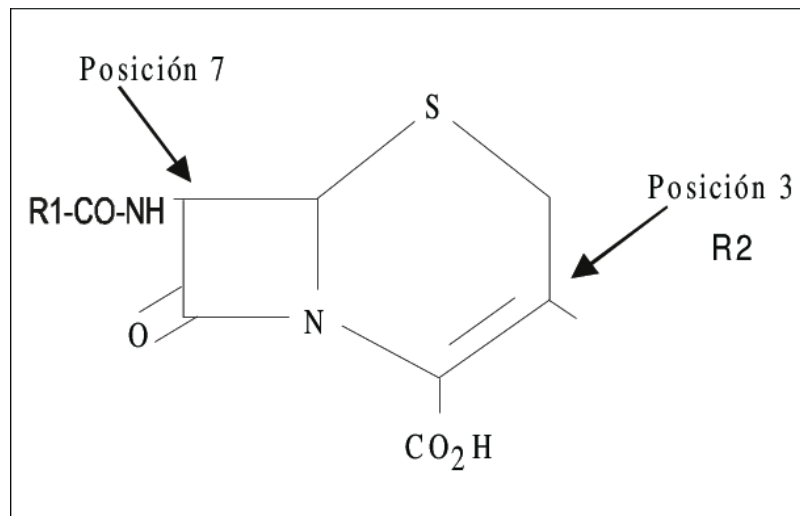
Ciprofloxacino presenta la mayor actividad frente a enterobacterias como *E. coli*, así como frente a bacilos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*, por ello se utilizó ampliamente en el pasado como tratamiento empírico de las ITU, con el consecuente incremento actual desorbitado de las resistencias. Por el contrario, levofloxacino y moxifloxacino se utilizan con mayor asiduidad para infecciones respiratorias, principalmente por su actividad contra el neumococo. Además, moxifloxacino muestra actividad moderada frente a anaerobios.

Entre sus ventajas figuran una gran biodisponibilidad por vía oral, lo que permite el tratamiento secuencial precoz de vía intravenosa a vía oral, y un adecuado perfil de seguridad con efectos adversos generalmente leves e infrecuentes. Sin embargo, en julio de 2018 una alerta de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) advirtió sobre el riesgo aumentado de cuadros convulsivos en personas predispuestas a los que se administraban estos fármacos.

Su eliminación se reparte a nivel renal y biliar, por lo que se hace necesario un ajuste de dosis en pacientes que padecen insuficiencia renal para evitar su acumulación y toxicidad (83).

5.2. Cefalosporinas

Constituyen derivados betalactámicos obtenidos a partir de la fermentación del *Cephalosporium acremonium*. Estructuralmente se asemejan a las penicilinas, con un anillo betalactámico y un cambio fundamental: se sustituye el ácido 6-aminopenicilánico por un ácido 7-cefalosporánico. Además, presentan un espectro de actividad más amplio, demostrando una mayor resistencia frente a betalactamasas (84).

Figura 5. Estructura de las cefalosporinas.

Posiblemente, se trate del subgrupo antibiótico con más derivados. Hasta la fecha se han desarrollado cinco generaciones. Esta evolución ha supuesto, en líneas generales, un aumento del espectro con un incremento de la potencia frente a gramnegativos en detrimento de la eficacia frente a bacterias grampositivas. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, mostrando una toxicidad baja por lo general.

A parte de la estructura química, comparte con las penicilinas un mecanismo de acción similar y al igual que el resto de betalactámicos, y al contrario de las quinolonas, su actividad es tiempo-dependiente (adquiere mayor importancia mantener niveles plasmáticos constantes del fármaco, lo que en ocasiones se consigue con una posología más fragmentada, frente a obtener unas concentraciones elevadas como ocurría con las quinolonas). La inhibición de la formación de la pared bacteriana es la clave, actuando únicamente durante la fase de crecimiento, por lo que se consideran bactericidas parciales.

En cuanto a la posología, depende de la generación y del fármaco en particular. En concreto, para las infecciones urinarias por enterobacterias como *E. coli*, se utilizan fundamentalmente cefalosporinas de segunda y tercera generación. Su eliminación es renal y biliar, con porcentajes que varían de nuevo en función del antibiótico específico.

Cefuroxima destaca dentro de la segunda generación. Su principal ventaja radica en la posibilidad de administración por vía oral e intravenosa. Otra opción muy utilizada a nivel hospitalario y en hospitalización domiciliaria es ceftriaxona, de tercera generación, de administración parenteral pero mayor vida media, lo que permite la gran ventaja de una dosis diaria única.

El problema de la administración intravenosa se puede subsanar con cefixima, otra cefalosporina de tercera pero presentación oral, que garantiza el tratamiento secuencial domiciliar.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En las últimas décadas, la resistencia creciente de algunos microorganismos y el aumento exponencial de cepas multirresistentes, consecuencia de un uso masivo e irresponsable de los antimicrobianos, se ha convertido en un problema generalizado y una preocupación a nivel mundial.

La resistencia cada vez mayor de *E. coli* a quinolonas es un ejemplo más. En principio, esta enterobacteria presentó un perfil de sensibilidad muy adecuado y las características favorables de las quinolonas como su buena actividad en el parénquima renal o prostático, las convertían en un antibiótico idóneo para el tratamiento de las infecciones urinarias en sus diferentes formas.

Sin embargo, el empleo empírico e indiscriminado durante años llevó a una presión evolutiva cuyo resultado fue la aparición de un porcentaje relevante de cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas, lo que obligó al uso de otros grupos antibióticos con menor afinidad por el sistema urinario pero sensibles, al fin y al cabo.

Resulta de vital importancia conocer cuál es la situación actual en nuestro medio, saber en qué dirección se mueve la resistencia de *E. coli* a quinolonas. Y desde el punto de vista práctico resulta aún más valioso, si cabe, analizar los factores que pueden asociarse a esta condición, estudiar criterios de mala evolución y mal pronóstico en pacientes diagnosticados de PNA, y elaborar un modelo predictivo que ayude al clínico en la toma de decisiones como la elección de la antibioterapia empírica o la necesidad de ingreso hospitalario.

III. OBJETIVOS

1. PRIMARIO

1. Estimar la prevalencia de resistencia de *E. coli* a quinolonas en nuestro medio en pacientes hospitalizados por PNA y analizar los principales factores asociados.

2. SECUNDARIOS

1. Definir los principales microorganismos implicados en las PNA que requieren ingreso hospitalario.
2. Describir las características de la población hospitalizada por PNA.
3. Comparar la prevalencia de resistencia de *E. coli* a quinolonas en nuestro medio en pacientes hospitalizados por PNA con nuestro entorno nacional y europeo.
4. Estimar la prevalencia de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas en pacientes hospitalizados por PNA y compararla con nuestro entorno nacional y europeo.
5. Analizar los factores asociados a la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas.
6. Describir y analizar los principales factores asociados con el reingreso hospitalario en pacientes hospitalizados por PNA.
7. Describir y analizar los principales factores asociados con la reinfección en pacientes hospitalizados por PNA.
8. Definir criterios de mala evolución en pacientes con PNA y analizar los principales factores asociados.
9. Definir criterios de mal pronóstico en enfermos con PNA y analizar los principales factores asociados.
10. Elaboración de un modelo predictivo de resistencia de *E. coli* a quinolonas en pacientes diagnosticados de PNA.
11. Elaboración de un modelo predictivo de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por PNA.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y con componentes analíticos, que incluye a 404 pacientes ingresados con el diagnóstico de PNA durante dos años (2014 y 2015) en el HCUVA, en los principales servicios que tratan dicha patología: UCE, Nefrología, Urología, Medicina Interna, Unidad de Infecciosas y Ginecología.

Sin embargo, también se incluyeron algunas variables prospectivas relevantes, como reinfección y reingreso en el mes posterior al cuadro infeccioso referido, lo que permitió conocer hasta cierto punto la evolución de los pacientes y la eficacia de las estrategias terapéuticas adoptadas.

Teniendo en cuenta que la recogida de datos se realizó de manera retrospectiva y, por tanto, no se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes en el tiempo a largo plazo, la duración del estudio no se definió inicialmente. Finalmente, tras completar la recolección de toda la información y el análisis estadístico, podríamos estimar en dos años y 10 meses el tiempo empleado, desde junio de 2016 hasta marzo de 2019.

2. PLAN DE TRABAJO

El estudio se inició en junio de 2016, con la solicitud al Servicio de Documentación y Codificación del HCUVA del registro de los pacientes ingresados a causa de PNA en el hospital durante los años 2014 y 2015. En la base de datos proporcionada constaba el número de historia clínica, los diagnósticos principales y secundarios, servicio responsable y las fechas de ingreso y alta. Previamente, se había decidido la información de interés que se pretendía recopilar.

A continuación, se llevó a cabo la recogida de las variables consideradas; dicha tarea la realizó el autor del presente trabajo de doctorado, al que podríamos considerar el investigador principal. El tiempo empleado fue de aproximadamente 18 meses. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de los datos, que finalizó en mayo de 2019.

3. SUJETOS

Se incluyeron 404 pacientes adultos de ambos sexos, con una edad igual o superior a 11 años, diagnosticados de PNA entre enero de 2014 y diciembre de 2015; no se tuvieron en cuenta a enfermos menores de esta edad ya que consideramos que la patología tiene unas connotaciones sustancialmente distintas. También se consideró a pacientes portadores de un trasplante renal o en programa de terapia renal sustitutiva.

Por su parte, se seleccionaron tan solo los servicios médicos o quirúrgicos con una muestra representativa de la enfermedad estudiada, excluyendo aquellas especialidades con un número de casos menor (<10 pacientes).

I. Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 11 años.
- Diagnóstico de PNA entre enero de 2014 y diciembre de 2015.
- Servicios: UCE, Nefrología, Urología, Medicina Interna, Unidad de Infecciosas y Ginecología.
- Pacientes nefrópatas o con cualquier otro tipo de comorbilidad.

II. Criterios de exclusión:

- Pacientes <11 años.
- Servicios con casos registrados pero escaso número de pacientes (<10 enfermos) como Oncología Médica.

4. TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO

El tamaño muestral se calculó mediante el programa estadístico EPIDAT 4.2. Para ello, se necesitó conocer la estimación del parámetro a estudio, es decir, la previsión del valor de la proporción, la precisión de la estimación y el nivel de confianza, generalmente preestablecido por convenio en el 95%.

La variable problema fue la resistencia de *E. coli* a quinolonas en nuestro medio. La estimación en un 32,1% se obtuvo de una publicación previa, el último informe anual de 2019 del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) del ECDC (82), la amplitud del intervalo de confianza se estableció en 5% y el nivel de

confianza del 95%. De esta forma, y tras introducir los datos en el programa EPIDAT, nuestra muestra final necesaria sería de 335 pacientes.

En nuestro caso, la muestra fue de 404 pacientes, por lo que superó ampliamente el número de enfermos necesarios para obtener una precisión adecuada y unos resultados extrapolables a la población general.

5. VARIABLES A ESTUDIO

Para nuestro trabajo, se analizaron multitud de variables de interés que se exponen a continuación:

- Variables demográficas: Edad, sexo, servicio médico, área de salud.
- Variables clínicas: Trasplante renal, diálisis, tratamiento antibiótico en los dos meses previos, ingreso en los dos meses previos, ITU en los dos meses previos, reingreso hospitalario y causa, complicaciones y causa, mortalidad, resultado del urocultivo de control tras el alta, índice de Charlson, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC), ITU previa, PNA previa, antecedentes de cirugía o tumor urinario, portador de catéter doble jota o sondaje vesical, hiperplasia benigna de próstata (HBP), fiebre, dolor lumbar, puño-percusión renal, síndrome miccional, realización de ecografía renal y hallazgos: PNA focal, hidronefrosis, absceso, litiasis, días de ingreso hospitalario, alta a domicilio o UHD, traslado a otro servicio, traslado a UCI, criterios de sepsis, tratamiento antibiótico durante el ingreso, al alta, si ha requerido cambio de antibiótico y duración de la antibioterapia.
- Variables analíticas: Nitritos en orina, leucocituria, hematuria, bacteriuria, leucocitos en sangre, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, velocidad de sedimentación globular (VSG), creatinina, fibrinógeno, INR.
- Variables microbiológicas: Realización de urocultivo, resultado positivo o negativo del urocultivo, resultado del urocultivo para *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas oryzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Burkholderia cepacia*, y su resistencia o sensibilidad a ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, quinolonas, fosfomicina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, fluconazol,

voriconazol y micafungina, realización de hemocultivo, resultado positivo o negativo del hemocultivo, resultado del hemocultivo para *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* y estafilococos coagulasa negativos, y su resistencia o sensibilidad a ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, quinolonas, fosfomicina, cotrimoxazol.

6. RECOGIDA DE VARIABLES

Para la recolección de las variables y la información correspondiente se utilizó el programa Excel, creando una base de datos para tal fin. Todos los datos se obtuvieron de forma retrospectiva gracias al programa informático SELENE del HCUVA, accediendo a los números de historia clínica de los enfermos facilitados por el servicio de Documentación y Codificación de nuestro hospital, tras haber solicitado previamente el registro de todos los pacientes diagnosticado de PNA durante los años 2014 y 2015.

Se manejaron datos de los informes clínicos de ingreso y alta del cuadro infeccioso de interés, pero también se revisaron documentos anteriores y posteriores para el estudio de variables como el ingreso reciente en los dos meses previos, la reinfección posterior o los resultados del urocultivo tras el alta. Del mismo modo, se accedió a las pruebas complementarias pertinentes tales como técnicas de imagen y datos de laboratorio.

Asimismo, para la recogida de variables nos servimos de una codificación personalizada para facilitar el proceso. Cabe decir, que para el cálculo del índice de comorbilidad de Charlson (85) se utilizó la calculadora online de la SAMIUC (Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias) (Anexo I).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de la información, el programa estadístico elegido fue IBM SPSS Statistics 25.0.0. En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo básico para las variables cuantitativas y una distribución de frecuencias para las cualitativas.

Con el fin de facilitar el análisis multivariante posterior, más complejo, se categorizaron y agruparon algunas variables cuantitativas y cualitativas no dicotómicas:

- Índice de Charlson: bajo <3, alto ≥3.
- Edad: jóvenes ≤30 años, adultos jóvenes 31-49 años, adultos mayores 50-74 años, ancianos ≥75 años.
- Servicio responsable: servicios médicos y servicios quirúrgicos.
- Causa de complicación: renales y otras.
- Causa del reingreso: renales y otras.
- Duración de la hospitalización: corta (1-5 días), media (6-10 días) y larga (11 días o más); también se volvió a categorizar en corta (1-5 días) y larga (6 días o más).
- Ciclo antibioterapia: corto 4-7 días, medio 8-14 días y largo ≥15 días.
- Mala evolución: ninguna, reingreso y/o reinfección.
- Mal pronóstico: ninguna, mala evolución y/o estancia hospitalaria superior a 6 días.

Las variables fueron principalmente categóricas. El tipo de distribución se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables que presentaron una distribución normal se utilizaron tablas cruzadas con el test estadístico no paramétrico χ^2 , con el que se enfrentó la variable dependiente del objetivo primario, resistencia de *E. coli* a quinolonas, con el resto de las variables independientes. Seguidamente como objetivos secundarios, se repitió el proceso con las variables dependientes resistencia de *E. coli* a cefalosporinas, reinfección, reingreso, mala evolución y mal pronóstico. Por su parte, en los casos que mostraron una distribución no normal se empleó la prueba exacta de Fischer. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$ con IC 95%.

Una vez que se demostraron las variables que presentaron una asociación relevante, se llevó a cabo un estudio multivariante mediante un análisis de regresión logística, seleccionando las variables en grupos basándonos en criterios de interés y relación clínica. Para ello, dentro del programa SPSS se utilizó el método “hacia adelante condicional”, ya que consideramos que es el más coherente para incorporar variables significativas de un modo progresivo, que tenga en cuenta la presencia de variables significativas en el paso anterior. Sin embargo, este método solo ofrece los IC del modelo final en el último paso, es decir, solo podemos conocer los IC de las variables significativas. Una forma de obtener el IC del resto de variables no significativas es utilizar el método “intro”, que asegura la entrada de todas las variables en la ecuación, aunque entendemos que no es un método tan exacto porque considera la presencia de todas las variables de forma simultánea para calcular el IC.

Como se ha mencionado en el octavo objetivo secundario, se crearon dos nuevas variables redefinidas como mala evolución y mal pronóstico. Se consideró mala evolución cuando los pacientes precisaron reingresar en el hospital y/o presentaron una reinfección. Por otro lado, consideramos mal pronóstico en aquellos enfermos que requirieron reingreso, y/o sufrieron una reinfección, y/o necesitaron una hospitalización igual o superior a 6 días por distintos motivos.

En este punto, es necesario aclarar que la recidiva se define como la recurrencia infecciosa por el mismo microorganismo mientras que la reinfección supone la recurrencia por un germen distinto; puesto que una reinfección se puede producir por una cepa distinta de la misma bacteria, únicamente diferenciables por métodos genéticos, en nuestro estudio, con los medios empleados, no tuvimos forma de poder discernir entre recidiva y reinfección, por lo que a efectos prácticos todos los urocultivos de control con resultado positivo se consideraron reinfección.

Con estas variables pronósticas se realizó inicialmente un estudio descriptivo y multivariante. Posteriormente, mediante el software estadístico R-proyect se creó un modelo predictivo que permite pronosticar pacientes con mayor probabilidad de presentar una cepa de *E. coli* resistente a quinolonas o una mala evolución clínica, lo que facilita la toma de decisiones como la antibioterapia adecuada o el mejor ámbito para el manejo de enfermos diagnosticados de PNA en el Servicio de Urgencias.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Virgen de la Arrixaca (Anexo II), respetando en todo momento las normas de Buena Práctica Clínica de la Investigación y cumpliendo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki.

En nuestro caso, no se trata de un ensayo clínico con fármacos ni se realizaron intervenciones o procedimientos para los que se requiriera el consentimiento informado del paciente, tan solo se accedió de forma retrospectiva a la información clínica de los enfermos disponible en el hospital, y la estrategia terapéutica seguida, así como los medicamentos empleados, tan solo estuvieron determinados por la práctica habitual.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el estudio se ajustó a lo dispuesto en la Ley de protección de datos.

V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En primer lugar, se presentan los datos más relevantes del análisis descriptivo básico. En la tabla 7 se muestran las principales características basales de nuestra población.

Tabla 7. Características epidemiológicas de la población.

Variable	n (%)
Datos biodemográficos	
<i>Edad (media)</i>	42,7 años (SD*=18,6 años)
<i>Varones</i>	52 (12,9)
<i>Mujeres</i>	352 (87,1)
<i>Servicio</i>	
UCE	172 (42,6)
Nefrología	81 (20)
Ginecología	58 (14,4)
Infecciosas	51 (12,6)
Urología	24 (5,9)
Medicina Interna	18 (4,5)
Zona UHD	209 (51,7)
Zona no UHD	195 (48,3)
Antecedentes médicos generales	
<i>Índice de Charlson (media)</i>	1,36 (SD*=1,98)
Bajo	297 (73,5)
Alto	107 (26,5)
<i>Diabetes mellitus</i>	66 (16,3)
<i>Cáncer</i>	19 (4,7)

Antecedentes nefro-urológicos	
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	86 (21,3)
<i>Diálisis</i>	3 (0,7)
<i>Trasplante renal</i>	79 (19,6)
<i>Cirugía urinaria</i>	70 (17,3)
<i>Tumor urinario</i>	7 (1,7)
<i>Catéter doble J</i>	25 (6,2)
<i>Sondaje vesical</i>	15 (3,7)
<i>HBP</i>	17 (4,2)

Por su parte, en la siguiente tabla 8 se resumen todas las variables cuantitativas incluidas con las correspondientes medidas de media, mediana, moda, desviación típica y valores mínimos y máximos.

Tabla 8. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

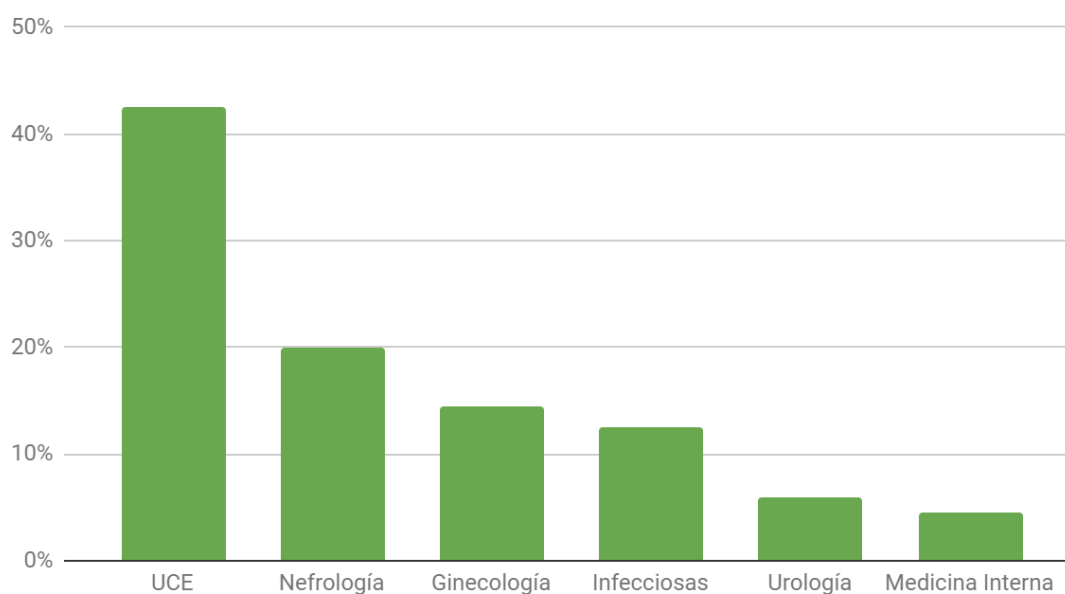
Variable	Media	Mediana	Moda	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad	42,74	39	31	18,60	11	93
Estancia hospitalaria	5,68	5	5	4,11	1	37
Duración antibioterapia	15,08	15	15	4,71	4	46
Índice de Charlson	1,36	0	0	1,98	0	8
Leucocitos	12871	12360	9140	4918	1080	33600
Neutrófilos	10188	9565	7480	4527	450	30010
PCR	11,57	9,10	1,80	9,32	0	63,2

Procalcitonina	2,45	0,15	0,02	8,19	0,02	51,79
VSG	42,23	36	25	25,86	2	120
Creatinina	1,24	0,83	0,75	1,30	0,37	11,18
Fibrinógeno	505,44	505	522	93,53	205	909
INR	1,15	1,05	1	0,62	0,8	7,55

Se incluyeron un total de 404 pacientes con el diagnóstico de PNA, 52 varones (12,9%) y 352 mujeres (87,1%), con una edad media de 42,7 años $\pm$ 18,6. El 70,8% de los pacientes pertenecían al Área de Salud I (Murcia/Oeste), lo que indica que el 29,2% fueron atendidos fuera de su hospital de referencia. Los servicios que acogieron a un mayor número de pacientes fueron UCE (42,6%) y Nefrología (20%), principalmente especialidades médicas; con menor porcentaje de enfermos encontramos Ginecología (14,4%), Unidad de Infecciosas (12,6%), Urología (5,9%) y, por último, Medicina Interna (4,5%) (figura 6).

Figura 6. Casos por servicio.

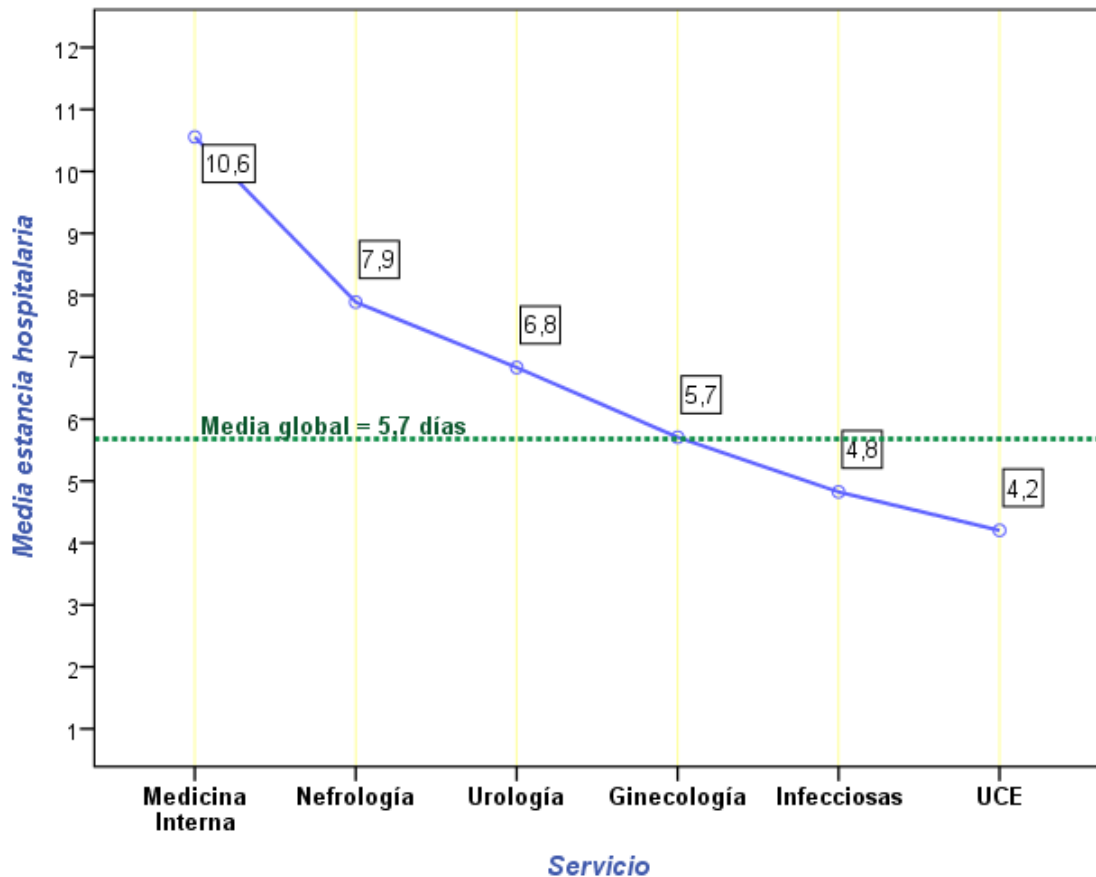
Casos por servicio



La media de duración de la hospitalización fue de 5,68 días $\pm$ 4,11, siendo UCE el servicio con una estancia más corta (4,2 días $\pm$ 1,29) (figura 7); el 96% recibió el alta a

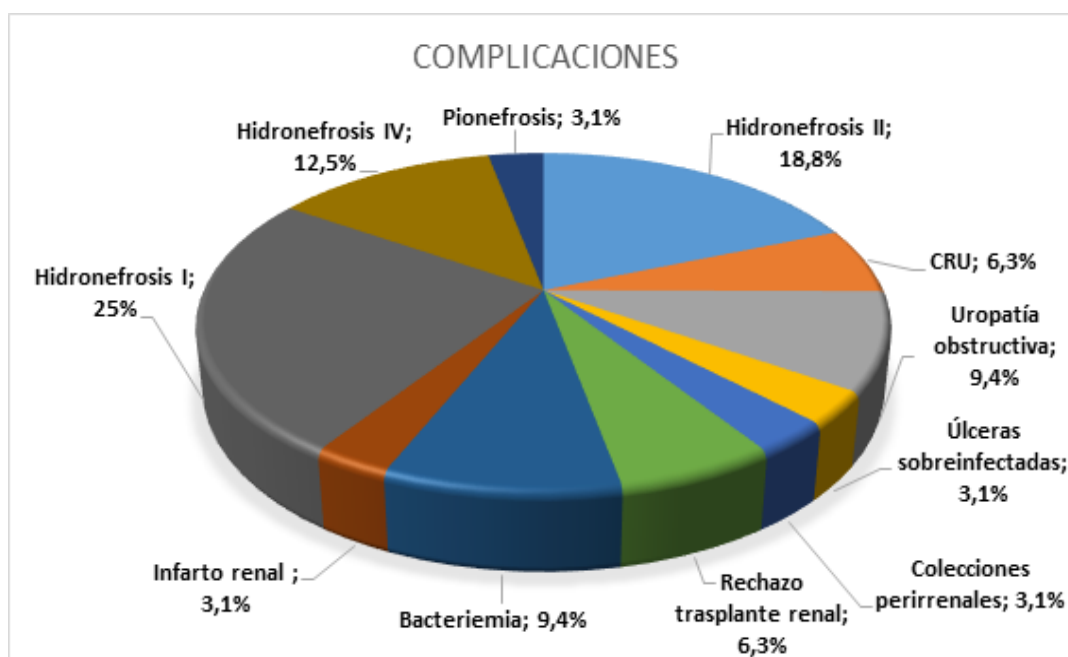
domicilio mientras que el 3,7% fue derivado a la UHD (cabe añadir que el 51,7% de los enfermos residían en poblaciones dentro del área de acción de la UHD). En los 2 meses previos, el 18,6% de los enfermos había permanecido ingresado por cualquier causa, el 27,2% había sufrido ITU y había recibido algún tratamiento antibiótico el 42,1%. Por su parte, habían padecido una PNA previamente el 31,7%.

Figura 7. Estancia hospitalaria media por Servicios.



Datos presentados en días.

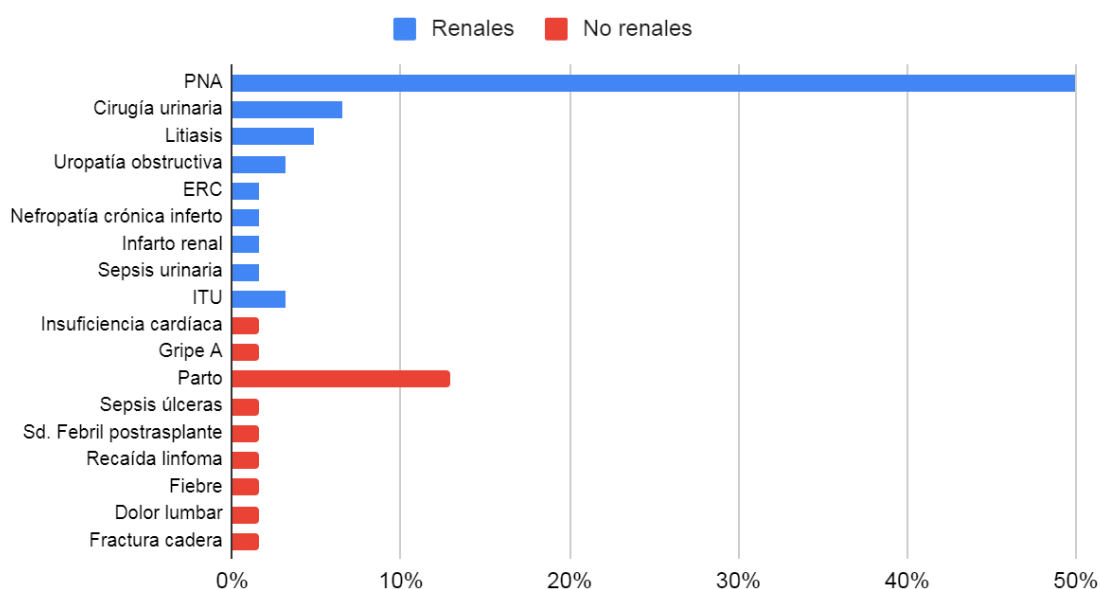
El índice de comorbilidad de Charlson presentó una media de $1,36 \pm 1,98$; predominó una puntuación baja (<3), 73,5%. Tan solo se observaron complicaciones en el 7,9% de los casos (32 pacientes), fundamentalmente de origen renal (hidronefrosis en distinto grado, uropatía obstructiva, cólico renoureteral, etc.) (figura 8).

Figura 8. Causa de las complicaciones.

No se registró ningún fallecimiento. Sin embargo, 3 pacientes requirieron ingreso en UCI con evolución clínica posterior favorable. De forma prospectiva, se comprobó que reingresaron en el hospital el 16,3% de los pacientes, principalmente por una causa de origen renal (74,2%) (figura 9), y sufrieron una reinfección el 21,8%.

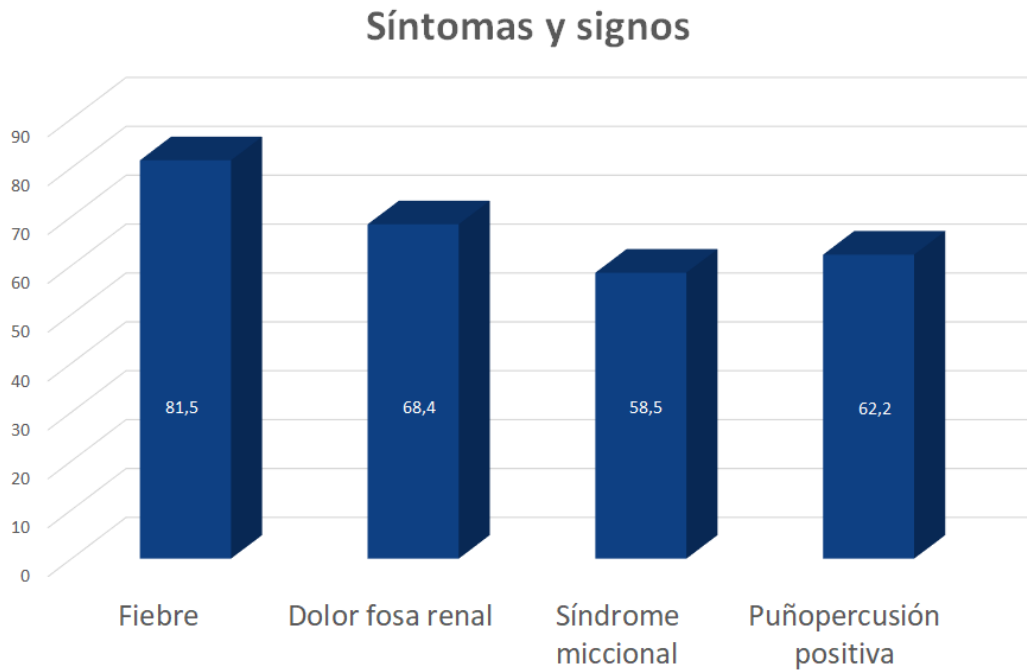
Figura 9. Causa de reingreso.

Causa de reingreso



Con respecto a las variables clínicas con implicación diagnóstica, el síntoma más prevalente fue el dolor en fosa renal (68,4%), mientras que un 58,5% de los pacientes presentaron síndrome miccional. Por otra parte, como signos clínicos, el más observado fue la fiebre, presente en el 81,5% de los enfermos, y de forma menos frecuente se comprobó puño-percusión renal positiva (62,2%) (figura 10).

Figura 10. Síntomas y signos de PNA.



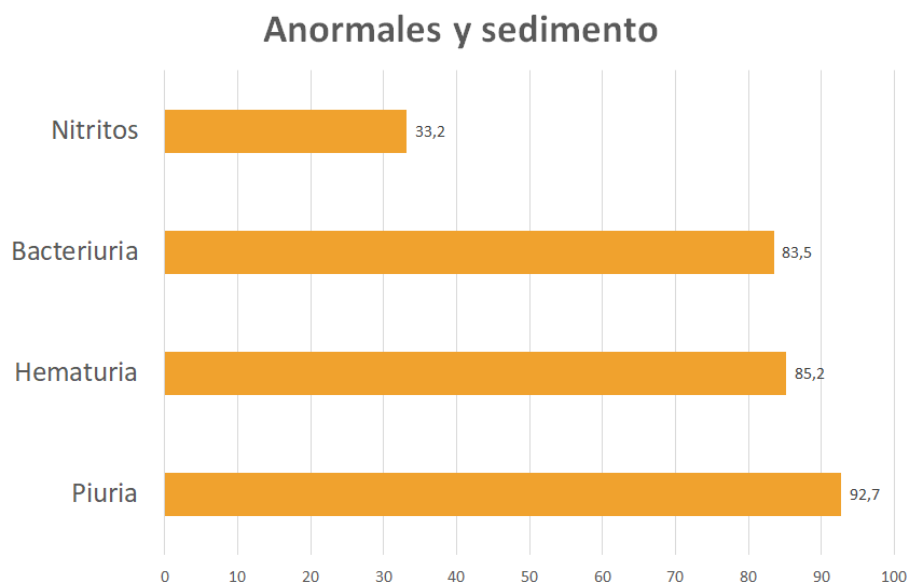
Datos presentados en tanto por ciento.

Se realizó ecografía renal en el 84,9%, siendo la hidronefrosis el principal hallazgo patológico encontrado (13,5%) y la litiasis renoureteral el segundo (9%) (figura 11).

Figura 11. Hallazgos ecografía renal.

Datos presentados en tanto por ciento.

En cuanto a los datos de laboratorio, el análisis de orina reveló la presencia de leucocitos en cantidad relevante (piuria) en el 92,7% de los casos, hemoglobina (microhematuria) en el 85,2% y bacterias en el 83,5%. La positividad para nitritos fue el hallazgo más infrecuente, apreciándose tan sólo en el 33,2% de los pacientes (figura 12).

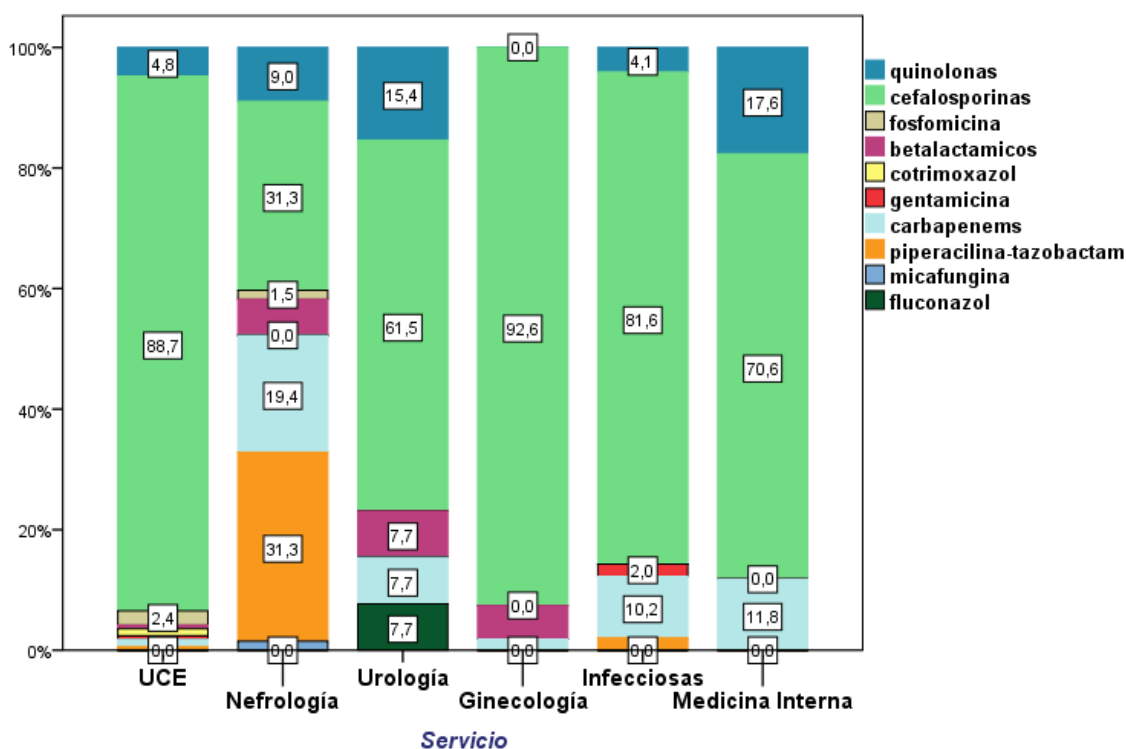
Figura 12. Hallazgos anormales y sedimento de orina.

Datos presentados en tanto por ciento.

Los reactantes de fase aguda más relevantes presentaron las siguientes medias: PCR $11,57 \text{ mg/dL} \pm 9,32$, leucocitos $12,87 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 4,91$ y neutrófilos $10,18 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 4,52$. Por su parte, otros parámetros como procalcitonina o VSG se solicitaron con una frecuencia notablemente menor, sobre todo procalcitonina, presentando un valor medio de $2,45 \text{ ng/mL} \pm 8,19$ y $42,23 \text{ mm/h} \pm 25,86$, respectivamente.

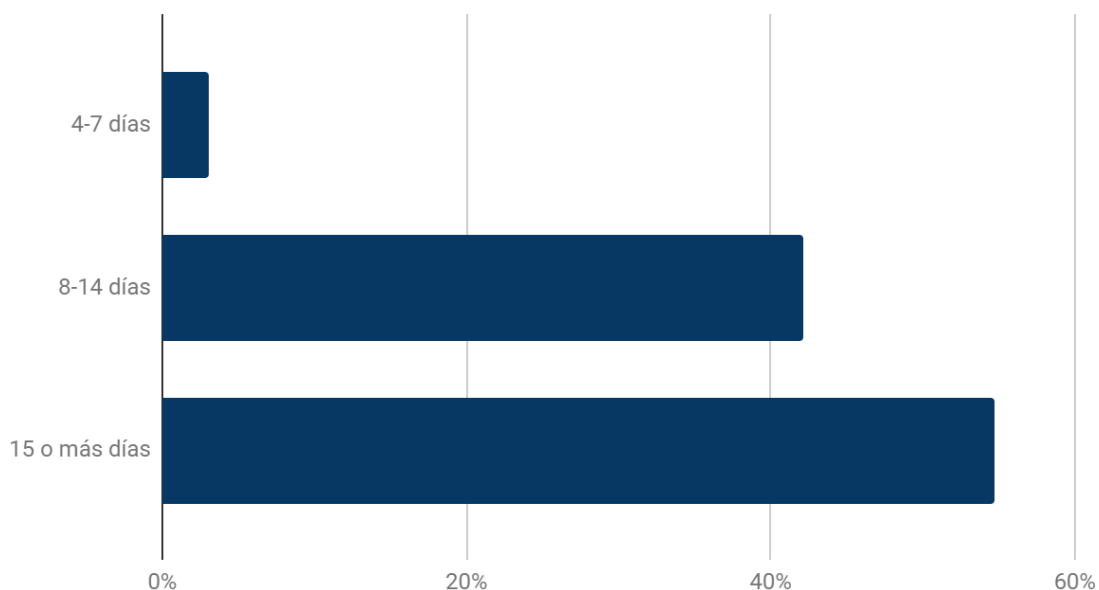
Haciendo referencia al tratamiento, de forma global los antimicrobianos más utilizados fueron las cefalosporinas de 3ª generación, tanto a nivel hospitalario (73,1%), como en el domicilio al alta (69,2%). Por su parte, el empleo de las quinolonas durante el ingreso fue del 5,7%, mientras que al alta se prescribieron en el 14,4% de los casos. En el 18,4% se requirió un cambio del antibiótico tras recibir el antibiograma del microorganismo aislado. En el siguiente gráfico se presentan los antimicrobianos utilizados según el servicio responsable (figura 13).

Figura 13. Antimicrobianos empleados según servicio responsable.



Datos presentados como tanto por ciento.

La media de duración del tratamiento fue de $15,08 \text{ días} \pm 4,71$. Al categorizar dicha variable, se comprueba que predominó una duración larga (15 días o más) en el 54,7% y media (8-14 días) en el 42,2%, frente a un ciclo corto (4-7 días) con tan solo un 3,1% (figura 14).

Figura 14. Duración antibioterapia.**Duración antibioterapia**

En relación con las variables mala evolución y mal pronóstico, definidas anteriormente, y cuya descripción constituye el octavo de los objetivos secundarios, se evidenció mala evolución en el 28,2% de los pacientes, mientras que presentaron mal pronóstico el 49%.

A continuación, se exponen los resultados referentes a las variables microbiológicas. Se realizó urocultivo en 388 pacientes (96%), de los cuales 234 resultaron positivos (60,3%) y 154 negativos (39,7%). Dentro de los 234 casos en los que se aisló un microorganismo, 177 fueron positivos para *E. coli* (75,7%), constituyendo la bacteria más frecuentemente aislada. En la siguiente tabla se recogen todos los microorganismos con las correspondientes frecuencias observadas (tabla 9):

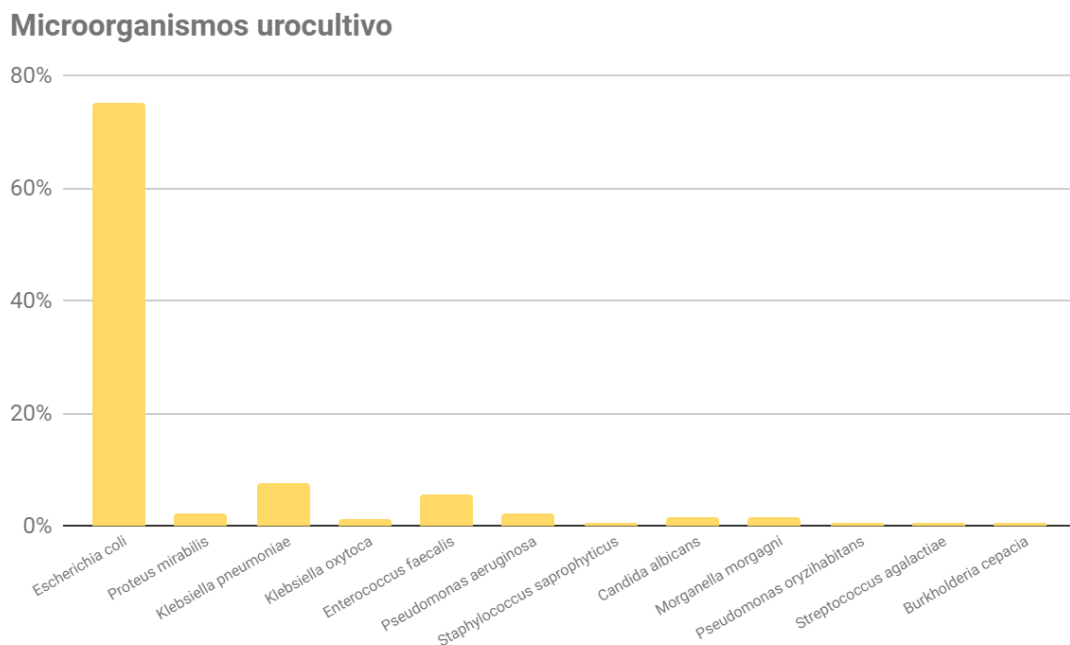
Tabla 9. Microorganismos aislados en urocultivo y frecuencia.

Microorganismos	Frecuencia
<i>Escherichia coli</i>	75,7%
<i>Proteus mirabilis</i>	2,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,7%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,3%

<i>Enterococcus faecalis</i>	5,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,1%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0,4%
<i>Candida albicans</i>	1,7%
<i>Morganella morganii</i>	1,7%
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	0,4%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,4%
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,4%

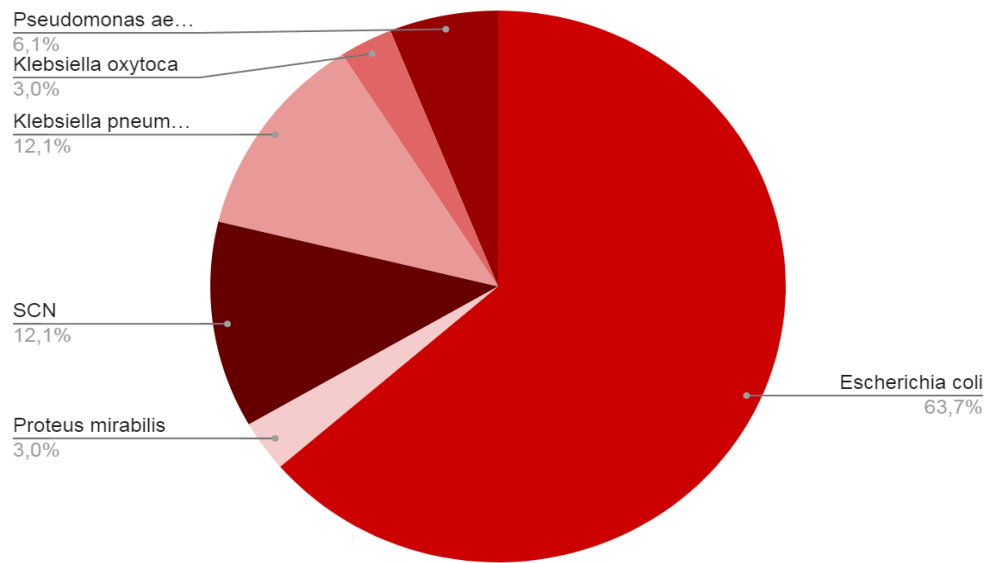
En la figura 15 se representan gráficamente los microorganismos hallados en el urocultivo.

Figura 15. Microorganismos aislados en urocultivo y frecuencia.



Datos presentados en tanto por ciento.

Por otro lado, se tomaron hemocultivos en el 62,4% de los pacientes, resultando positivos tan solo el 12,7%. De nuevo, *E. coli* fue la bacteria más frecuente con un 60,6% (20 de los 32 casos). Otros microorganismos aislados con menor importancia fueron *Klebsiella pneumoniae* (12,1%), *Klebsiella oxytoca* (3%), *Proteus mirabilis* (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,1%) y estafilococos coagulasa negativos (12,1%) (figura 16).

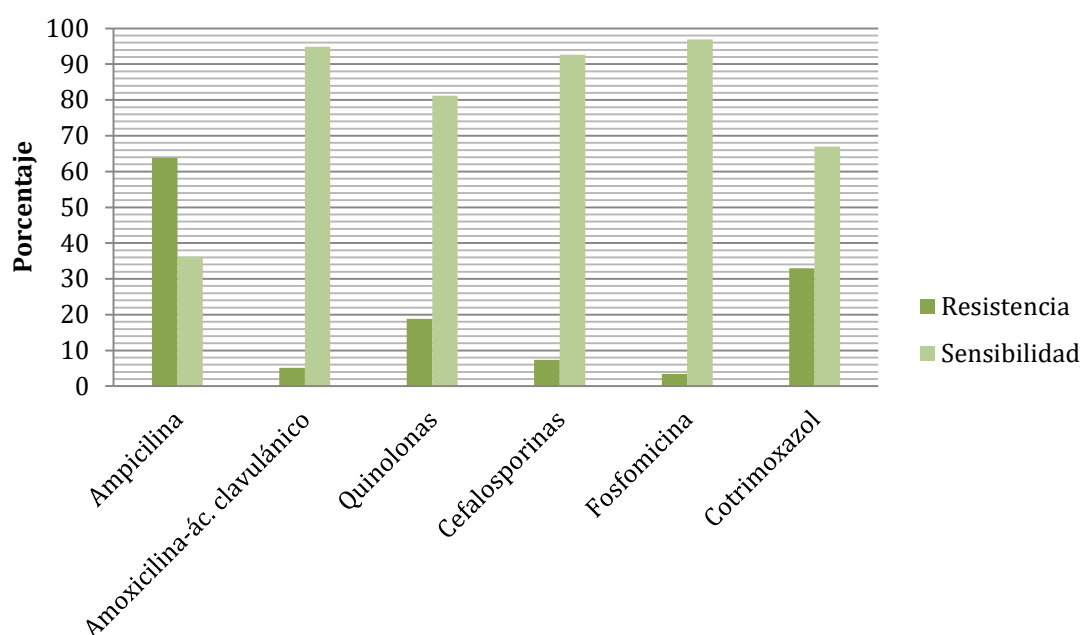
Figura 16. Microorganismos aislados en hemocultivos y frecuencia.

En adelante, nos centraremos en la bacteria *E. coli*, principalmente en las cepas aisladas en urocultivos, ya que constituye el principal microorganismo responsable de PNA como se ha demostrado, y su análisis es el principal objetivo de nuestra investigación.

El porcentaje de cepas aisladas en urocultivos resistentes a los distintos antimicrobianos se muestra en la siguiente tabla y figura (tabla 10 y figura 17):

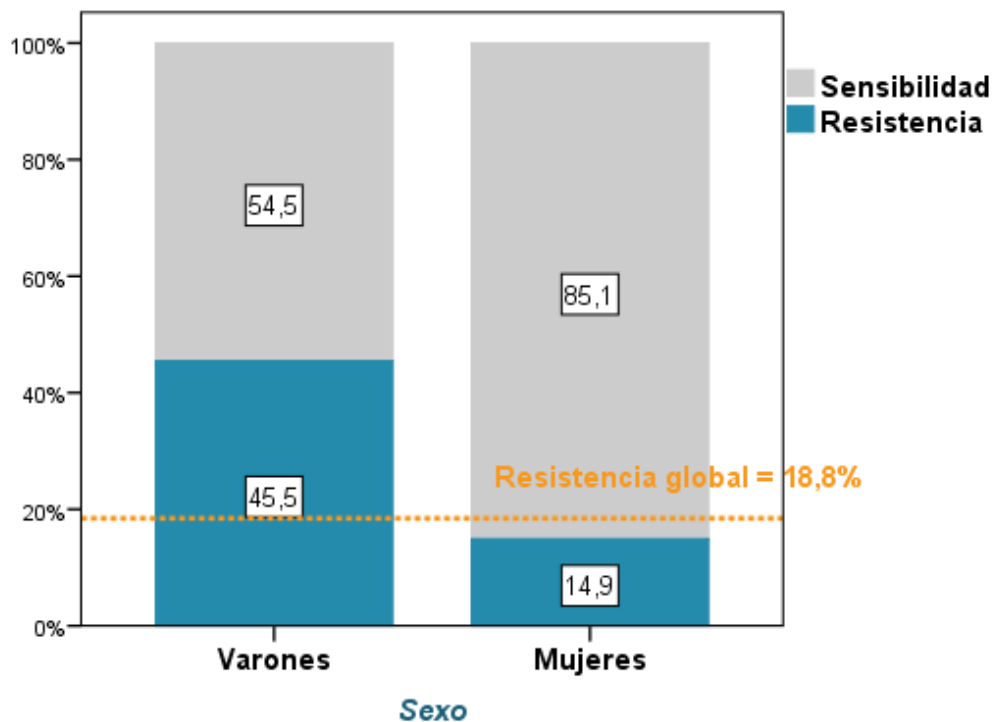
Tabla 10. Porcentaje de cepas resistentes de *E. coli* a los antimicrobianos en urocultivo.

Antibiótico	Cepas resistentes <i>E. coli</i>
<i>Ampicilina</i>	63,8%
<i>Amoxicilina-ácido clavulánico</i>	5,1%
<i>Quinolonas</i>	18,8%
<i>Cefalosporinas 3ª generación</i>	7,4%
<i>Fosfomicina</i>	3,4%
<i>Cotrimoxazol</i>	33%

Figura 17. Porcentaje de cepas resistentes de *E. coli* a los antimicrobianos en urocultivo.

Como se muestra en la tabla 10 y figura 17, el porcentaje de cepas resistentes de *E. coli* a quinolonas y cefalosporinas de 3ª generación es del 18,8% (12,9%-24,5% con IC 95%) y 7,4% (3,5%-11,3% con IC 95%), respectivamente.

Al analizar la resistencia de *E. coli* a quinolonas por sexo, sorprende la siguiente ratio varones-mujeres: de 22 varones con urocultivo positivo para la bacteria, 12 presentaron sensibilidad a quinolonas (54,5%) y 10 resistencia (45,5%); y de 154 mujeres, 131 fueron sensibles (85,1%) y en tan sólo 23 se evidenció resistencia (14,9%) (figura 18):

Figura 18. Resistencia de *E. coli* a quinolonas distribuida por sexo.

Datos presentados en tanto por ciento.

2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para el análisis multivariante se seleccionaron las variables dependientes: resistencia de *E. coli* a quinolonas y cefalosporinas en urocultivo, reinfección, reingreso hospitalario, mala evolución y mal pronóstico.

Mediante tablas cruzadas se enfrentaron al resto de variables independientes, diferenciando aquellas que presentaban una relación estadísticamente significativa utilizando el test estadístico chi cuadrado; estas serían las subsidiarias para llevar a cabo el posterior análisis multivariante de regresión logística.

2.1. Factores asociados con resistencia de *E. coli* a quinolonas

Al analizar las variables asociadas con la resistencia de *E. coli* a quinolonas mediante tablas cruzadas, descubrimos que presentan una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) las siguientes: trasplante renal, tratamiento antibiótico, ingreso o ITU en los 2 meses previos, complicaciones, sexo, ERC, PNA previa, cirugía urinaria, tumor urinario, catéter doble J, sonda urinaria, HBP, dolor lumbar, resistencia de *E. coli* en

urocultivo a ampicilina, cefalosporinas, fosfomicina y cotrimoxazol, hidronefrosis, índice de Charlson, estancia hospitalaria y mal pronóstico (las tres últimas categorizadas), el tratamiento con cefalosporinas en el hospital, y al alta con quinolonas, otros o ninguno.

Tabla 11. Factores asociados con resistencia de *E. coli* a quinolonas con significación estadística.

Variable	OR	IC (95%)	p
Trasplante renal	2,833	1,231-6,523	0,012
Antibiótico 2 meses previos	3,044	1,397-6,631	0,004
Ingreso 2 meses previos	3,706	1,532-8,964	0,002
ITU 2 meses previos	2,670	1,186-6,009	0,015
Complicaciones	7,431	2,190-25,213	<0,001
Sexo	0,211	0,082-0,544	0,001
ERC	2,925	1,292-6,624	0,008
PNA previa	3,279	1,500-7,166	0,002
Cirugía urinaria	3,998	1,720-9,289	0,001
Tumor urinario	9,161	0,805-104,239	0,032
Catéter doble J	31,556	3,651-272,701	<0,001
Sonda urinaria	9,724	1,700-55,612	0,002
HBP	10,500	1,360-81,053	0,017
Dolor lumbar	0,418	0,194-0,903	0,024
Resistencia <i>E. coli</i> ampicilina uro.	7,229	2,108-24,792	<0,001
Resistencia <i>E. coli</i> cefalosporinas uro.	13,031	3,715-45,709	<0,001
Resistencia <i>E. coli</i> fosfomicina uro.	4,667	0,898-24,255	0,046
Resistencia <i>E. coli</i> cotrimoxazol uro.	4,251	1,928-9,373	<0,001
Hidronefrosis	5,820	2,111-16,049	<0,001
Índice de Charlson categorizado	3,011	1,363-6,649	0,005
Estancia hospitalaria categorizada	4,506	2,029-10,006	<0,001
Mal pronóstico categorizado	4,083	1,724-9,668	0,001
Cefalosporinas hospital	0,187	0,084-0,418	<0,001
Quinolonas al alta	* ¹	* ¹	0,006

Otros antibióticos al alta	4,764	1,678-13,530	0,002
Ningún antibiótico al alta	4,793	1,133-20,281	0.020

^{*1} En aquellos cruces de variables en los que aparecen casillas vacías, el cálculo de la razón de ventajas da lugar a resultados no interpretables (de cero o infinito), a pesar de que exista asociación estadística entre las variables, expresada por la chi cuadrado.

Posteriormente, de entre las anteriores variables con significado estadístico, se seleccionaron aquellas consideradas con relevancia clínica. Debemos tener en cuenta que el número de variables que podemos introducir de forma simultánea en el análisis de regresión logística viene definido por la n de la variable dependiente que estamos estudiando, de tal modo que podremos añadir una variable por cada 10 pacientes aproximadamente. Para la resistencia de *E. coli* a quinolonas, se comprobó en un total de 33 pacientes, por lo que se formaron 8 grupos constituidos por tres y cuatro variables. También es importante señalar que, en la medida de lo posible, se debe evitar agrupar variables muy relacionadas entre sí, ya que su influencia sobre la variable dependiente se vería anulada con el análisis multivariante. Los grupos elegidos se muestran a continuación:

- I. Trasplante renal, ITU en los 2 meses previos e HBP.
- II. Ingreso en los 2 meses previos, ERC y catéter doble J.
- III. Antibiótico en los 2 meses previos, sonda urinaria y cirugía urinaria.
- IV. Dolor lumbar, resistencia de *E. coli* a ampicilina (urocultivo) y ningún antibiótico al alta.
- V. Resistencia de *E. coli* a cefalosporinas (urocultivo), hidronefrosis y PNA previa.
- VI. Sexo, índice de Charlson categorizado y tratamiento con cefalosporinas en el hospital.
- VII. Complicaciones, resistencia de *E. coli* a fosfomicina (urocultivo), tratamiento con otros antibióticos al alta y mal pronóstico categorizado.
- VIII. Tratamiento con quinolonas al alta, resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol (urocultivo), estancia categorizada y tumor urinario.

De estos 8 modelos, se seleccionaron los cuatro más trascendentes desde el punto de vista clínico y se desechó el resto. En la siguiente tabla 12 se exponen los modelos elegidos comparando las R cuadrado de Nagelkerke obtenidas en cada uno de los modelos:

Tabla 12. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con la resistencia de *E. coli* a .quinolonas.

Modelo	R^2 de Nagelkerke	Variable	OR	IC (95%)	p
I	0,333	Trasplante renal	2,164	0,195-23,992	0,530
		ITU 2 meses previos	2,859	0,317-25,775	0,349
		HBP	10,500	1,360-81,053	0,024
III	0,174	Antibiótico 2 meses previos	2,641	1,160-6,012	0,021
		Sonda urinaria	5,740	0,893-36,908	0,066
		Cirugía urinaria	3,479	1,431-8,458	0,006
V	0,312	Resistencia <i>E. coli</i> cefalosporinas uro.	11,698	2,976-21,295	<0,001
		Hidronefrosis	6,929	2,254-21,295	<0,001
		PNA previa	2,947	1,165-7,454	0,022
VI	0,198	Sexo	0,275	0,100-0,760	0,013
		Índice de Charlson categorizado	1,572	0,625-3,951	0,336
		Cefalosporinas hospital	0,216	0,095-0,492	<0,001

En esta tabla 12 observamos que el modelo I es el que presenta una mayor R cuadrado de Nagelkerke y, por tanto, es el modelo donde las variables independientes tienen una mayor influencia sobre la variable dependiente.

También comprobamos que tras realizar el análisis de regresión logística, 8 variables conservaron una relación estadísticamente significativa: HBP, antibiótico en los 2 meses previos, cirugía urinaria, resistencia de *E. coli* a cefalosporinas en el urocultivo, hidronefrosis, PNA previa, sexo y la toma de cefalosporinas en el hospital.

2.2. Factores asociados con resistencia de *E. coli* a cefalosporinas

Para el resto de variables consideradas dependientes se llevó a cabo el mismo procedimiento. Así, en el caso de la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas las variables independientes que mostraron una relación relevante fueron: trasplante renal, ERC, PNA previa, cirugía urinaria, dolor lumbar, y resistencia de *E. coli* a ampicilina, amoxicilina,

fosfomicina y quinolonas, y el empleo de cefalosporinas en el hospital y al alta, y otros antibióticos al alta.

Tabla 13. Factores asociados con resistencia de *E. coli* a cefalosporinas con significación estadística.

Variable	OR	IC (95%)	p
Trasplante renal	3,800	1,191-12,124	0,017
ERC	3,377	1,063-10,722	0,030
PNA previa	4,327	1,344-13,937	0,009
Cirugía urinaria	8,832	2,671-29,201	<0,001
Dolor lumbar	0,208	0,061-0,707	0,006
Resistencia <i>E. coli</i> ampicilina uro.	* ¹	* ¹	0,005
Resistencia <i>E. coli</i> amoxicilina uro.	7,850	1,706-36,116	0,002
Resistencia <i>E. coli</i> fosfomicina uro.	7,227	1,190-43,898	0,013
Resistencia <i>E. coli</i> quinolonas uro.	13,031	3,715-45,709	<0,001
Cefalosporinas hospital	0,140	0,041-0,479	<0,001
Cefalosporinas al alta	0,118	0,031-0,448	<0,001
Otros antibióticos al alta	17,850	5,042-63,195	<0,001

*¹ En aquellos cruces de variables en los que aparecen casillas vacías, el cálculo de la razón de ventajas da lugar a resultados no interpretables (de cero o infinito), a pesar de que exista asociación estadística entre las variables, expresada por la chi cuadrado.

En este caso, para el análisis de regresión logística se establecieron 6 grupos de dos variables significativas, ya que la muestra resultó de tan solo 13 pacientes:

- I. Trasplante renal y dolor lumbar.
- II. PNA previa y resistencia de *E. coli* a quinolonas.

- III. ERC y cirugía urinaria.
- IV. Resistencia de *E. coli* a ampicilina y otros antibióticos al alta.
- V. Resistencia de *E. coli* a amoxicilina y prescripción de cefalosporinas en el hospital.
- VI. Resistencia de *E. coli* a fosfomicina y prescripción de cefalosporinas al alta.

Se decidió descartar dos de los modelos por no contar con la suficiente relevancia clínica.

En esta ocasión, 5 variables mantuvieron una relación estadísticamente significativa: dolor lumbar, resistencia de *E. coli* a quinolonas y amoxicilina en el urocultivo, cirugía urinaria previa y el empleo de cefalosporinas en el hospital.

Tabla 14. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas.

Modelo	R^2 de Nagelkerke	Variable	OR	IC (95%)	p
I	0,095	Trasplante renal	1,539	0,356-6,655	0,564
		Dolor lumbar	0,208	0,061-0,707	0,012
II	0,232	PNA previa	2,667	0,756-9,412	0,127
		Resistencia <i>E. coli</i> quinolonas uro.	13,031	3,715-45,709	<0,001
III	0,172	ERC	0,699	0,143-3,414	0,658
		Cirugía urinaria	8,832	2,671-29,201	<0,001
V	0,264	Resistencia <i>E. coli</i> amoxicilina	23,917	3,297-173,523	0,002
		Cefalosporinas hospital	0,074	0,015-0,356	<0,001

2.3. Factores asociados con reinfección

Con respecto a la reinfección, se observó significación estadística en las tablas cruzadas con una gran cantidad de variables independientes: reingreso, trasplante renal, antibioterapia, ingreso e ITU en los 2 meses previos, sexo, diabetes mellitus, cáncer, ERC, ITU previa, PNA previa, cirugía urinaria, catéter doble J, sonda urinaria, HBP, resultado de hemocultivo, absceso en la ecografía renal, índice de Charlson categorizado, duración antibioterapia categorizada, edad categorizada, empleo de cefalosporinas en el

hospital y otros antibióticos al alta, y aislamiento de *E. coli*, enterococo, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en urocultivo.

Tabla 15. Factores asociados con la reinfección con significación estadística.

Variable	OR	IC (95%)	p
Reingreso	9,295	5,201-16,610	<0,001
Trasplante renal	2,615	1,528-4,476	<0,001
Antibiótico 2 meses previos	1,799	1,118-2,895	0,015
Ingreso 2 meses previos	3,115	1,812-5,356	<0,001
ITU 2 meses previos	1,862	1,127-3,077	0,014
Sexo	3,347	0,188-0,642	<0,001
Diabetes mellitus	2,446	1,383-4,328	0,002
Cáncer	2,773	1,079-7,122	0,028
ERC	2,977	1,765-5,022	<0,001
ITU previa	2,366	1,400-3,998	0,001
PNA previa	2,597	1,597-4,223	<0,001
Cirugía urinaria	2,390	1,364-4,186	0,002
Catéter doble J	3,680	1,615-8,389	0,001
Sonda urinaria	3,327	1,172-9,446	0,017
HBP	4,217	1,219-14,589	0,02
Resultado hemocultivos	2,543	1,153-5,607	0,018
Absceso renal	* ¹	* ¹	0,001
Índice de Charlson categorizado	2,721	1,652-4,482	<0,001
Duración antibioterapia categorizada	* ²	* ²	0,023
Edad categorizada	* ²	* ²	0,011
<i>E. coli</i> urocultivo	0,403	0,211-0,770	0,005
Enterococo urocultivo	3,912	1,258-12,163	0,012

<i>Klebsiella pneumoniae</i> urocultivo	2,672	1,001-7,133	0,043
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> urocultivo	13,037	1,427-119,129	0,004
Cefalosporinas hospital	0,408	0,251-0,665	<0,001
Otros antibióticos al alta	2,302	1,135-4,667	0,018

*¹ En aquellos cruces de variables en los que aparecen casillas vacías, el cálculo de la razón de ventajas da lugar a resultados no interpretables (de cero o infinito), a pesar de que exista asociación estadística entre las variables, expresada por la chi cuadrado.

*² Cuando una de las variables tiene más de dos categorías, no es procedente calcular la razón de ventajas. En estos casos utilizamos la chi cuadrado como criterio de significación estadística.

Los grupos de variables seleccionados para la realización del análisis de regresión logística fueron los siguientes, teniendo en cuenta que 88 pacientes sufrieron una reinfección:

- I. Antibiótico en los 2 meses previos, catéter doble J, trasplante renal, HBP, cáncer, duración de la antibioterapia categorizada, aislamiento de *E. coli* en el urocultivo, sexo y resultado de los hemocultivos.
- II. ITU previa, ingreso en los 2 meses previos, ERC, sonda urinaria, absceso renal, diabetes mellitus, tratamiento con cefalosporinas en el hospital, aislamiento de *K. pneumoniae* en el urocultivo y edad categorizada.
- III. PNA previa, ITU en los 2 meses previos, cirugía urinaria, índice de Charlson categorizado, tratamiento con otros antibióticos en el hospital, aislamiento de *P. aeruginosa* y enterococo en el urocultivo, y reingreso hospitalario.

El análisis multivariante demostró una relación verdaderamente significativa con tan solo 6 de las 26 variables: HBP, ITU y PNA previas, ingreso e ITU en los 2 meses previos, y reingreso hospitalario.

Tabla 16. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con reinfección.

Modelo	R ² de Nagelkerke	Variable	OR	IC (95%)	p
I	0,469	Antibiótico 2 meses previos	1,880	0,075-47,263	0,701
		Catéter doble J	3,052	0,123-75,630	0,496
		Trasplante renal	* ¹	* ¹	0,998

		HBP	21,000	2,397-183,986	0,006
		Cáncer	* ¹	* ¹	0,998
		Duración antibioterapia categorizada	* ¹	* ¹	0,997
		<i>E. coli</i> urocultivo	* ¹	* ¹	0,997
		Sexo	* ¹	* ¹	0,997
		Resultado hemocultivos	* ¹	* ¹	0,997
II	0,178	ITU previa	2,301	1,012-5,233	0,047
		Ingreso 2 meses previos	3,600	1,662-7,800	0,001
		ERC	1,009	0,389-2,616	0,985
		Sonda urinaria	1,389	0,318-6,066	0,663
		Absceso renal	* ¹	* ¹	0,999
		Diabetes mellitus	1,626	0,558-4,735	0,373
		Cefalosporinas hospital	0,612	0,242-1,549	0,300
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> urocultivo	1,378	0,369-5,144	0,633
		Edad categorizada	0,876	0,488-1,570	0,656
III	0,269	PNA previa	2,145	1,061-4,335	0,034
		ITU 2 meses previos	2,291	1,109-4,731	0,025
		Cirugía urinaria	0,740	0,299-1,830	0,514
		Índice de Charlson categorizado	1,509	0,694-3,283	0,299
		Otros antibióticos hospital	* ¹	* ¹	0,999
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> urocultivo	3,153	0,257-38,654	0,359
		Enterococo urocultivo	2,005	0,561-7,165	0,285
		Reingreso	8,115	3,702-17,791	<0,001

*¹ Se obtienen OR muy elevadas con IC de 0 a infinito, por lo que no se pueden considerar relevantes desde el punto de vista estadístico.

2.4. Factores asociados con reingreso hospitalario

De forma similar a lo que ocurría con la reinfección, en el caso de reingreso hospitalario se comprobó que multitud de factores se encontraban relacionados de forma relevante ($p < 0,05$) inicialmente: trasplante renal, ingreso en los 2 meses previos, complicaciones, reinfección, sexo, diabetes mellitus, cáncer, ERC, PNA previa, cirugía urinaria, catéter doble J, sonda urinaria, dolor lumbar, síndrome miccional, hidronefrosis, servicio categorizado, índice de Charlson categorizado, estancia categorizada, aislamiento de *E. coli*, enterococo, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en urocultivo, y utilización de cefalosporinas en el hospital, al alta o ningún antibiótico al alta.

Tabla 17. Factores asociados con el reingreso hospitalario con significación estadística.

Variable	OR	IC (95%)	p
Trasplante renal	2,940	1,648-5,245	<0,001
Ingreso 2 meses previos	2,689	1,491-4,849	0,001
Complicaciones	4,786	2,244-10,208	<0,001
Reinfección	9,295	5,201-16,610	<0,001
Sexo	0,333	0,173-0,640	0,001
Diabetes mellitus	2,503	1,353-4,632	0,003
Cáncer	6,528	2,540-16,779	<0,001
ERC	3,274	1,860-5,762	<0,001
PNA previa	1,754	1,021-3,013	0,040
Cirugía urinaria	2,504	1,368-4,585	0,002
Catéter doble J	3,845	1,645-8,987	0,001
Sonda urinaria	4,894	1,710-14,007	0,001
Dolor lumbar	0,566	0,329-0,973	0,038
Síndrome miccional	0,492	0,288-0,839	0,008
Hidronefrosis	3,160	1,541-6,480	0,001
Servicio categorizado	2,119	1,178-3,813	0,011
Índice de Charlson categorizado	2,416	1,395-4,184	<0,001

Estancia hospitalaria categorizada	* ¹	* ¹	<0,001
<i>E. coli</i> urocultivo	0,253	0,123-0,521	<0,001
Enterococo urocultivo	4,909	1,552-15,526	0,003
<i>Klebsiella pneumoniae</i> urocultivo	2,788	0,978-7,948	0,047
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> urocultivo	8,083	1,304-50,099	0,008
Cefalosporinas hospital	0,499	0,290-0,857	0,011
Cefalosporinas al alta	0,544	0,317-0,932	0,025
Ningún antibiótico al alta	4,025	1,774-9,131	<0,001

*¹ Cuando una de las variables tiene más de dos categorías, no es procedente calcular la razón de ventajas. En estos casos utilizamos la chi cuadrado como criterio de significación estadística.

Las variables seleccionadas para el análisis de regresión logística y su distribución se exponen a continuación (partiendo de una *n* de 66 pacientes que requirieron reingreso hospitalario):

- I. Trasplante renal, catéter doble J, sexo, aislamiento de *E. coli* en el urocultivo, cáncer y servicio categorizado.
- II. PNA previa, diabetes mellitus, cirugía urinaria, aislamiento de enterococo en el urocultivo, complicaciones y tratamiento con cefalosporinas en el hospital.
- III. Ingreso en los 2 meses previos, ERC, aislamiento de *K. pneumoniae* en el urocultivo, hidronefrosis, ningún antibiótico al alta y dolor lumbar.
- IV. Índice de Charlson categorizado, aislamiento de *P. aeruginosa* en el urocultivo, reinfección, sonda vesical, tratamiento con cefalosporinas al alta, estancia categorizada y síndrome miccional.

Catorce variables mantuvieron $p < 0.05$ con la realización de la regresión logística: trasplante renal, aislamiento de *E. coli* y enterococo en el urocultivo, cáncer, servicio categorizado, diabetes mellitus, cirugía urinaria, complicaciones, ingreso en los 2 meses previos, ERC, hidronefrosis, reinfección, sonda vesical y estancia hospitalaria categorizada.

Tabla 18. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con reingreso.

Modelo	R ² de Nagelkerke	Variable	OR	IC (95%)	p
I	0,237	Trasplante renal	4,335	1,756-10,704	0,001
		Catéter doble J	1,777	0,580-5,440	0,314
		Sexo	0,657	0,243-1,777	0,408
		<i>E. coli</i> urocultivo	0,377	0,173-0,821	0,027
		Cáncer	5,109	1,209-21,592	<0,001
		Servicio categorizado	5,833	2,198-15,479	<0,001
II	0,178	PNA previa	0,993	0,436-2,262	0,986
		Diabetes mellitus	2,865	1,167-7,033	0,022
		Cirugía urinaria	2,349	1,051-5,249	0,037
		Enterococo urocultivo	3,989	1,126-14,124	0,032
		Complicaciones	4,186	1,500-11,686	0,006
		Cefalosporinas hospital	0,539	0,244-1,192	0,127
III	0,145	Ingreso 2 meses previos	2,651	1,074-6,539	0,034
		ERC	3,492	1,467-8,310	0,005
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> urocultivo	2,589	0,698-9,609	0,155
		Hidronefrosis	3,210	1,133-9,094	0,028
		Ningún antibiótico al alta	3,988	0,989-16,084	0,052
		Dolor lumbar	1,518	0,445-5,181	0,505
IV	0,301	Índice de Charlson categorizado	1,028	0,414-2,556	0,952
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> urocultivo	2,306	0,234-22,769	0,474
		Reinfección	8,676	3,941-19,100	<0,001
		Sonda vesical	5,291	1,338-20,917	0,018
		Cefalosporinas al alta	0,766	0,329-1,779	0,535
		Estancia hospitalaria categorizada	2,618	1,188-5,770	0,017
		Síndrome miccional	1,143	0,501-2,609	0,751

2.5. Factores asociados con mala evolución

Por último, se analizaron los factores que podrían estar en relación con las variables definidas como mala evolución y mal pronóstico, de gran importancia para la elaboración del modelo predictivo en PNA. En primer lugar, la mala evolución presentó una asociación relevante con 26 variables: trasplante renal, ingreso e ITU en los 2 meses previos, complicaciones, sexo, diabetes mellitus, cáncer, ERC, PNA previa, cirugía urinaria, catéter doble J, sonda urinaria, síndrome miccional, resultado de los hemocultivos, absceso renal en la ecografía, hidronefrosis, índice de Charlson, estancia hospitalaria, duración de la antibioterapia, edad (estos últimos cuatro categorizados), aislamiento de *E. coli*, enterococo y *P. aeruginosa* en el urocultivo, y tratamiento con cefalosporinas en el hospital, y ningún antibiótico u otros al alta.

Tabla 19. Factores asociados con mala evolución con significación estadística.

Variable	OR	IC (95%)	p
Trasplante renal	2,651	1,591-4,418	<0,001
Ingreso 2 meses previos	3,187	1,895-5,358	<0,001
ITU 2 meses previos	1,699	1,062-2,716	0,026
Complicaciones	4,262	2,027-8,958	<0,001
Sexo	0,333	0,184-0,604	<0,001
Diabetes mellitus	2,333	1,353-4,022	0,002
Cáncer	6,092	2,256-16,456	<0,001
ERC	3,058	1,860-5,028	<0,001
PNA previa	2,123	1,351-3,337	0,001
Cirugía urinaria	2,232	1,309-3,808	0,003
Catéter doble J	4,242	1,846-9,752	<0,001
Sonda urinaria	4,057	1,410-11,675	0,005
Síndrome miccional	0,645	0,416-1,000	0,049
Resultado hemocultivo	2,172	1,016-4,646	0,042
Absceso renal	* ¹	* ¹	0,005

Hidronefrosis	2,852	1,509-5,390	0,001
Índice de Charlson categorizado	2,689	1,683-4,297	<0,001
Estancia hospitalaria categorizada	* ²	* ²	0,007
Duración antibioterapia categorizada	* ²	* ²	0,045
Edad categorizada	* ²	* ²	0,016
<i>E. coli</i> urocultivo	0,340	0,183-0,633	0,001
Enterococo urocultivo	5,679	1,688-19,108	0,002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> urocultivo	9,529	1,046-86,827	0,016
Cefalosporinas hospital	0,439	0,278-0,691	<0,001
Ningún antibiótico al alta	2,537	1,253-5,583	0,017
Otros antibióticos al alta	2,245	1,137-4,433	0,017

*¹ En aquellos cruces de variables en los que aparecen casillas vacías, el cálculo de la razón de ventajas da lugar a resultados no interpretables (de cero o infinito), a pesar de que exista asociación estadística entre las variables, expresada por la chi cuadrado.

*² Cuando una de las variables tiene más de dos categorías, no es procedente calcular la razón de ventajas. En estos casos utilizamos la chi cuadrado como criterio de significación estadística.

La selección y agrupación de variables fue la siguiente ($n=114$ pacientes, por lo que se establecieron 3 grupos de 8 y 9 variables):

- I. Trasplante renal, ingreso e ITU en los 2 meses previos, diabetes mellitus, sonda vesical, absceso renal, duración de la antibioterapia categorizada, ningún antibiótico al alta y aislamiento de *E. coli* en el urocultivo.
- II. ERC, cirugía urinaria, PNA previa, cáncer, catéter doble J, síndrome miccional, complicaciones, tratamiento con cefalosporinas en el hospital y aislamiento de *P. aeruginosa* en el urocultivo.
- III. Sexo, edad categorizada, hidronefrosis, índice de Charlson categorizado, estancia hospitalaria categorizada, resultado de los hemocultivos, aislamiento enterococo en el urocultivo y el empleo de otros antibióticos al alta.

De las 26 variables analizadas, conservaron significación estadística únicamente 5: ingreso en los 2 meses previos, duración de la antibioterapia categorizada, catéter doble J, cáncer e índice de Charlson categorizado.

Tabla 20. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con mala evolución.

Modelo	R^2 de Nagelkerke	Variable	OR	IC (95%)	p
I	0,175	Trasplante renal	0,818	0,367-1,820	0,622
		Ingreso 2 meses previos	2,424	1,048-5,604	0,038
		ITU 2 meses previos	1,521	0,716-3,228	0,275
		Diabetes mellitus	2,160	0,872-5,349	0,096
		Sonda vesical	2,161	0,489-9,552	0,310
		Absceso renal	*1	*1	0,999
		Duración antibioterapia categorizada	2,294	1,192-4,416	0,013
		Ningún antibiótico al alta	1,785	0,414-7,694	0,437
		<i>E. coli</i> urocultivo	0,498	0,244-1,018	0,056
II	0,210	ERC	1,018	0,420-2,470	0,968
		Cirugía urinaria	0,961	0,393-2,348	0,930
		PNA previa	1,831	0,921-3,638	0,084
		Cáncer	4,834	1,066-21,916	0,041
		Catéter doble J	5,207	1,485-18,259	0,010
		Síndrome miccional	0,925	0,494-1,732	0,807
		Complicaciones	1,949	0,624-6,092	0,251
		Cefalosporinas hospital	0,555	0,267-1,156	0,116
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> urocultivo	3,202	0,246-41,755	0,374
III	0,188	Sexo	1,051	0,351-3,148	0,930
		Edad categorizada	0,663	0,297-1,481	0,316
		Hidronefrosis	2,353	0,719-7,702	0,157
		Índice de Charlson categorizado	4,327	1,252-14,949	0,021
		Estancia hospitalaria categorizada	1,100	0,466-2,593	0,828

Resultado hemocultivos	2,132	0,734-6,191	0,164
Enterococo urocultivo	5,331	0,933-30,473	0,060
Otros antibióticos al alta	0,738	0,212-2,575	0,634

*¹ Se obtienen OR muy elevadas con IC de 0 a infinito, por lo que no se pueden considerar relevantes desde el punto de vista estadístico

2.6. Factores asociados con mal pronóstico

En el caso de mal pronóstico, se observó una asociación relevante con las siguientes variables: trasplante renal, ingreso en los 2 meses previos, complicaciones, sexo, diabetes mellitus, cáncer, ERC, PNA previa, cirugía urinaria, catéter doble J, sonda urinaria, hematuria, resultado de los hemocultivos, hidronefrosis, sepsis, índice de Charlson, duración de la antibióterapia y edad (estos tres últimos categorizados), resultado del urocultivo, aislamiento de *E. coli* y enterococo en el urocultivo, resistencia de *E. coli* a quinolonas en el urocultivo, tratamiento con cefalosporinas en el hospital y al alta, y el empleo de otros o ningún antibiótico al alta.

Tabla 21. Factores asociados con mal pronóstico con significación estadística.

Variable	OR	IC (95%)	p
Trasplante renal	3,138	1,842-5,345	<0,001
Ingreso 2 meses previos	3,304	1,908-5,721	<0,001
Complicaciones	2,877	1,296-6,384	0,007
Sexo	0,342	0,181-0,645	0,001
Diabetes mellitus	2,207	1,274-3,825	0,004
Cáncer	4,139	1,349-12,698	0,007
ERC	3,995	2,344-6,807	<0,001
PNA previa	1,603	1,051-2,447	0,028
Cirugía urinaria	2,129	1,248-3,633	0,005
Catéter doble J	2,843	1,160-6,964	0,018
Sonda urinaria	15,598	2,031-119,776	<0,001

Hematuria	0,543	0,305-0,965	0,036
Resultado hemocultivo	4,746	1,880-11,984	<0,001
Hidronefrosis	1,927	1,015-3,657	0,042
Sepsis	4,366	1,213-15,712	0,014
Índice de Charlson categorizado	2,498	1,577-3,956	<0,001
Duración antibioterapia categorizada	* ¹	* ¹	<0,001
Edad categorizada	* ¹	* ¹	0,011
Resultado urocultivo	1,728	1,145-2,606	0,009
<i>E. coli</i> urocultivo	0,390	0,204-0,746	0,004
Enterococo urocultivo	4,761	1,031-21,975	0,029
Resistencia <i>E. coli</i> quinolonas uro.	4,083	1,724-9,668	0,001
Cefalosporinas hospital	0,265	0,168-0,418	<0,001
Ningún antibiótico al alta	5,025	1,864-13,549	<0,001
Cefalosporinas al alta	0,451	0,294-0,692	<0,001
Otros antibióticos al alta	2,799	1,348-5,811	0,004

*¹ Cuando una de las variables tiene más de dos categorías, no es procedente calcular la razón de ventajas. En estos casos utilizamos la chi cuadrado como criterio de significación estadística.

Se exponen los grupos elegidos, de 13 variables (198 pacientes cumplieron los criterios definidos como de mal pronóstico) para llevar a cabo el análisis multivariante:

- I. Trasplante renal, ingreso en los 2 meses previos, resistencia de *E. coli* a quinolonas en el urocultivo, diabetes mellitus, cáncer, sonda vesical, sepsis, duración de la antibioterapia categorizada, ningún antibiótico prescrito o cefalosporinas al alta, sexo, edad categorizada y resultado del urocultivo.
- II. ERC, cirugía urinaria, PNA previa, índice de Charlson categorizado, catéter doble J, resultado de los hemocultivos, hidronefrosis, complicaciones, tratamiento con cefalosporinas en el hospital u otros antibióticos al alta, aislamiento de *E. coli* y enterococo en el urocultivo y hematuria.

Finalmente, tan solo cinco variables mantuvieron una asociación relevante con mal pronóstico tras el análisis de regresión logística: resistencia de *E. coli* a quinolonas, duración de la antibioterapia categorizada, ingreso en los dos meses previos, resultado de los hemocultivos y tratamiento con cefalosporinas durante el ingreso.

Tabla 22. Modelos seleccionados para la regresión logística en relación con mal pronóstico.

Modelo	R^2 de Nagelkerke	Variable	OR	IC (95%)	p
I	0,210	Trasplante renal	1,777	0,626-5,043	0,280
		Ingreso 2 meses previos	4,125	1,389-12,248	0,011
		Resistencia <i>E. coli</i> quinolonas	4,264	1.645-11,051	0,003
		Diabetes mellitus	0,788	0,208-2,984	0,725
		Cáncer	3,675	0,328-41,117	0,291
		Sonda vesical	1,481	0,094-23,320	0,780
		Sepsis	* ¹	* ¹	1,000
		Duración antibioterapia categorizada	2,671	1,360-5,244	0,004
		Ningún antibiótico al alta	5,791	0,471-71,267	0,170
		Cefalosporinas al alta	1,199	0,536-2,684	0,658
		Sexo	1,583	0,422-5,939	0,496
		Edad categorizada	0,819	0,466-1,439	0,488
		Resultado urocultivo	* ¹	* ¹	1,000
II	0,267	ERC	2,006	0,431-9,328	0,375
		Cirugía urinaria	0,391	0,094-1,621	0,195
		PNA previa	1,041	0,413-2,622	0,933
		Índice de Charlson categorizado	1,251	0,413-3,789	0,693
		Catéter doble J	2,394	0,326-17,588	0,391
		Resultado hemocultivos	4,340	1,138-16,549	0,032
		Hidronefrosis	0,432	0,067-2,798	0,379
		Complicaciones	2,206	0,390-12,486	0,371
		Cefalosporinas hospital	0,162	0,069-0,381	<0,001
		Otros antibióticos al alta	0,585	0,119-2,869	0,509

<i>E. coli</i> urocultivo	1,952	0,563-6,764	0,291
Enterococo urocultivo	2,865	0,290-28,310	0,368
Hematuria	0,720	0,190-2,725	0,629

*¹ Se obtienen OR muy elevadas con IC de 0 a infinito, por lo que no se pueden considerar relevantes desde el punto de vista estadístico

3. MODELO PREDICTIVO

Considerando las variables estadísticamente significativas observadas mediante el análisis de regresión logística, y también basándonos en criterios subjetivos de relevancia clínica, se llevaron a cabo dos modelos predictivos o nomogramas para tratar de predecir dos aspectos fundamentales de nuestro estudio: la probabilidad de resistencia de *E. coli* a quinolonas y de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por PNA.

Las variables seleccionadas para ambos casos fueron sexo, ingreso en los dos meses previos e Índice de Charlson. Utilizando el programa estadístico R Project se creó un nomograma que asignó una escala de puntuación a cada variable en función de la relación e influencia en la condición estudiada, de modo que la suma final predijo la probabilidad de que esa circunstancia se diera; en definitiva, una puntuación más alta condicionó una mayor probabilidad de que se cumpliera la variable problema.

3.1. Nomograma resistencia de *E. coli* a quinolonas

A continuación se expone el modelo predictivo creado para la resistencia a quinolonas de *E. coli* (figura 19 y tablas 23 y 24):

Figura 19. Nomograma resistencia de E. coli a quinolonas.

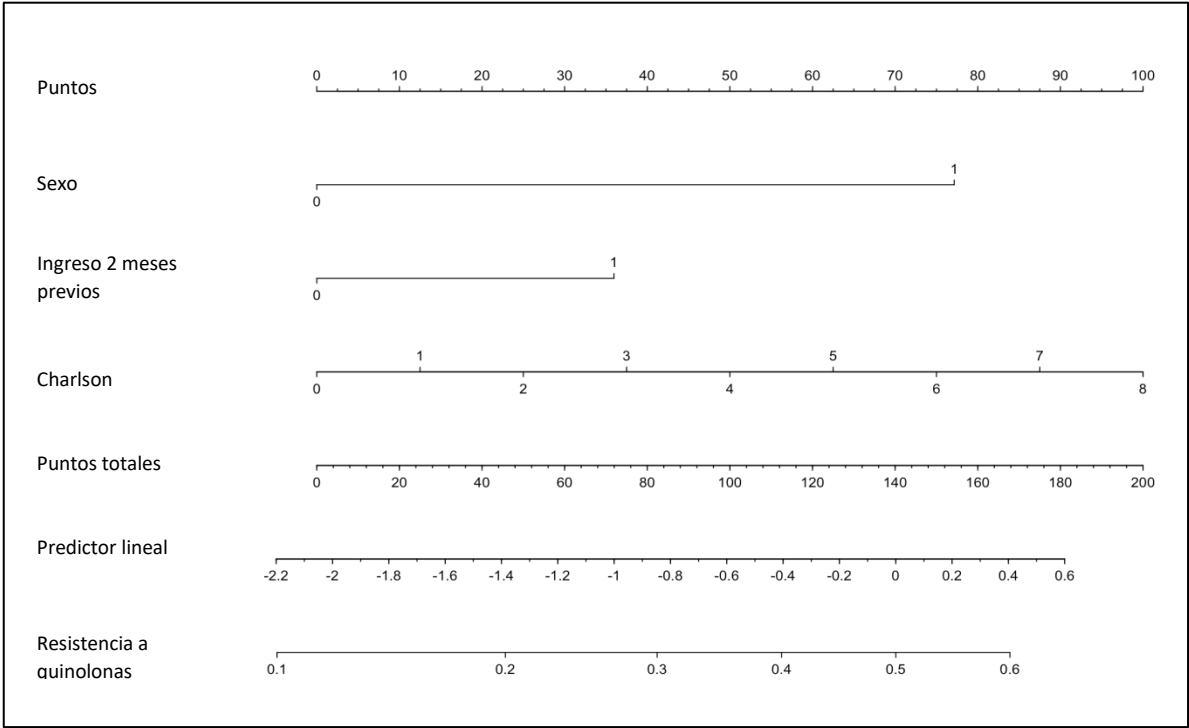


Tabla 23. Puntuación asignada a cada variable.

Variable	Valor	Puntuación
Sexo	0	0
	1	77
Ingreso 2 meses previos	0	0
	1	36
Índice de Charlson	0	0
	1	12
	2	25
	3	38
	4	50
	5	62
	6	75
	7	88
	8	100

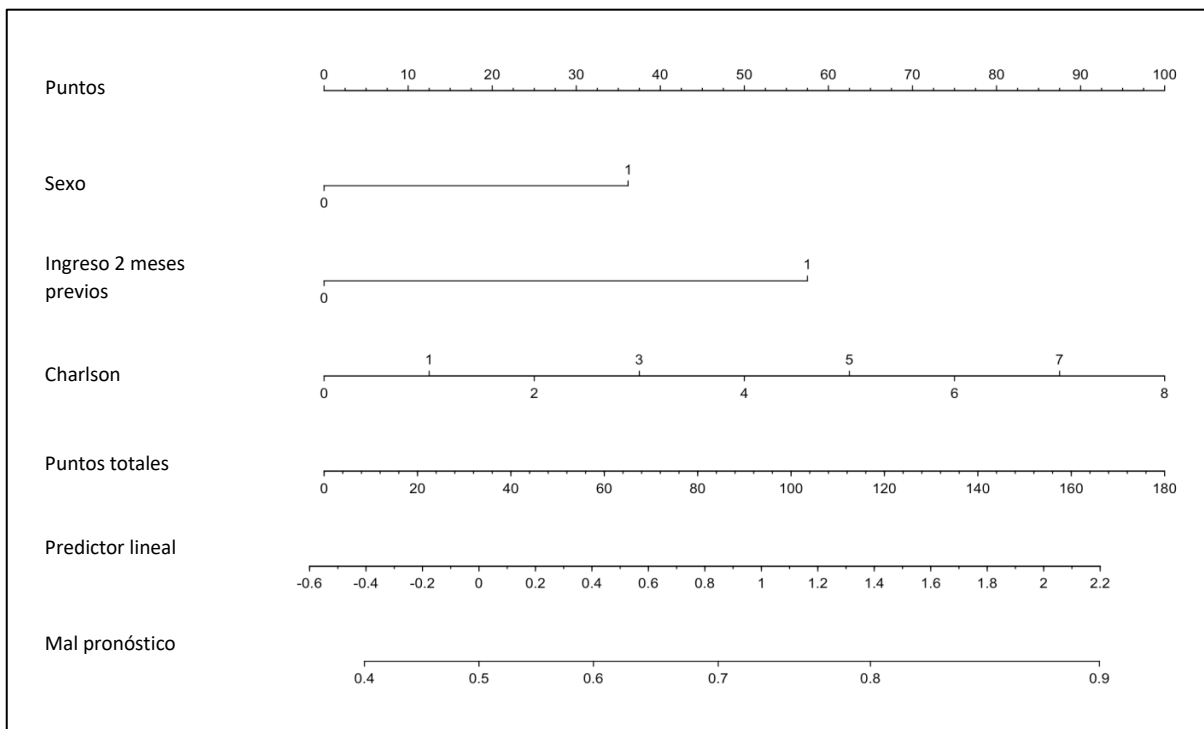
Tabla 24. Correlación entre la puntuación total y probabilidad de resistencia de *E. Coli* a quinolonas.

Puntuación total	Probabilidad de resistencia de <i>E. coli</i> a quinolonas
10	0,1
46	0,2
82	0,3
113	0,4
140	0,5
168	0,6

El estadístico C nos permite conocer la capacidad discriminativa del test; para este modelo obtuvimos un estadístico C de 0,631, lo que supone una capacidad discriminativa moderada (se consideraría alta por encima del 0,75). Por lo tanto, basándonos en los datos expuestos, concluimos que una puntuación de 168 predice una probabilidad de aislar una cepa de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas del 60%. Esta puntuación la alcanzaríamos con un paciente varón, que hubiera tenido un ingreso hospitalario en los dos meses previos y que presentara un Índice de Charlson igual o superior a 5.

3.2. Nomograma mal pronóstico

Del mismo modo, se presenta el modelo predictivo que informa de la probabilidad de mal pronóstico (figura 20 y, tablas 25 y 26):

Figura 20. Nomograma mal pronóstico.**Tabla 25.** Puntuación asignada a cada variable.

Variable	Valor	Puntuación
Sexo	0	0
	1	36
Ingreso 2 meses previos	0	0
	1	58
Índice de Charlson	0	0
	1	12
	2	25
	3	38
	4	50
	5	63
	6	75
	7	88
	8	100

Tabla 26. Correlación entre la puntuación total y probabilidad de mal pronóstico.

Puntuación total	Probabilidad de mal pronóstico
9	0,4
33	0,5
58	0,6
84	0,7
117	0,8
166	0,9

En este caso, se obtuvo un estadístico C un poco más elevado, del 0,667, pero que de nuevo indica una capacidad discriminativa moderada del modelo. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, una puntuación total de 166 prevé un 90% de probabilidades de que el paciente presente un mal pronóstico; para ello, este enfermo debe ser varón, haber presentado otro ingreso en los dos meses anteriores y contar con un Índice de Charlson de al menos 6 o más.

VI. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo pone de manifiesto que *E. coli* sigue siendo la principal bacteria responsable de los cuadros de PNA en pacientes hospitalizados, y que su resistencia a quinolonas y cefalosporinas de 3ª generación en nuestro medio se encuentra por debajo de la media nacional y europea, aunque las cifras, sobre todo con el primer grupo de antibióticos, todavía continúan siendo superiores a las registradas en otros países de la UE con un nivel sociosanitario equiparable. Dentro de los factores que se asocian a la resistencia de *E. coli* a quinolonas, parece que el sexo masculino constituye una condición determinante. Basándonos en los resultados obtenidos, las cefalosporinas de 3ª generación constituyen una opción adecuada como tratamiento empírico inicial; si bien la resistencia a fluoroquinolonas ha descendido, se recomienda evitar su empleo, principalmente en varones.

I. Discusión de las características epidemiológicas y clínicas de la población

Con respecto a los datos epidemiológicos más relevantes de nuestra población, se comprobó una edad media global de 43 años, con un predominio claro de las mujeres frente a los varones; tanto la edad media como la ratio varones-mujeres resultó similar al observado en otros estudios (26,32). Las mujeres presentaron una edad inferior como es habitual (41 años, frente a 58 años en los varones), coincidiendo con la mayoría de trabajos publicados a nivel nacional e internacional (26,31,32,86–89).

Los antecedentes médicos más recurrentes fueron la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus. También destacó el elevado porcentaje de pacientes trasplantados renales, aunque no tanto en terapia renal sustitutiva. Si bien el porcentaje de pacientes diabéticos se asemeja al observado en otras investigaciones, no tanto los antecedentes nefrourológicos, donde la prevalencia resulta notablemente más alta en nuestro estudio (31); quizás, la explicación podría ser que nuestro centro es un hospital de tercer nivel, referencia de la comunidad autónoma para el trasplante renal y el seguimiento posterior de estos enfermos, lo que también daría respuesta al gran número de enfermos atendidos que no pertenecían al Área de Salud I.

Por su parte, las comorbilidades de base de la población, representadas por el índice de Charlson, demostró un porcentaje de pacientes con una puntuación elevada llamativamente superior al recogido en un estudio similar (26,5% con un índice de Charlson ≥ 3 , frente al 4% con un índice ≥ 2) (33); de nuevo, el hecho de incluir a un gran número de enfermos con patología renal crónica podría ser la explicación más plausible.

La media duración de la hospitalización fue de 5,7 días, parecida a la descrita en la bibliografía (32). La UCE constituyó el servicio médico que acogió a un mayor número de pacientes, como se ha observado en otras series (87), y también con una menor estancia (4,2 días); sin embargo, tan solo en el 3,7% se derivó a los enfermos a la UHD, porcentaje bastante inferior al reflejado en otros hospitales españoles donde puede llegar al 60% (32,33).

Llama la atención, por tanto, la infrautilización de la UHD que se lleva a cabo en nuestro centro, teniendo en cuenta que el 51,7% de los enfermos residían en municipios dentro del rango de acción de la unidad, y que la PNA constituye una patología idónea para su tratamiento domiciliario en muchas ocasiones; se trata de una infección con baja mortalidad que afecta principalmente a mujeres jóvenes con escasa comorbilidad, y que en el caso de requerir antibioterapia intravenosa debido a una mayor afectación general o intolerancia oral, se dispone de una opción muy adecuada como son las cefalosporinas, cuya posología es favorable para su administración en este régimen (vía intravenosa pero tan solo una vez al día) (89,90).

Dentro de los síntomas y signos habituales considerados en un cuadro de PNA, la fiebre fue el más frecuente, presente en un 81,5% de los pacientes, seguida del dolor en fosa renal, la puñopercusión renal positiva y, en último lugar, el síndrome miccional (definitorio de las ITU de vías bajas pero no imprescindible en la PNA), oscilando estos tres últimos entre el 60% y el 70%. Según la literatura consultada, estos datos pueden variar mucho, lo que explica hasta cierto punto que no existan unos criterios diagnósticos definidos para la PNA, sino únicamente clínica sugestiva y compatible; por lo general, nuestros hallazgos se asemejan más a los descritos en otros trabajos nacionales y difieren más de los realizados en otros países como EEUU. La fiebre es el signo más prevalente y constante en cualquier caso, rondando el 80% en la mayoría de investigaciones (31,36,86).

II. Discusión de los resultados microbiológicos y antibioterapia

En relación con la microbiología, el porcentaje de urocultivos positivos en pacientes con PNA resultó inferior al descrito en algunos trabajos extranjeros (alrededor del 60% frente al 90%) (65), pero se acercó más al recogido en investigaciones nacionales como la de *Gordo et al* (31); en nuestra población, no existe forma de saber si la recogida de dichos cultivos se realizó de forma adecuada, antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La antibioterapia de forma ambulatoria en los días previos al ingreso

hospitalario también podría haber falseado los resultados. En cualquier caso, la positividad varía mucho entre estudios y es difícil establecer un valor promedio.

Sí coincidió la elevada prevalencia de *E. coli*, como cabía esperar, con más del 75% de los casos, erigiéndose como el germen más frecuentemente aislado con un porcentaje equiparable al de otras series (61–65). *K. pneumoniae* y *E. faecalis* fueron el segundo y tercer patógenos en frecuencia, con valores muy similares a los publicados por Andreu *et al* (37), y el resto de microorganismos presentaron una prevalencia más o menos acorde a la observada en otros estudios, muy variante en función de las fuentes consultadas; sí cabría señalar el menor aislamiento de *P. mirabilis* en nuestra muestra (2,1%), habitualmente superior al 4% en la mayoría de trabajos (31,37,65), aunque ciertamente estos porcentajes presentan una gran variación entre poblaciones.

Se extrajeron hemocultivos en el 62,4% de los casos; debemos tener en cuenta que, a pesar de que más del 80% de los enfermos presentaron fiebre, en la PNA no está indicado la toma de hemocultivos de forma rutinaria, sino que se suele recomendar cuando el diagnóstico no es evidente, en pacientes inmunodeprimidos y ante la sospecha de un origen hematógeno del cuadro infeccioso (65,91,92). Podríamos concluir que en nuestra población se extrajeron hemocultivos en más pacientes de lo que cabría esperar, por encima de lo observado en muestras similares (86). La positividad de los mismos fue del 12,7%, muy parecida a la registrada por Lluís *et al* (86), pero bastante inferior al resto de trabajos consultados, que se acercan al 20% (31,65,87,89). De nuevo, *E. coli* resultó con diferencia la bacteria más frecuentemente aislada, con un porcentaje semejante al descrito (entre el 60% y 70%) (31,87).

Continuando con *E. coli*, comparamos las resistencias a los distintos antimicrobianos observadas en nuestro estudio con los últimos datos publicados en 2019 por el ECDC en su informe anual *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018* (82). A nivel nacional, la resistencia a ampicilina resultó especialmente similar, con un 63,8% y un 62,9% en el presente trabajo y en el informe europeo, respectivamente. En este punto, se debe matizar que en el informe del ECDC se menciona la familia de las aminopenicilinas de forma conjunta, pero no se hace referencia a la amoxicilina asociada a ácido clavulánico; en nuestro estudio se detectó una resistencia de *E. coli* a amoxicilina-ácido clavulánico baja, tan solo del 5,1%, nada que ver con la elevada tasa de resistencia mostrada para ampicilina. Los resultados son equiparables a los publicados por Leal *et al* (5,6%) (93). Este hecho se debe a la adición del ácido clavulánico, un inhibidor de betalactamasas que aumenta el porcentaje de sensibilidad por encima del 90%, cuando alrededor del 50% de las cepas de *E. coli* son resistentes a la amoxicilina en solitario (94).

Con respecto tanto a las fluoroquinolonas como a las cefalosporinas de 3ª generación, destacó el porcentaje notablemente inferior de cepas resistentes obtenidas en nuestra muestra en relación a los últimos cifras reportadas en España; 18,8% frente al 32,1% para las fluoroquinolonas y 7,4% frente al 13,8% para las cefalosporinas de 3ª generación. Hablamos de una diferencia del 41,5% menos en el primer caso y del 46,4% en el segundo, cerca de la mitad en ambos casos, lo que supone unos resultados muy llamativos y una de las principales conclusiones de este trabajo. En el caso de las fluoroquinolonas, estas cifras se acercan más a los datos medios para la UE (22,5%), incluso los mejora. Sin embargo, debemos puntualizar que estas resistencias continúan siendo superiores a las de otros países como Francia o Reino Unido que cuentan con un nivel de desarrollo sociosanitario comparable. La resistencia a cefalosporinas, por otro lado, ya se encontraba por debajo de la media europea, pero en nuestra población las cifras mejoran además a las de otros países como los mencionados anteriormente. Los factores asociados a dichas resistencias se discutirán en los siguientes apartados.

En este informe no se hace referencia a la resistencia de *E. coli* al cotrimoxazol, pero revisando otros estudios comprobamos que los resultados son equiparables (33% en el estudio propio frente al 26,4% en la revisión de *Foxman*) (63). Tampoco se menciona la fosfomicina, cuya resistencia también se encuentra en consonancia con otros trabajos españoles (en torno al 3%) (31,37).

En cuanto al tratamiento, coincide con la literatura consultada el empleo mayoritario de las cefalosporinas de 3ª generación, con porcentajes que rondan el 70% (86,89), decisión acertada teniendo en cuenta la alta tasa de resistencias de *E. coli* a quinolonas que se presupone en nuestro medio y el buen perfil de sensibilidad de las cefalosporinas, inferior al 10% (las guías clínicas no aconsejan la utilización de un antibiótico como tratamiento empírico cuando la tasa de resistencias supera el 10% en la región geográfica donde se pretender usar).

La media de duración de la antibioterapia quizás sí sería superior a la recomendada, manteniendo el tratamiento por encima de 15 días en más de la mitad de los casos cuando la mayoría de las guías aconsejan un ciclo de 10-14 días (26) o, incluso, pautas de 7 días que han demostrado una eficacia análoga con menos efectos adversos y un menor desarrollo de resistencias, al menos en las mujeres (95,96); estas pautas más cortas tienden a utilizarse más en pacientes ambulatorios (27). En el subgrupo de los varones, sin embargo, los cursos de 7 días si se han mostrado inferiores con respecto a los ciclos de 14 días en cuanto a resultados a corto plazo, aunque sin diferencias a largo

plazo (96). Realmente, los datos publicados hasta la fecha son insuficientes para determinar la duración adecuada del tratamiento en hombres que sufren PNA (28).

La eficacia de la antibioterapia elegida, el resultado de los urocultivos de control y la prevalencia de reinfección se revisará de forma pormenorizada más adelante.

III. Discusión de los factores asociados a resistencia de *E. coli* a quinolonas

En primer lugar, cabe decir que, al revisar la literatura publicada, comprobamos que la mayoría de estudios que han investigado los factores que se asocian a las resistencias de *E. coli* y otros microorganismos causantes de las infecciones del tracto urinario, ya sea inferior o superior, se suelen centrar en el sexo femenino habida cuenta de su mayor prevalencia; en este aspecto, nuestro trabajo aporta una comparativa entre hombres y mujeres pocas veces descrita, así como el análisis de factores de riesgo inherentes al hombre.

Dicho esto, uno de nuestros principales hallazgos fue que la resistencia de *E. coli* a quinolonas resultó llamativamente mayor en los varones, unas tres veces más que en las mujeres. Por ello, el simple hecho de ser mujer constituyó un factor protector mientras que el ser varón una condición de riesgo (97). A su vez, la HBP también se erigió como un factor de riesgo (98,99). Como sabemos, la ITU en el hombre debe considerarse siempre complicada. Su anatomía no favorece este tipo de infecciones como en el caso de la mujer, por lo que se suelen asociar otra serie de factores y comorbilidades. En nuestro estudio, parece que los principales factores de riesgo fueron una edad media más avanzada y la presencia de HBP. Una próstata aumentada de tamaño favorece el acantonamiento de microorganismos que pueden ascender al tracto urinario superior, que junto a la mayor dificultad para su eliminación y la necesidad de ciclos de antibioterapia más prolongados, propicia la aparición de resistencias (14). En el trabajo de *Sahm et al* se demostró una resistencia aumentada en hombres para todos los grupos antibióticos estudiados, con mayor diferencia para ciprofloxacino y una edad superior a los 65 años (100).

Podemos concluir, por tanto, que las quinolonas no son un tratamiento empírico adecuado para las PNA en varones, aunque en un primer momento podamos plantearnos su uso por la posibilidad de una prostatitis aguda asociada y la buena penetración que presentan en el tejido prostático.

La edad, sin embargo, no resultó un factor determinante de forma global (solo en los hombres), en contra de lo que se ha demostrado en otros estudios (79,101–104); por

lo general, una edad más avanzada conlleva un mayor riesgo de resistencias con base en una mayor inmunodepresión y a la asociación de más comorbilidades principalmente, pero en nuestro trabajo no se encontró una relación estadísticamente significativa. La explicación podría ser el bajo índice de Charlson de nuestra muestra, que nos aporta una idea de las escasas comorbilidades presentes, así como un porcentaje de complicaciones también reducido, inferior al 10%. Nuestros resultados coincidieron con el estudio de *Lee et al* (105), donde una mayor edad tampoco se relacionó con la resistencia a ampicilina, cotrimoxazol, cefazolina y ciprofloxacino; en este caso las razones fueron la selección estricta de los pacientes, que excluyeron casos que pudiesen complicarse, y un rango de edad de la muestra de 18 a 65 años, dejando fuera de la investigación a los pacientes más ancianos.

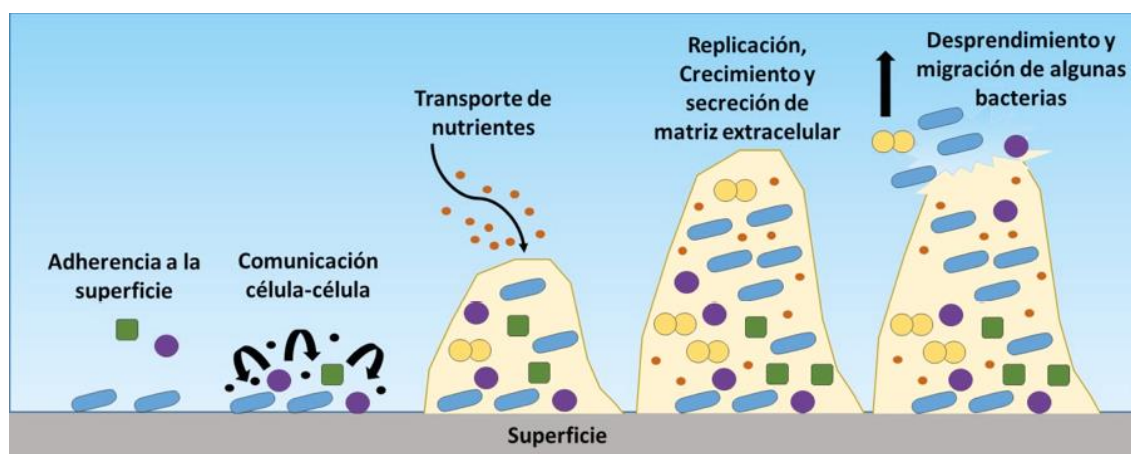
Como cabría esperar y como se ha descrito en otras investigaciones, sí se comprobó una influencia relevante en los pacientes que habían sufrido una PNA de forma previa en cualquier momento de su vida, así como en aquellos que habían recibido tratamiento antibiótico, con independencia del motivo, en los dos meses previos al cuadro actual (99,104,106,107). Es obvio que la toma de antibióticos de forma reciente aumenta notablemente la probabilidad de seleccionar cepas resistentes. También el haber sufrido PNA previas implica potenciales colonizaciones y tratamientos antimicrobianos en el pasado que incrementan las resistencias; en nuestra población, más del 30% de los pacientes habían padecido una PNA con anterioridad.

La uropatía y demás instrumentación del tracto urinario son otros de los factores ampliamente reseñados en la literatura (79,99,106). Así bien, encontramos una relación significativa en enfermos con antecedentes de cirugía del aparato urinario y/o hidronefrosis en cualquier grado demostrada en la ecografía renal. No se demostró una causalidad con el sondaje urinario, sin embargo. Debemos tener en cuenta que para la recogida de información se revisaron informes clínicos de forma retrospectiva. Sospechamos que el antecedente de sondaje vesical reciente o actual no quedó reflejado de forma fidedigna en las historias en muchos casos, lo que explicaría el bajo porcentaje de pacientes sondados en nuestra muestra (tan solo el 3,7%), menor que los enfermos portadores de catéter doble J sorprendentemente, y la ausencia de relación estadística relevante entre el aumento de resistencia y sondaje.

Tanto la cirugía de las vías urinarias como la cateterización, condicionan una alteración de los mecanismos de defensa naturales del sujeto. Los objetos de origen externo como los catéteres, además, proporcionan a los patógenos una fácil y rápida vía de acceso al aparato urinario, y suponen una superficie donde las enterobacterias pueden

adherirse para dañar la mucosa urotelial. A medio largo plazo, estos patógenos acantonados pueden crear una capa de biofilm formada por agregados de microorganismos y matriz extracelular polimérica que actúa como un nicho bacteriano, como ocurría en la HBP, capaz de resistir con mayor eficacia los mecanismos de expulsión del huésped, y dificultando la penetración de los antibióticos (ilustración 9). Del mismo modo, en la hidronefrosis se produce una dilatación del sistema colector renal y se puede asociar nefrolitiasis, que también dificultan la eliminación y favorecen el acantonamiento de las bacterias.

Ilustración 9. Etapas en la formación de biofilms bacterianos.



La resistencia cruzada con otros antimicrobianos también se ha revisado con frecuencia en otros trabajos, con resultados dispares. En nuestro estudio se comprobó que la resistencia a quinolonas de *E. coli* aislados en el urocultivo se asoció de forma significativa a la resistencia añadida a cefalosporinas.

En la investigación de *Gobernado et al* se demostró que la resistencia aislada de *E. coli* a quinolonas es muy infrecuente y que la probabilidad de resistencia a quinolonas aumenta, incluso, con la concurrencia de otras resistencias como a ampicilina o cotrimoxazol (101), comprobando una tasa de resistencia cruzada cercana al 30%.

Nuestros resultados corroboran el hallazgo de que en muchos países europeos existe un fenotipo de resistencia múltiple asociado a la resistencia a quinolonas, es decir, las cepas resistentes a este grupo antibiótico se pueden seleccionar igualmente con el empleo de aminopenicilinas y cotrimoxazol, no solo con el uso de las propias quinolonas (108–110).

Por último en este apartado, obtuvimos que la antibioterapia con cefalosporinas durante el ingreso supuso un factor protector para la resistencia de *E. coli* a quinolonas, pero esta información debemos considerarla con cautela. Los urocultivos analizados se

recogieron al inicio del ingreso, en la mayoría de los casos en el Servicio de Urgencias, y se presupone que de forma previa al inicio del tratamiento antibiótico. Por lo tanto, la antibioterapia recibida en el hospital o de forma ambulatoria tras el alta, no puede influir en los resultados microbiológicos de cultivos anteriores. Aunque a priori pueda parecer una conclusión interesante, para conocer la verdadera incidencia del tratamiento con cefalosporinas se tendría que haber realizado un seguimiento prospectivo, pero en nuestro estudio tan solo se comprobó el resultado (positivo o negativo, no antibiograma) de los urocultivos inmediatamente posteriores al cumplimiento de la antibioterapia.

IV. Discusión de los factores asociados a resistencia de *E. coli* a cefalosporinas

A diferencia de lo que ocurriría con la resistencia de *E. coli* a las quinolonas, ampliamente estudiada en numerosos trabajos, los factores asociados a la resistencia a cefalosporinas rara vez han sido analizados en la literatura médica. La razón puede que sea la preocupación global generada por el aumento creciente de cepas resistentes a las primeras por su uso indiscriminado durante años, y el buen perfil de sensibilidad hasta la fecha de las segundas. Este hecho dificulta la comparación de los resultados obtenidos en nuestra investigación, si bien pone de manifiesto la importancia de la iniciativa.

No debemos olvidar que el empleo de las cefalosporinas de 3ª generación en la PNA se encuentra alrededor del 70%, como ya se ha comentado. Se trata de cifras bastante elevadas que podrían suponer un aumento de las resistencias en los próximos años, por lo que resulta fundamental la identificación de factores de riesgo que puedan seleccionar cepas resistentes (111). Esto nos permitirá a los clínicos un uso más racional y dirigido de los antibióticos, evitando el aumento de resistencias e incrementando la eficacia del tratamiento infeccioso.

Primeramente, cabe señalar el bajo número de casos resistentes a cefalosporinas, lo que nos obliga a interpretar los resultados con precaución; tan solo 13 cepas de *E. coli* mostraron resistencia.

Dentro los factores asociados, destaca por encima del resto el antecedente de cirugía del tracto urinario; el 61,5% de pacientes portadores de cepas resistentes se habían sometido a algún tipo de intervención quirúrgica urinaria, es decir, 8 de los 13 casos. Explica la elevada OR de 8,832 con $p < 0,001$ evidenciada en el análisis multivariante. Se puede deducir, por tanto, una conclusión relevante: en enfermos con cirugías urológicas previas que sufren una PNA debería evitarse el tratamiento empírico con cefalosporinas.

Una alternativa terapéutica válida en estos pacientes podría ser la fosfomicina. Este antibiótico se ha utilizado de forma extensa tradicionalmente como profilaxis de infecciones urinarias en procedimientos urológicos invasivos, debido a la sensibilidad demostrada en enterobacterias, incluso en cepas productoras de BLEEs resistentes a fluoroquinolonas y cefalosporinas, simplicidad de administración con una excelente biodisponibilidad oral y otras características beneficiosas como la capacidad de interferir en la adhesión bacteriana a las células uroteliales o su mecanismo de acción que inhibe un paso temprano de la síntesis de la pared celular del patógeno. En contraposición a los mecanismos de resistencia generados por las enterobacterias frente a los betalactámicos, mediados por plásmidos, en la fosfomicina se transmiten a través de los cromosomas, lo cual explicaría la ausencia de resistencia cruzada en presencia de BLEEs (112).

En el caso de su utilización como tratamiento para la PNA o ITU complicadas, no existe tanta experiencia, pero en este sentido un estudio reciente ha arrojado información interesante. ZEUS es un ensayo clínico aleatorizado, actualmente en fase 2/3, que ha comparado el uso de fosfomicina vía intravenosa (6 g cada 8 horas) frente a piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 8 horas) también intravenoso, durante 7 días, ampliable a 14 días si se constata bacteriemia asociada (113).

Los resultados mostraron altas tasas de curación clínica en ambos casos, muy similares en ambos grupos (90,8% en el grupo de fosfomicina frente a 91,6% con piperacilina-tazobactam), con una tolerancia adecuada para la fosfomicina intravenosa, concluyendo por consiguiente la no inferioridad de fosfomicina con respecto a piperacilina-tazobactam en el tratamiento de ITU complicadas, incluidas PNA y bacteriemia de origen urinario (113), o incluso demostrando superioridad en cuanto a la erradicación microbiológica se refiere, abarcando también cepas productoras de BLEEs y carbapenemasas (114).

Por su parte, la revisión de *Zhanel et al* llevada a cabo recientemente en Canadá (114), analizó el empleo de fosfomicina oral fuera de ficha técnica para el tratamiento de ITU complicadas. En los 10 trabajos examinados, la pauta más repetida fue fosfomicina 3 g vía oral cada 48-72 horas hasta un total de tres dosis; los sujetos seleccionados habían presentado un fallo terapéutico con otro fármaco, sufrían una infección por un patógeno multirresistente o precisaron la suspensión de antibióticos de primera línea por efectos adversos. De manera global, las investigaciones confirmaron tasas adecuadas de curación clínica y microbiológica, y dos de los ensayos clínicos revelaron la no inferioridad de fosfomicina oral comparada con carbapenems intravenosos.

Otro de los factores con una asociación estadísticamente significativa con la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas fue una manifestación clínica, el dolor lumbar. Lo más llamativo es que este síntoma constituyó un factor protector, es decir, pacientes con dolor lumbar presentaron menor tasa de resistencia a cefalosporinas. En este sentido, el trabajo de *Leal et al* también estudió posibles factores asociados a la resistencia de enterobacterias a cefalosporinas, entre otros síntomas como disuria, polaquiuria o características de la orina. Su investigación tan solo mostró un nexo con la presencia de dos o más comorbilidades y no con las variables clínicas ni el resto de factores considerados (93).

El empleo de las propias cefalosporinas en el hospital una vez más supuso un factor protector, como sucedía con la resistencia a quinolonas, pero nuevamente ponemos de manifiesto que un hecho posterior como la elección de la antibioterapia no puede influenciar la creación de resistencias en un urocultivo tomado de forma previa.

Por último, el análisis multivariante evidenció mayor probabilidad de resistencia cruzada con quinolonas y amoxicilina-ácido clavulánico. La relación entre la resistencia asociada de quinolonas y otros antibacterianos como ampicilina, cotrimoxazol o cefalosporinas ya se mencionó en el apartado anterior. Aunque cada familia antibiótica presenta unos mecanismos de resistencia distintos, existen cepas con fenotipos genéticos de resistencia múltiple.

El hecho de que las resistencias de *E. coli* a quinolonas y cefalosporinas se encuentren relacionadas en la regresión logística nos obliga a plantearnos una cuestión práctica importante: ¿significa esto que ambas resistencias suelen coincidir y que, por tanto, tampoco deberían utilizarse las cefalosporinas como tratamiento empírico cuando se sospecha resistencia a quinolonas? La respuesta la encontramos al analizar los datos de forma independiente mediante tablas cruzadas; comprobamos que dentro de las cepas resistentes a fluoroquinolonas, el 72,7% son sensibles a cefalosporinas, mientras que en el caso de resistencia a cefalosporinas, coexiste resistencia a quinolonas en el 69,2%. En conclusión, cuando existe resistencia a fluoroquinolonas es menos probable que se presente también resistencia a cefalosporinas, pero en cepas resistentes a cefalosporinas sí es más previsible la resistencia asociada a quinolonas. Los resultados se muestran de forma más visual en la tabla 33:

Tabla 27. Tabla cruzada resistencia de E. coli a quinolonas y cefalosporinas.

			Cefalosporinas		
			Sensibilidad	Resistencia	Total
Quinolonas	Sensibilidad	<i>n</i>	139	4	143
		Dentro resistencia quinolonas	97,2%	2,8%	100%
		Dentro resistencia cefalosporinas	85,3%	30,8%	81,3%
	Resistencia	<i>n</i>	24	9	33
		Dentro resistencia quinolonas	72,7%	27,3%	100%
		Dentro resistencia cefalosporinas	14,7%	69,2%	18,8%
Total	<i>n</i>	163	13	176	
	Dentro resistencia quinolonas	92,6%	7,4%	100%	
	Dentro resistencia cefalosporinas	100%	100%	100%	

Para concluir este apartado, en relación con la resistencia asociada a amoxicilina-ácido clavulánico, se trata de un hallazgo muy lógico, ya que los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam, permiten el empleo de aminopenicilinas frente a enterobacterias a pesar de la gran tasa de resistencias pero actúan como inductores de cefalosporinasas (94). Se puede presuponer que en aquellas cepas que se hayan desarrollado mecanismos de escape contra los inhibidores de betalactamasas también se haya potenciado la acción de las cefalosporinasas.

V. Discusión de los factores asociados a reinfección y reingreso

En primer lugar, debemos recordar que en nuestro estudio incluimos bajo el término reinfección tanto las recidivas, recurrencias producidas por el mismo patógeno, como las reinfecciones propiamente dichas, ocasionadas por un microorganismo distinto. Para ello se revisó el resultado de los urocultivos de control realizados de forma ambulatoria varios días después de haber completado el tratamiento antibiótico.

Salvo en el caso de concurrencia de reinfección y reingreso hospitalario, donde la causa habitual fue la propia PNA, en el resto no se pudo averiguar la clínica asociada con la positividad del urocultivo de control; pudo tratarse de una nueva PNA o una ITU inferior no complicada. Por ello, creemos más adecuado referirnos a la reinfección como ITU de forma más genérica, en cualquiera de sus formas, ya que lo único que podemos asegurar es la presencia de un patógeno en la vía urinaria.

Cabe decir también, que en la mayoría de estudios analizados las tasas de recurrencia se comprobaron de forma prospectiva dentro de los 6 y 12 meses del cuadro inicial; en nuestro caso, tan solo se revisó el mes posterior.

La incidencia de reinfección en nuestra investigación fue del 21,8%, cifras superiores, por lo general, a las publicadas en otros trabajos de características similares. El estudio de *Gallardo et al* (33), centrado en el tratamiento de ITU superior en UHD, encontró un porcentaje de recurrencias del 8%, de forma conjunta en hospitalización convencional y UHD. Por su parte, el artículo *Ki et al* (27) sobre la epidemiología de la PNA en Corea del Sur, describió que el riesgo de sufrir una recurrencia dentro de los 12 meses posteriores al episodio inicial fue del 9,2% en mujeres y del 5,7% en varones, y que en alrededor del 15,2% de PNA producidas en el país durante ese mismo año se trataba de recurrencias. *Karkainen et al* (115) llevaron a cabo un estudio con menos pacientes, 42 mujeres, a las que siguieron durante un año tras haber sufrido una PNA con aislamiento de *E. coli*, comprobando una tasa de recurrencias de ITU del 40%, cinco de los casos en forma de PNA. Destaca también que solo seis episodios ocurrieron dentro del primer mes (solamente uno fue PNA).

Por último, *Vosti* (116) realizó un seguimiento más a largo plazo (intervalo de 1 a 19,4 años) en mujeres con tendencia a sufrir ITU de forma recurrente; de forma global, tan solo el 6,2% de los casos registrados durante ese periodo (1018 infecciones) se catalogaron como PNA. Y aún más relevante resultó el hecho de que, a pesar de que el 20% de las pacientes presentaron un episodio de PNA como forma inicial de ITU, únicamente el 2,6% recurrieron como infección del parénquima renal.

De los trabajos anteriores se deduce que, si bien la recurrencia de la ITU inferior es muy frecuente, no lo es tanto en forma de PNA. La explicación más plausible de nuestras elevadas cifras es la no diferenciación entre cistitis e infección de vías urinarias superiores, por lo que de forma agrupada adquieren más sentido y se acercan más a la información aportada.

En referencia a los posibles factores de riesgo asociados a reinfección, tres de los principales fueron los antecedentes de ITU o PNA previas, e ITU en los dos meses previos. Como se ha comentado, la recurrencia en las ITU es bastante habitual y se ha reflejado de forma amplia en la literatura médica. Uno de los principales factores para el desarrollo de reinfecciones es haber sufrido otros episodios con anterioridad, de hecho el riesgo aumenta proporcionalmente con el número de infecciones previas; mujeres que han sufrido cuatro PNA previamente presentan una probabilidad del 53% de sufrir una nueva PNA en los 12 meses posteriores (50% en varones). Además, el intervalo entre

episodios también influye, siendo la reinfección más previsible cuanto más corto es este (27).

El sexo femenino se conoce usualmente como otro de los factores más importantes relacionados con la reinfección, incluso se ha considerado el más relevante en algún estudio (27). Como ya se explicó en la introducción, las características anatómicas del aparato genitourinario de la mujer la hacen más proclive a sufrir infecciones urinarias de repetición. Sin embargo, nuestro análisis multivariante no demostró una relación significativa con la variable sexo. A pesar de todo, con independencia del género, determinadas personas son más propensas a las reinfecciones, ya sea por comorbilidades, tratamientos farmacológicos, defectos urológicos y demás condicionantes. A su vez, algunas cepas bacterianas exhiben una mayor oposición para ser eliminadas del tracto urinario (117).

Dentro de las comorbilidades del huésped destacó por encima del resto la HBP, con una OR muy elevada; una próstata aumentada de tamaño comprime la uretra, provoca una obstrucción mecánica a la salida del flujo urinario y ocasiona un incremento de la resistencia vesical, con la consiguiente disfunción del músculo detrusor. Todo ello se traduce en síntomas habituales del tracto urinario inferior como incontinencia, urgencia miccional y polaquiuria, así como ITU de repetición como consecuencia de la estasis urinaria, normalmente baja pero potencialmente extensible al parénquima renal (118,119). Además, en varones con PNA y antecedente de HBP, puede asociarse con más probabilidad cierto componente de prostatitis aguda que haga necesario un ciclo más prolongado de antibioterapia. Pautas más cortas pueden derivar en fallo del tratamiento y, por tanto, la no erradicación de los microorganismos.

Los otros dos factores que incrementaron el riesgo de presentar una reinfección fueron el antecedente de ingreso en los dos meses previos y el reingreso hospitalario. A pesar de no haber encontrado nada descrito en la literatura, el ingreso reciente supone un contacto con el medio hospitalario, por lo que se encuentra en íntima relación con el aumento de las resistencias bacterianas, como vimos en el apartado de la resistencia de *E. coli* a quinolonas, y con esa susceptibilidad individual a las reinfecciones que se acaba de mencionar. A la vez, ingreso reciente, reinfección y reingreso hospitalario presentan una estrecha asociación. Es lógico pensar que aquellos pacientes que tuvieron una reinfección tras el alta hospitalaria, necesitaron volver a ingresar en algunos casos; concretamente, casi la mitad (el 45,5%) de los enfermos re infectados reingresaron.

El 16,3% de los pacientes de nuestra muestra requirió volver a ingresar en el hospital con independencia del motivo. Dentro de las causas se distinguió entre un origen

renal, como PNA, cirugía urinaria o uropatía obstructiva, y no renal, como insuficiencia cardíaca o parto en gestantes. Predominaron las causas renales (74,2%), principalmente un nuevo episodio de PNA en el 50% de los casos.

En el estudio de *Gallardo et al* (33) se comprobó una tasa global de reingresos del 6%, pero solo se consideraron causas relacionadas con la infección como persistencia de los síntomas o complicaciones locales. Si consideramos únicamente los motivos de reingreso que puedan estar asociados al cuadro infeccioso inicial, en nuestra investigación el porcentaje es del 8,8%, una cifra que se acerca más a la anterior.

A continuación, se expondrán las variables de riesgo más relevantes en relación con el reingreso hospitalario en nuestro trabajo, con la dificultad de que no hemos encontrado estudios previos para comparar que hayan profundizado en este aspecto.

Llama la atención la conjunción de varios antecedentes renales o que implican al aparato urinario en su conjunto, como son el trasplante renal, la cirugía urinaria, la ERC, la hidronefrosis y el sondaje vesical. También el servicio responsable, presentando las especialidades quirúrgicas mayor tasa de reingresos. Todas estas variables comparten un vínculo. Los pacientes trasplantados renales necesariamente se han sometido a una cirugía urinaria y sufren ERC. Se trata de enfermos inmunodeprimidos, más propensos a las complicaciones locales, estancias hospitalarias prolongadas y reinfecciones de mayor gravedad que requerirán hospitalización con más frecuencia. Además, como se señala en la revisión de *Johnson et al* (28), los episodios de PNA en trasplantados pueden predisponer a un fallo del injerto renal, junto a las típicas complicaciones sépticas (120).

La diabetes mellitus, igualmente, es de sobra conocida como un origen de inmunosupresión que condiciona una predisposición a las infecciones de todo tipo así como mayor compromiso clínico, con aumento de dificultades para la resolución del cuadro que pueden motivar el reingreso (28,121).

El cáncer, el ingreso reciente en los dos meses previos y el aislamiento de un enterococo en el urocultivo también se revelaron como factores de riesgo, sin embargo, sorprendió el hecho que la etiología por *E. coli* supusiera un factor protector para el reingreso. El empleo mayoritario de cefalosporinas de 3ª generación como tratamiento empírico en nuestro hospital unido a la gran sensibilidad demostrada por *E. coli* para este grupo antibiótico, podría explicar la mayor curación de los procesos infecciosos y, por consiguiente, menores recurrencias y reingreso.

VI. Discusión de los factores asociados a mala evolución y mal pronóstico

Primero, debemos aclarar que otros estudios han definido la mala evolución de forma similar, aunque no exactamente igual. Por ejemplo, en el trabajo de *Gallardo et al* (33), se consideró mala evolución en aquellos pacientes que tras el diagnóstico inicial de ITU superior presentaron alguna complicación local, una recurrencia dentro de las dos semanas siguientes a la finalización del tratamiento (ya fuera recidiva o reinfección) o reingreso relacionado únicamente con el cuadro infeccioso. En nuestra investigación se excluyeron las complicaciones para determinar mala evolución, ya que consideramos que podían estar presentes desde el mismo momento del diagnóstico y, por tanto, no se trataba de variables prospectivas, y se añadió la hospitalización igual o superior a 6 días para definir el mal pronóstico.

Con respecto a los datos globales, la mala evolución en nuestra muestra fue del 28,2% frente al 16% en el estudio antes mencionado (33), una diferencia llamativa de casi el doble. Pero de nuevo, tenemos que tener en cuenta el hecho de que en nuestro trabajo se contabilizaron los reingresos por cualquier motivo, no solo los que guardaban alguna relación con la infección. Como cabía esperar, si la tasa de reingresos es considerablemente mayor, también lo será el porcentaje de enfermos con una mala evolución.

En referencia a los factores de riesgo que conservaron significación estadística, destacaron el ingreso reciente en los dos meses previos, un índice de Charlson elevado (≥ 3) y la instrumentalización con catéter doble J. La hospitalización previa también se comprobó como una variable relevante en otros trabajos (33,88). En cuanto al índice de Charlson, la mayoría de investigaciones han considerado comorbilidades como la diabetes mellitus o la ERC por separado, pero pocas han utilizado este índice para definir el grado de comorbilidad de forma conjunta. Es esperable que los enfermos con un índice de Charlson más alto y, por consiguiente, más complejos, presenten una mayor probabilidad de evolucionar de manera adversa. De forma similar ocurre con el catéter doble J, ya que los pacientes portan un elemento extraño en la vía urinaria como consecuencia de una complicación nefrourológica en relación con la infección actual o patologías previas. Por otro lado, igualmente el cáncer y una duración de la antibioterapia más prolongada se asociaron con una mala evolución de la PNA.

En cuanto a las variables consideradas de mal pronóstico, en el 49% de los enfermos se dio al menos una de ellas. De nuevo el ingreso reciente constituyó un factor de riesgo relevante. Otros dos condicionantes importantes fueron el resultado positivo de los hemocultivos, es decir, la presencia de bacteriemia, y la resistencia de *E. coli* a

quinolonas en el urocultivo; la resistencia a quinolonas en el subgrupo de pacientes con infecciones por enterobacterias también se demostró como un criterio de fallo precoz del tratamiento a las 72 horas del inicio en el artículo de *Wie et al* (88). Por su parte, como sabemos la asociación de bacteriemia empeora el pronóstico de una infección de cualquier origen, aunque *Delgado et al* (32) no encontraron una diferencia significativa en el porcentaje de hemocultivos positivos entre PNA complicadas y no complicadas (21,5% frente al 20,5%).

Los pacientes con datos de mal pronóstico recibieron una pauta antibiótica más prolongada, como cabría esperar. Por último, es interesante destacar que el tratamiento con cefalosporinas durante el ingreso se erigió, una vez más, como un factor protector; en este caso, y a diferencia de lo que ocurría con la resistencia de *E. coli* a quinolonas y cefalosporinas en urocultivos previos al tratamiento, este hallazgo sí adquiere una trascendencia notable puesto que se trata de tres variables prospectivas las que definen el mal pronóstico, en las que la antibioterapia inicial seleccionada puede tener una influencia determinante.

VII. Discusión sobre los modelos predictivos para resistencia de *E. coli* a quinolonas y mal pronóstico

Con el objetivo de tratar de reducir las crecientes resistencias a los antimicrobianos, lo que repercute principalmente en las opciones terapéuticas disponibles y limita cada vez más el tratamiento de infecciones de gravedad, se hacen necesarios modelos predictivos que nos permitan seleccionar muy bien aquellos enfermos que se vayan a beneficiar más de un antibiótico de primera línea unido a una baja probabilidad de resistencia al fármaco.

Refiriéndonos al caso concreto de las PNA por *E. coli*, nuestra obligación debe ser hacer un uso más racional de las fluoroquinolonas, que se encuentran entre los antibióticos más óptimos para el tratamiento de este tipo de infecciones, con base en su alta biodisponibilidad por vía oral y su elevada concentración tisular y urinaria.

Para este apartado, el score creado por *Shah et al* (122) en Carolina del Sur (EEUU) nos sirvió de gran ayuda por la similitud del modelo y de la población estudiada. En su proyecto prospectivo incluyeron 238 pacientes con el diagnóstico de ITU complicada (definida por el crecimiento de bacterias gramnegativas en el urocultivo más la presencia de uropatía obstructiva, catéter urinario permanente o retención aguda de orina), con una edad media de 66 años y una tasa de resistencia a fluoroquinolonas del

23%. Tras el análisis multivariante de regresión logística las variables incluidas en el modelo fueron el sexo masculino, al igual que en el nuestro trabajo, la diabetes mellitus, pacientes institucionalizados, los procedimientos intervencionistas recientes (genitoruinaros o gastrointestinales) y el consumo de fluoroquinolonas en los 12 meses previos (diferencian entre los primeros 3 meses y de 3 a 12 meses). Se otorgó un gran valor a esta última condición; como ya se ha mencionado, en nuestra investigación se recogió el consumo reciente de antibióticos de forma genérica, pero no se distinguió el grupo (tabla 34).

Tabla 28. Puntuación resistencia a fluoroquinolonas modificada (modelo Shah et al).

Risk factors for fluoroquinolone resistance	Point allocation
Male sex	1
Diabetes mellitus	1
Residence in a skilled nursing facility	2
Outpatient GI/GU procedure within past 1 month	3
Prior fluoroquinolone use within past 12 months	
None	0
Within 3 months	5
Within 3-12 months	3

Note: GI: gastrointestinal; GU: genitourinary

Como resultados obtuvieron un valor predictivo negativo del 94%, 91% y 90% con puntos de corte de ≥ 1 , ≥ 2 y ≥ 3 respectivamente; los pacientes con una puntuación de 0 y 1 tuvieron una probabilidad baja de presentar resistencia a quinolonas, del 6% y el 10% respectivamente, ascendiendo al 31% con 3 puntos y al 60% con 5 puntos (tabla 35).

Tabla 29. Rendimiento del modelo modificado como prueba de clasificación binaria (modelo Shah et al).

FQRS	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥ 1	93	33	29	94
≥ 2	76	68	41	91
$\geq 3^*$	69	84	56	90

Note: FQRS: Fluoroquinolone Resistance Score; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value

* Using a cut off score ≥ 3 to indicate high predicted risk of fluoroquinolone resistance provides the best performance in statistical model.

Algunas diferencias que encontramos en comparación con nuestra investigación son la ausencia de significación estadística del ingreso hospitalario reciente a pesar de que se incluyó en el análisis multivariante, que supone una de las variables principales de nuestro modelo predictivo, la consideración de comorbilidades de forma independiente como la diabetes mellitus pero no el cálculo del índice de Charlson que permite una visión más global, y la elaboración del modelo predictivo mediante el área bajo la curva en lugar de utilizar un nomograma como el nuestro.

Con respecto al modelo predictivo de mal pronóstico, no hemos encontrado ninguna referencia que pueda equipararse. Lo más similar, quizás, es que algunas publicaciones como la de *Efstathiou et al* (107), han creado un modelo para predecir mortalidad donde los principales factores de riesgo fueron la edad superior a 65 años, encamamiento prolongado, shock séptico, inmunodepresión y uso reciente de antibióticos. Debemos tener en cuenta que en su trabajo este análisis tiene sentido ya que se registró una mortalidad del 12% en 225 pacientes, mientras que en el nuestro no hubo ningún fallecimiento en casi el doble de pacientes.

Por otro lado, aunque no elaboraron un modelo predictivo para la hospitalización prolongada, que nosotros definimos como un criterio de mal pronóstico, sí analizaron las variables relacionadas. En cualquier caso, ninguno de los factores que mostraron significación estadística coincide con los incluidos en nuestro modelo predictivo: cambio en la antibioterapia inicial, diabetes mellitus, portadores crónicos de catéter vesical y edad superior a 65 años.

Por consiguiente, este trabajo aporta un modelo para predecir mal pronóstico en pacientes hospitalizados por PNA no descrito previamente en la literatura médica y que, sin duda, puede suponer una ayuda sustancial para el clínico en la toma de decisiones.

VIII. Limitaciones y dificultades

En primer lugar, cabe señalar que el nuestro fue un estudio unicéntrico, realizado en un solo centro hospitalario, por lo tanto la información utilizada y las conclusiones obtenidas hacen referencia a una única área de salud. No por ello deja de ser relevante y, probablemente, los resultados puedan ser extrapolables al menos al resto de la comunidad autónoma entendida como un área geográfica concreta.

Otro de los principales puntos débiles es el hecho de que se trate de una investigación fundamentalmente retrospectiva, aunque con algunos datos recogidos de forma prospectiva. Para la selección de los sujetos incluidos en el estudio tan solo se comprobó, durante un determinado intervalo de tiempo, los pacientes que habían permanecido ingresados por la enfermedad problema, pero no se llevaron a cabo técnicas de muestreo, lo que no nos permite asegurar que nuestra muestra sea representativa de la población. Sin embargo, la elevada *n* utilizada ha podido subsanar en gran medida este error.

Además, al obtener todos los datos revisando informes previos de otros compañeros, de hospitalizaciones que ya habían tenido lugar, los investigadores no tuvimos contacto directo con los enfermos en ningún momento y es muy probable que se haya podido perder información en algunos casos, ya que debíamos confiar en lo reflejado en las historias de otros clínicos. Por ejemplo, como ya se ha comentado en la mayoría de ocasiones no se mencionaba el antecedente de sondaje vesical reciente, a no ser que se tratara de un servicio más familiarizado con este tipo de instrumentación como Urología, o no se especificaba siempre el consumo previo de antibióticos, una condición fundamental para nuestra investigación.

Por otro lado, nuestra muestra fue exclusivamente hospitalaria, con la limitación que esto supone, y más teniendo en cuenta que la PNA es una patología manejada en una gran porcentaje de casos de forma ambulatoria. Por tanto, no se consideró a los pacientes tratados de forma extahospitalaria, que igualmente podrían presentar una infección por una cepa de *E. coli* resistente a quinolonas.

También se puede señalar que no concretamos el tipo de antibiótico consumido en los dos meses previos, ya que en la mayoría de los casos no existía forma de averiguarlo, por lo que no podemos conocer si existe un aumento de las resistencias a quinolonas por la toma reciente de las mismas, o si el antimicrobiano resulta indiferente (se han obtenido ambas conclusiones en diferentes estudios) (37,79,102,104,122–124). No obstante, actualmente en nuestro medio las quinolonas han dejado de ser un tratamiento empírico

habitual debido al gran incremento de las resistencias en los últimos años, tan solo se suele utilizar de forma dirigida en casos concretos, por lo que podemos suponer que el porcentaje de pacientes que consumieron quinolonas en los dos meses previos debe ser bajo.

Por último, resulta importante volver a señalar que la capacidad discriminativa de los dos modelos predictivos elaborados fue moderada, y no alta, como habríamos deseado. Esta circunstancia no invalida los modelos, pero obviamente limita su potencia y obliga a considerar los resultados con cautela.

VII. CONCLUSIONES

1. La resistencia de *E. coli* a quinolonas en nuestro medio es del 18,8% (12,9%-24,5% con IC 95%) y como factores de riesgo asociados destaca por encima del resto el sexo masculino, con una incidencia tres veces superior en varones que en mujeres.
2. *E. coli* sigue siendo la principal bacteria responsable de los cuadros de PNA en pacientes que requieren ingreso hospitalario.
3. Las características epidemiológicas y clínicas de nuestra población son comparables a las de otros estudios similares publicados, con la salvedad de un mayor porcentaje de pacientes trasplantados renales.
4. La prevalencia de resistencia de *E. coli* a quinolonas es inferior a la media de España (32,1%) y de la UE (22,5%) según los últimos datos publicados por el ECDC, aunque todavía se encuentra por encima de otros países europeos con un nivel de desarrollo sociosanitario similar.
5. La resistencia de *E. coli* a cefalosporinas en nuestro medio 7,4% (3,5%-11,3% con IC 95%) también es inferior a la media nacional (13,8%) y europea (15,1%) según los últimos informes del ECDC, a pesar del aumento de su empleo en los últimos años para el tratamiento de las ITU en detrimento de las quinolonas.
6. Las cefalosporinas constituyen un tratamiento empírico adecuado para las PNA, con la excepción de enfermos sometidos a cirugías urológicas.
7. La tasa de reinfección fue del 21,8% y se asoció principalmente con el antecedente de otras infecciones urinarias previas, tanto del tracto inferior como superior.
8. El 16,3% de los pacientes requirieron reingresar en el hospital. Los enfermos con patología renal (trasplantados, sometidos a cirugías urinarias, diagnosticados de ERC) presentaron la mayor incidencia de reingreso.
9. Se consideró mala evolución en aquellos pacientes que presentaron una reinfección y/o reingresaron en el hospital. El ingreso reciente, un índice de Charlson elevado y los enfermos portadores de catéter doble J y oncológicos, fueron los principales predictores de mala evolución.

10. El mal pronóstico quedó definido por la presencia de reinfección, reingreso y/o una estancia hospitalaria igual o superior a 6 días. Se relacionó fundamentalmente con la bacteriemia, como cabría esperar, y la resistencia de *E. coli* a quinolonas. Por su parte, el tratamiento con cefalosporinas durante el ingreso constituyó un factor protector.
11. Pacientes hospitalizados por una PNA que sean varones, hayan permanecido ingresados en los dos meses previos y presenten un índice de Charlson elevado, igual o superior a 5, tienen una probabilidad del 60% de colonización por una cepa de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas.
12. La probabilidad de mal pronóstico es del 90% en hombres diagnosticados de PNA, con el antecedente de un ingreso hospitalario en los dos meses anteriores y una puntuación de Charlson de al menos 6 o más.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Evolución de la resistencia bacteriana. Punto Farm. 2014;89:1–7.
2. Alós J, de Cueto M, Andreu A, Rodríguez D. Infección del tracto urinario. SEIMC. 2013;1–5.
3. Mitchell A, Drake R, Wayne V. Gray Anatomia Para Estudiantes - PDF Drive [Internet]. 2005. p. 608–728. Available from: <https://es.pdfdrive.com/gray-anatomia-para-estudiantes-d157100966.html>
4. Monte EG. Infecciones del tracto urinario. Nefrol al Día. 2015;1–18.
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guías Práctica Clínica en el SNS. 2011;17–112.
6. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TEB, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections. 2015;6–86.
7. Jiménez Cruz J, Broseta E, Gobernado M. Infección urinaria. Actas Urológicas Españolas. 2002;26(7):563–73.
8. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence , Morbidity, and Economic Costs. Am J Med. 2002;113(1A):5–13.
9. Palou J, Millán F, Brenes F, Costa J. Cistitis no complicada en la mujer. Guía de Práctica Clínica. Asoc Española Urol. 2013;5–25.
10. De Cueto M, Aliaga L, Alós J, Canut A, Los-Arcos I, Martínez J, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;1–80.
11. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE) 2018. Estud EPINE [Internet]. 2018;28:0–106. Available from: <https://www.epine.es/resultados/espania>
12. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. Clin Chim Acta [Internet]. 2017;471:286–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.003>
13. Siegel SR, Siegel B, Sokoloff BZ, Kanter MH. Urinary infection in infants and preschool children. Five-year follow-up. Am J Dis Child. 1980 Apr;134(4):369–72.

14. Schaeffer A, Nicolle L. Urinary Tract Infections in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374:562–71.
15. Machín J, Sánchez del Arco R, Serrano A, Hernando G. Protocolo diagnóstico y tratamiento de las uretritis en personas sexualmente activas. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;12(59):3480–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.06.014>
16. Lozano-Triana CJ. Examen general de orina: una prueba útil en niños. *Rev Fac Med*. 2016;64(1):137–48.
17. Norris DL, Young JD. Urinary Tract Infections: Diagnosis and Management in the Emergency. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;26:413–30.
18. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* [Internet]. 2017;00(00):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1246055>
19. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):3–8.
20. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2019;46(2):191–202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.01.001>
21. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928–37.
22. Benelli A, Hossain H, Pilatz A, Weidner W. Prostatitis and its Management. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2017;16(4):132–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2016.03.001>
23. Wagenlehner FME, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):97–101.
24. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641–52.
25. Delgado P. Infecciones Urinarias. *Nefrol al Día*. 2019;1–24.
26. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-Based Epidemiologic Analysis of Acute Pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:273–80.

27. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The Epidemiology of Acute Pyelonephritis in South Korea, 1997 – 1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(10):985–93.
28. Johnson J, Russo T. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;378:48–59.
29. Dalet F, Broseta E, de Cueto M, Santos M. La Infección urinaria. *Recom la Soc Española Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica*. 2002;27(10):610.
30. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2012;1028–37.
31. Gordo S, Nuevo JA, Cano JC, Sevillano JA, Granda MJ, Audibert L. Características de la pielonefritis aguda en una unidad de corta estancia. *Rev Clin Esp [Internet]*. 2009;209(8):382–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565\(09\)72341-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565(09)72341-0)
32. Delgado M, Lecaroz MC, Barrios JL, Canut A. Pielonefritis aguda complicada y no complicada en urgencias: indicadores de proceso y resultado. *Emergencias*. 2017;29:27–32.
33. Gallardo MS, Antón A, Pulido Herrero E, Larruscain MI, Guinea Suárez R, García Gutiérrez S, et al. Efectividad de las unidades de hospitalización a domicilio para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario atendidas en urgencias. *Emergencias*. 2017;29:313–9.
34. Horcajada JP, García L, Benito N, Cervera C, Sala M, Olivera A, et al. Hospitalización a domicilio especializada en enfermedades infecciosas. Experiencia de 1995 a 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(7):429–36.
35. Eiros JM, Ochoa C. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr [Internet]*. 2007;67(5):461–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70713-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70713-0)
36. Brown P, Ki M, Foxman B. Acute Pyelonephritis Among Adults Cost of Illness and Considerations for the Economic Evaluation of Therapy. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(11):1123–42.
37. Andreu A, Planells I, Marco F, Martín Álvarez R, De La Torre F, Martínez Beltrán J, et al. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(13):481–6.
38. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's, Infectious Disease, ESSENTIALS. 2010. 37–39 p.

39. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus*. 2018;(1):1–282.
40. Natsis NE, Cohen PR. Coagulase-Negative *Staphylococcus* Skin and Soft Tissue Infections. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018;19(5):671–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0362-9>
41. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(10):523–31.
42. Djordjevic Z, Folic MM, Zivic Z, Markovic V, Jankovic SM. Nosocomial urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species: Sensitivity to antibiotics and risk factors. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013;41(12):1182–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.02.018>
43. Horino T, Chiba A, Kawano S, Kato T, Sato F, Maruyama Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intern Med*. 2012;51(1):59–64.
44. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano Á, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4833–7.
45. Vitkauskienė A, Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Med*. 2010;46(7):490–5.
46. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: Risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011;71(1):38–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.010>
47. Lamas JL, Álvarez J, González L, Novoa L, Arca A, Bermúdez JR. *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in hospitalized patients : Mortality and prognostic factors. *PLoS One*. 2017;12(5):1–13.
48. Collado Ó, Barreto H, Rodríguez H, Barreto G, Abreu O. Especies bacterianas asociadas a infecciones del tracto urinario. *Arch Médico Camagüey*.

- 2017;21(4):479–86.
49. Armbruster CE, Smith SN, Johnson AO, DeOrnellas V, Eaton KA, Yep A, et al. The pathogenic potential of *Proteus mirabilis* is enhanced by other uropathogens during polymicrobial urinary tract infection. *Infect Immun*. 2017;85(2):1–23.
 50. Hur J, Lee A, Hong J, Jo WY, Cho OH, Kim S, et al. *Staphylococcus saprophyticus* bacteremia originating from urinary tract infections: A case report and literature review. *Infect Chemother*. 2016;48(2):136–9.
 51. Davin-Regli A, Pagès JM. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol*. 2015;6(392):1–10.
 52. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases From a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2004;285–6.
 53. Maki DG, Tambyah PA. Engineering Out the Risk for Infection with Urinary Catheters. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):342–7.
 54. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN Annual Update: Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006 – 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;29(11):996–1011.
 55. Yin Qi Tien B, Mian Sharon Goh H, Kian Long Chong K, Soumili Bhaduri-Tagore S. *Enterococcus faecalis* Promotes Innate Immune Suppression and Polymicrobial Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Infect Immun*. 2017;85(12):1–14.
 56. Falagas ME, Rosmarakis ES, Avramopoulos I, Vakalis N. *Streptococcus agalactiae* infections in non-pregnant adults: Single center experience of a growing clinical problem. *Med Sci Monit*. 2006;12(11):447–51.
 57. Muller AE, Oostvogel PM, Steegers EAP, Dörr P. Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. *Acta Obstet Gynecol*. 2006;85:1027–37.
 58. Lin K, Fajardo K. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2007;149:W-20-W-24.
 59. Piccinelli G, Biscaro V, Gargiulo F, Caruso A, De Francesco MA. Characterization

- and antibiotic susceptibility of *Streptococcus agalactiae* isolates causing urinary tract infections. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2015;1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.001>
60. Sivick KE, Mobley HLT. Waging War against Uropathogenic *Escherichia coli*: Winning Back the Urinary Tract. *Infect Immun*. 2010;78(2):568–85.
 61. Colgan R, Miller LG, Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Moran GJ, et al. Executive Summary: International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infecti. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):561–4.
 62. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. *Dis Mon*. 2003;49(February):53–70.
 63. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2010;7(12):653–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>
 64. Johnson JR, Russo TA. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic (uropathogenic) *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol*. 2005;295:383–404.
 65. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):933–42.
 66. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(4):437–63.
 67. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(February):123–40.
 68. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a New Inclusive Designation for Extraintestinal Pathogenic Isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis*. 2000;181(May):1753–4.
 69. Johnson J, Russo T. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: “The other bad *E coli*.” *J Lab Clin Med*. 2002;139(Mar):155–62.
 70. García AM, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quim*. 2011;24(2):57–66.
 71. Spurbeck RR, Dinh PC, Walk ST, Stapleton AE, Hooton TM, Nolan LK, et al.

- Escherichia coli* Isolates That Carry *vat*, *fyuA*, *chuA*, and *yfcV* Efficiently Colonize the Urinary Tract. *Infect Immun*. 2012;80(12):4115–22.
72. Pitout JDD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Front Microbiol*. 2012;3(9):1–7.
73. Johnson JR. Virulence Factors in *Escherichia coli* Urinary Tract Infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):80–128.
74. Subashchandrabose S, Mobley HL. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2015;3(4):1–20.
75. Antão E, Wieler LH, Ewers C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathog*. 2009;1(22):1–12.
76. Porcheron G, Garénaux A, Proulx J, Sabri M, Dozois C. Iron, copper, zinc, and manganese transport and regulation in pathogenic *Enterobacteria*: correlations between strains, site of infection and the relative importance of the different metal transport systems for virulence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3(90):1–24.
77. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969–76.
78. Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. 2011. 1–34 p.
79. Seija V, Frantchez V, Ventura V, Pintos M, González M. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by fluoroquinolone resistant *E. coli*. *Rev Chil Infectol organo Of la Soc Chil Infectol* [Internet]. 2014;31(4):400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327192>
80. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis*. 2006 Oct;6(10):629–40.
81. Yamane K, Wachino JI, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3354–60.
82. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Vol. 317, *British Medical Journal*. 2019. 614–615 p.
83. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician*. 2002;65(3):455–64.

84. Quintana A. Bases microbiológicas del uso de antimicrobianos. 2006. 1–17 p.
85. Charlson ME, Pompey P, Ales KL, MacKenzie CR. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987;40(5):373–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>
86. Lluís M, Miró Ò, Perea M, Pedrol E, Rodellar T, Torrents A. Evolución de las pacientes con pielonefritis aguda no complicada tras su atención inicial y alta directadesde un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2009;21(5):325–32.
87. Pascual R, Serrano R, Muñoz E, Cantero I. Caractersticas de las pielonefritis agudas que precisan ingreso hospitalario. *Rev Clin Española*. 2010;210(8):423–4.
88. Wie SH, Ki M, Kim J, Cho YK, Lim SK, Lee JS, et al. Clinical characteristics predicting early clinical failure after 72 h of antibiotic treatment in women with community-onset acute pyelonephritis: A prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):O721–9.
89. Regalado J, Mendoza H, Aizpuru F, Altuna E, Cía JM. Pielonefritis aguda atendida en hospitalización a domicilio. Diez años de experiencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(10):629–33.
90. Escalada BL, Fortún AV, Garduño ÁG, García BS, Díez BL, Bidegain E. Revisión de casos de pielonefritis en un servicio de Hospitalización Domiciliaria. *Rev Clin Española*. 2018;218(1354):1–2.
91. McMurray BR, Wrenn KD, Wright SW. Usefulness of blood cultures in pyelonephritis. *Am J Emerg Med*. 1997;15(2):137–40.
92. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood Cultures for Women with Uncomplicated Acute Pyelonephritis: Are They Necessary? *Clin Infect Dis*. 2003;37(8):1127–30.
93. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):298–303.
94. Daza R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf del Sist Nac Salud* [Internet]. 1998;22(3):57–67. Available from: <http://www.msc.es/fr/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>

95. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylensstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: A randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9840):484–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60608-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60608-4)
96. Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020 Aug;102(3):173–80.
97. Jadoon RJ, Jalal-ud-Din M, Khan SA. E. coli Resistance to Ciprofloxacin and Common Associated Factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Nov;25(11):824–7.
98. Garza-Montúfar ME, Treviño-Valdez PD, De la Garza-Salinas LH. Comorbidities and antimicrobial resistance in urological outpatients with positive urine culture. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018;56(4):347–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521301>
99. Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, et al. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2014;23:8–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.021>
100. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(5):1402–6.
101. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J, et al. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Age-related differences. *Rev Esp Quimioter*. 2007;20(2):206–10.
102. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnick LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: Final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(5):380–8.
103. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(3):199–203.
104. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, Timurkaynak F, Aydın K, Bakır M, et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-

- acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):914–8.
105. Lee G, Cho YH, Shim BS, Lee SD. Risk factors for antimicrobial resistance among the *Escherichia coli* strains Isolated from Korean patients with acute uncomplicated cystitis: A prospective and nationwide study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(8):1205–9.
 106. Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: Rates and predicting factors. *Med Mal Infect* [Internet]. 2014;44(5):217–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.03.003>
 107. Efsthathiou SP, Pefanis A V, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, et al. Acute pyelonephritis in adults: prediction of mortality and failure of treatment. *Arch Intern Med.* 2003 May;163(10):1206–12.
 108. Kahlmeter G, Munday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jul;52(1):128–31.
 109. Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, Marchese A. European emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* clonal groups O25:H4-ST 131 and O15:K52:H1 causing community-acquired uncomplicated cystitis. *J Clin Microbiol.* 2008;46(8):2605–12.
 110. Johnson JR, Menard M, Johnston B, Kuskowski MA, Nichol K, Zhanel GG. Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2733–9.
 111. Tagajdid MR, Boumhil L, Iken M, Adnaoui M, Benouda A. Étude de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération. *Med Mal Infect.* 2010;40(2):70–3.
 112. Concia E, Azzini AM. Aetiology and antibiotic resistance issues regarding urological procedures. *J Chemother.* 2014;26:14–23.
 113. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;69(12):2045–56.

114. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020;2020:2–11.
115. Karkkainen U, Ikaheimo R, Katila M, Siitonen A. Recurrence of urinary tract infections in adult patients with community-acquired pyelonephritis caused by *E. coli*: A 1-year follow-up. *Scand J Infect Dis.* 2000 Feb 1;32:495–9.
116. Vosti KL. Infections of the urinary tract in women: a prospective, longitudinal study of 235 women observed for 1-19 years. *Medicine (Baltimore).* 2002 Sep;81(5):369–87.
117. Wullt B, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Karpman D, Leijonhufvud I, et al. The host response to urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Jun;17(2):279–301.
118. Barry MJ, Fowler FJJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992 Nov;148(5):1549–57; discussion 1564.
119. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of benign prostatic hyperplasia. *Annu Rev Med.* 2016;67:137–51.
120. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Feb;28(1):112–6.
121. Nicolle LE, Friesen D, Harding GKM, Roos LL. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992: Impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1051–6.
122. Shah A, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Application of fluoroquinolone resistance score in management of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5):1–25.
123. Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7–8):1148–52.
124. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20(1):68–

76.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Calculadora online del índice de Comorbilidad de Charlson (SAMIUC).

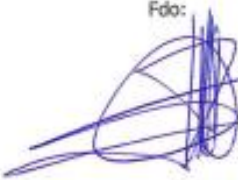
Índice de Comorbilidad de Charlson

Edad del enfermo:

Infarto de miocardio:	☐
Insuficiencia cardíaca congestiva:	☐
Enfermedad vascular periférica:	☐
Enfermedad cerebrovascular:	☐
Demencia:	☐
Enfermedad Pulmonar Crónica:	☐
Patología del tejido Conectivo:	☐
Enfermedad ulcerosa:	☐
Patología hepática ligera:	☐
Patología hepática moderada o grave:	☐
Diabetes:	☐
Diabetes con lesión orgánica:	☐
Hemiplejía:	☐
Patología renal (moderada o grave):	☐
Neoplasias:	☐
Leucemias:	☐
Linfomas malignos:	☐
Metástasis Sólida:	☐
SIDA:	☐

Puntuación ICM de Charlson Supervivencia estimada a los 10 años: %

Anexo 2. Aceptación del proyecto de tesis por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

 Dr. D. Antonio Piñero Madrona Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca CERTIFICA	 Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00 30120 El Palmar (Murcia)
Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 25/05/2021, acta 05/2021 ha evaluado la propuesta del investigador Dr. Vladimir Salazar Rosa referida al estudio: Título: Resistencia de Escherichia Coli a quinolonas y factores asociados en pacientes hospitalizados por pielonefritis aguda Código Interno: 2020-11-16-HOUVA 1º. Considera que - Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente. - Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. - La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio. 2º. Por lo que este CEIm emite un DICTAMEN FAVORABLE.	
Lo que firmo en Murcia, a 25 de mayo de 2021 Fdo:   Dr. D. Antonio Piñero Madrona Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca	



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Resistencia de *Escherichia coli* a Quinolonas
y Factores Asociados en Pacientes Hospitalizados
por Pielonefritis Aguda

D. Enrique Mira Bleda

2022