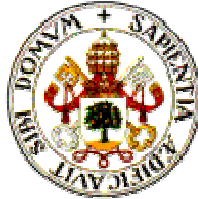


FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva,

Salud Pública, Medicina Legal y Forense



**ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD E IDONEIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE
ANTIBIÓTICOS EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO**

TESIS DOCTORAL

María de los Ángeles Miñambres Villar

Valladolid, 2011

A mis Padres

“Casi todos los hombres mueren de sus remedios, no de sus enfermedades”.

Jean-Baptiste Poquelin, (Molière) 1622-1673.



Luis Inglada Galiana, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

José M^a Eiros Bouza, Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Carlos Ochoa Sangrador, Doctor en Medicina y Cirugía, Director de La Unidad de Investigación del Hospital “Virgen de la Concha” de Zamora

CERTIFICAN que han dirigido el trabajo titulado “ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD E IDONEIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO” realizado por D^a María Ángeles Miñambres Villar, y que hallándose concluido lo consideran con méritos suficientes para que su autora pueda aspirar al grado de Doctora.

Y para que conste firman en Valladolid; a quince de octubre de dos mil once.

L. Inglada Galiana

J.M. Eiros Bouza

C. Ochoa Sangrador

AGRADECIMIENTOS

Una vez finalizada mi tesis doctoral, tengo la obligación de enfrentarme al capítulo más complicado de este trabajo, que no es otro que el de los agradecimientos. He de sintetizar en unas breves líneas mi sentida y sincera gratitud hacia las personas que me han ayudado. Sin ellas, hubiese sido del todo imposible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto, en la que tanta ilusión he puesto.

De forma muy especial, quiero dejar constancia de mi agradecimiento al Dr. Luis Inglada Galiana, al que nunca podré corresponder como merecería tantos años de conocimiento y sabiduría empleados en mi formación. Por si no fuera suficiente la deuda de gratitud que con él tengo contraída, me ha distinguido al codirigir este trabajo, y me honra cada día con su personal trato y afecto.

En segundo lugar me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. José María Eiros Bouza, estimado amigo y codirector de esta tesis, por el apoyo, la alegría y el ánimo que me ha dado, por su disponibilidad en todo momento, así como por la diligencia, habilidad y paciencia mostradas al corregir este trabajo.

En tercer lugar es obligado citar al Dr. Carlos Ochoa Sangrador, también codirector del presente trabajo, por su espíritu crítico y sus consejos, derivados de una mente organizada con gran experiencia en el mundo de la investigación; gracias, Carlos, por tu clarividencia, constancia y precisión.

Un agradecimiento especial a Rocío Ruiz Mendoza, por su ayuda inestimable en el diseño de este trabajo y sobre todo por ser una buena amiga y una gran persona.

A todos y cada uno de los Miembros del Grupo Español de Estudios de los Tratamientos Antibióticos. Sus trabajos son la esencia y contenido de esta exposición.

En el plano personal, el primer agradecimiento va para mi familia, en especial a mis padres, que siempre me han ayudado, y a Reyes, mi hermana, por echarme un cable con los programas informáticos; y por supuesto, a Vicente, por su apoyo incondicional.

Por último me gustaría dar las gracias a todos mis amigos. Empezando por los más cercanos, con los que mantengo la amistad desde hace casi treinta años, hasta mis compañeros del Hospital de Medina del Campo y del Hospital Clínico de Valladolid; todos han ayudado en mayor o menor medida.

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	19
1. IMPORTANCIA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO (ITU).....	21
1.1 Evaluación de la práctica clínica.....	22
1.2 Análisis y jerarquización de la evidencia científica.....	23
2. PRINCIPALES FOCALIDADES DE ITU.....	26
2.1 CISTITIS NO COMPLICADA.....	26
2.1.1 Concepto e importancia.....	26
2.1.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico.....	27
2.1.3 Conclusiones.....	32
2.2 CISTITIS COMPLICADA.....	33
2.2.1. Concepto e importancia.....	33
2.2.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico.....	35
2.2.3 Conclusiones.....	36
2.3 ITU EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS.....	38
2.3.1. Concepto e importancia.....	38
2.3.2. Bases para la elección del tratamiento antibiótico.....	40
2.3.3 Conclusiones.....	40
2.4 PROSTATITIS.....	41
2.4.1 Concepto e importancia.....	41
2.4.2 Clasificación diagnóstica de las prostatitis.....	42
a) Prostatitis aguda.....	43
b) Prostatitis bacteriana crónica.....	45
c) Prostatitis abacteriana/ síndrome pélvico.....	46

2.4.3 Bases para la elección del tratamiento antibiótico.....	46
2.4.4 Conclusiones.....	49
2.5. PIELONEFRITIS.....	50
2.5.1 Concepto e importancia.....	50
2.5.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico.....	51
2.5.3 Conclusiones.....	55
2.6. SEPSIS DE ORIGEN URINARIO.....	55
2.6.1 Concepto e importancia.....	55
2.6.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico.....	56
2.7 ITU EN EL EMBARAZO.....	59
2.7.1 Bacteriuria asintomática.....	63
2.7.2 Cistitis aguda en la embarazada.....	67
2.7.3 Pielonefritis aguda en la embarazada.....	68
3. ETIOLOGÍA Y SENSIBILIDAD DE LAS ITU.....	73
3.1 Sensibilidad a antimicrobianos.....	74
3.2 ITU en pacientes hospitalizados.....	77
3.3 ITU en pacientes ancianos.....	77
3.4 ITU en pacientes con diabetes.....	78
3.5 ITU en pacientes con lesiones medulares o con sondaje urinario.....	78
3.6 Prostatitis.....	78
HIPÓTESIS - OBJETIVOS.....	85
1. HIPÓTESIS.....	87
1.1 Hipótesis conceptual.....	87
1.2 Hipótesis operativas.....	87
2. OBJETIVOS.....	88

MATERIAL Y MÉTODOS.....	89
1. ESTUDIO TRANSVERSAL DESCRIPTIVO.....	91
1.1. Población objeto de estudio.....	91
1.2. Tamaño muestral.....	92
1.3. Variables de estudio.....	93
1.4. Recogida de datos.....	98
1.5. Análisis estadístico.....	98
2. ELABORACIÓN DE ESTÁNDARES DE REFERENCIA DE LA PRESCRIPCIÓN	100
2.1. Panel de expertos.....	100
3. ANÁLISIS DE IDONEIDAD DE LAS PRESCRIPCIONES ANTIBIÓTICAS.....	101
3.1. Manipulación de ficheros.....	101
3.2 Análisis estadístico.....	102
3.3 Criterios de idoneidad en la prescripción antibiótica emitidos por el panel de expertos por tipos de ITU.....	103
RESULTADOS.....	107
1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LAS PRINCIPALES VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN ITU	109
2. DESCRIPCIÓN DE LA VARIABILIDAD EXISTENTE EN LA RESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN FUNCIÓN DE LAS DISTINTAS FOCALIDADES.....	130
2.1. ITU baja en mujeres menores de 65 años, sin factores de riesgo.....	130
2.2. ITU baja en varones sin factores de riesgo.....	133
2.3. ITU baja con factores de riesgo.....	135
2.4. ITU baja en mayores de 65 años.....	137
2.5. ITU en gestantes.....	139

2.6. Pielonefritis.....	141
2.7 Prostatitis.....	143
2.8. Sepsis de origen urinario.....	145
3. IDONEIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN FUNCIÓN DE LAS FOCALIDADES ATENDIDAS.....	147
3.1. Idoneidad en la prescripción antibiótica en ITU baja en mujeres menores de 65 años, sin factores de riesgo.	149
3.2. Idoneidad en el grupo ITU baja en varones.....	150
3.3. Idoneidad en el grupo ITU baja con factores de riesgo.....	151
3.4. Idoneidad en el grupo ITU baja en mujeres mayores de 65 años.....	153
3.5. Idoneidad en gestantes.....	154
3.6. Idoneidad en pielonefritis.	156
3.7. Idoneidad en prostatitis.....	157
3.8. Idoneidad en sepsis de origen urinario.....	158
3.9. Idoneidad en el análisis univariante, por ingreso médico, antibiótico previo, centro, sexo masculino, grupo de ITU.....	162
4. ANÁLISIS MEDIANTE MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LAS VARIABLES QUE SE ASOCIAN A LA IDONEIDAD DE PRESCRIPCIÓN.....	163
4.1. Resultados de la regresión logística múltiple no condicional de la contribución sobre el porcentaje de idoneidad (PRIMERA ELECCIÓN) en la prescripción global de las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, centro, sexo, factores predisponentes, edad (<65 años), grupo de ITU.....	163

4.2 Resultados de la regresión logística múltiple no condicional para la estimación de la contribución sobre el porcentaje de USO INAPROPIADO en la prescripción global de las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, centro, sexo, factores predisponentes, edad (> 65 años), grupo de ITU.....	165
4.3 Cálculo de las proporciones ajustadas, mediante regresión logística múltiple, de prescripción de Primera Elección e Inadecuada en cada centro.....	168
4.4 Representación de la correlación existente entre el número de ITU. atendidas en cada hospital y la idoneidad de la prescripción.....	172
DISCUSIÓN.....	175
CONCLUSIONES.....	205
BIBLIOGRAFÍA.....	211

INTRODUCCIÓN

1 IMPORTANCIA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen la segunda causa más frecuente de infección comunitaria, tras las infecciones respiratorias, así como la patología más común del aparato urinario¹. Asimismo, presentan una elevada prevalencia dentro del ámbito hospitalario, donde constituyen la infección nosocomial más frecuente, así como una causa común de hospitalización. En el estudio EPINE de 2000² las infecciones respiratorias fueron el tipo de infección comunitaria más frecuente (34%), seguido de las ITU (12%). En cambio, éstas representan la infección nosocomial más prevalente.

En el conjunto de las ITU, la localización más frecuente es la infección urinaria baja (80% de los casos), siendo la cistitis la más frecuente³. Por razones anatomofisiológicas, las ITU son tres veces más frecuentes en el sexo femenino, de tal manera que aproximadamente entre un 20 a 30 % de todas las mujeres tienen a lo largo de su vida algún episodio de ITU, y el 25-30% de ellas presentarán posteriormente ITU recurrentes.

El diagnóstico inicial de las ITU es clínico en la mayoría de los casos, con la única ayuda de una tira reactiva de orina. La utilidad de este test para la detección de ITU en niños y adultos ha sido bien establecida⁴ y permite iniciar un tratamiento empírico en espera del resultado del urocultivo. Dicho tratamiento debe estar basado en la supuesta etiología bacteriana y en la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos implicados⁵.⁶ En ciertos tipos de ITU, como las cistitis de mujeres sin antecedentes de enfermedad urológica, se considera aceptable prescribir un tratamiento empírico sin realizar urocultivo.

La frecuencia de las ITU y el abuso y mal uso de los tratamientos antibióticos, es decir, su uso no racional, favorecen la aparición de resistencias a los tratamientos.

Desafortunadamente, España es uno de los países con mayor índice de resistencia a antibióticos⁷. A modo de ejemplo, el microorganismo responsable de ITU más frecuentemente aislado, *Escherichia coli*, presenta una creciente resistencia a quinolonas, lo que limita su uso como antibiótico de primera elección en las ITU bajas⁸. Dicha resistencia también se ha observado, aunque en menor grado, en beta-lactámicos.

No conocemos datos a nivel nacional sobre el porcentaje de gastos destinados al tratamiento antibiótico de las ITU, pero es probablemente muy elevado. Las quinolonas, grupo antibiótico más usado en el tratamiento de las ITU, ocupó el segundo lugar en el listado de gastos por antibióticos del Sistema Nacional de Salud de 2000⁹.

1.1. EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

Durante la última década hemos asistido a un auge de los estudios sobre variabilidad de la práctica clínica y la evaluación del uso apropiado de los recursos diagnósticos y terapéuticos, principalmente en Estados Unidos y más tardíamente en Europa¹⁰. La mayoría de los estudios se han realizado sobre procesos diagnósticos (endoscopia digestiva, coronariografía, etc.), terapéuticos, (prostatectomía, by-pass aortocoronario, etc.) y servicios de salud (estancias hospitalarias, acceso a los sistemas sanitarios, etc.). Sin embargo, la utilización de los medicamentos y los hábitos de prescripción han sido menos evaluados.

En España, la evaluación y control de la calidad en la prescripción antibiótica tiene una gran tradición hospitalaria pero, salvo excepciones, es casi inexistente en Atención Primaria. Dentro de esta actividad, se introducen una serie de recomendaciones y

restricciones, la llamada “política de antibióticos” que pretende fomentar el uso racional de los mismos.

En los últimos años, han ido apareciendo algunos trabajos descriptivos de la prescripción antibiótica en Atención Primaria, en los que se evidencia el uso excesivo e inadecuado de los antimicrobianos¹¹. Sin embargo, son escasos los estudios genuinos de idoneidad en la prescripción, en parte por las grandes dificultades logísticas que entrañan.

En esta tesis doctoral, tratamos de aprovechar el hecho de que los servicios hospitalarios de urgencia tienen características asistenciales intermedias entre el hospital y los centros de salud y constituyen por tanto una “atalaya” valiosa para estudiar problemas comunitarios. Además, los servicios de urgencia son probablemente “emisores” de hábitos de práctica clínica (buena y mala...), de modo que un uso racional de antibióticos en Urgencias pudiera ser una vía educativa adecuada desde el hospital hacia la atención primaria. Adicionalmente, es obvio que la recogida de casos de ITU en los Servicios de Urgencias tiene importantes ventajas logísticas respecto a los Centros de Salud.

1.2. ANÁLISIS Y JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.

En el trabajo clínico cotidiano se ponen en práctica multitud de técnicas diagnósticas, de intervenciones terapéuticas y de medidas preventivas que se han ido introduciendo de forma empírica, en ausencia de una demostración rigurosa de sus beneficios, y que aceptamos sin ninguna crítica aparente. Podríamos decir que existe una insuficiente comunicación entre el cuerpo de conocimiento que genera la investigación biomédica y el ejercicio de la práctica clínica diaria.

En respuesta a dicha falta de entendimiento ha surgido el concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE). La MBE¹² trata de resolver problemas clínicos, acercando

los datos de la investigación clínica a la práctica médica. Consiste en un proceso de búsqueda sistemática, evaluación crítica y aplicación de los hallazgos de la investigación a la toma de decisiones clínicas. Pretende ser un medio para que los médicos afronten mejor los retos de la medicina actual, entre ellos la existencia de una enorme cantidad de información científica, la exigencia de ofrecer la máxima calidad asistencial y la limitación de recursos destinados a la atención sanitaria.

Los pasos de aplicación de la MBE, que pretendemos aplicar en la presente tesis doctoral, son:

- 1) Formular una pregunta clara a partir del problema clínico a analizar.
- 2) Buscar sistemáticamente la evidencia disponible en la literatura para identificar los trabajos relevantes
- 3) Evaluar la evidencia científica analizando críticamente la validez y utilidad de los resultados descritos.
- 4) Poner en práctica los hallazgos obtenidos.

Diversas circunstancias han permitido concretar los pasos mencionados:

- 1) La mayor disponibilidad y accesibilidad de bases de datos informatizadas eficientemente indexadas
- 2) El desarrollo de técnicas de análisis cuantitativo de la literatura (meta-análisis)
- 3) La creciente aparición de guías de práctica clínica o documentos de consenso relativos al tema.

Para facilitar el análisis e interpretación de la información científica se han elaborado distintos sistemas de Jerarquización de la Evidencia, basados en la calidad de los trabajos de investigación o experiencias clínicas en que se fundamenta dicha evidencia. En

este proyecto nos basaremos en un sistema modificado de la guía editada por la “Agency for Health Care Policy and Research” (Public Health Service U.S.) en 1994, que establece una ponderación en las recomendaciones en función de tres niveles de evidencia:

- 1) Recomendación basada en una evidencia científica bien demostrada, cuando al menos existe un ensayo controlado randomizado con diseño correcto, realizado en la población objeto de la recomendación, y utilizando variables de medida clínica robustas (mortalidad y morbilidad) (Evidencia A).
- 2) Recomendación sugerida por una evidencia científica, cuando ésta se ha observado en la población objeto de la recomendación al menos mediante un estudio con diseño diferente al descrito en el apartado previo, mediante cualquier otro tipo de diseño pero utilizando variables menos robustas (síntomas menores o variables biológicas intermedias), o en presencia de varios ensayos controlados randomizados pero cuyos resultados pudiesen ser base de recomendaciones contradictorias (Evidencia B).
- 3) Recomendación basada en opinión de expertos, cuando en ausencia de datos específicos suficientes, se tiene en cuenta la experiencia clínica de expertos descrita en la literatura o de los miembros de Consejo Asesor (Evidencia C).

2. PRINCIPALES FOCALIDADES DE ITU

2.1 CISTITIS NO COMPLICADA

2.1.1 Concepto e importancia

La mayoría de infecciones agudas del tracto urinario (ITU) bajo, denominadas también *cistitis*, tienen lugar en mujeres. En éstas, la frecuencia de ITU es aproximadamente ocho veces la de los hombres. A lo largo de su vida, más de la mitad de mujeres sufrirán algún episodio de ITU, constituyendo por tanto un frecuente motivo de consulta médica y de consumo de antibióticos¹³. En Estados Unidos, el coste directo derivado de la asistencia médica de estas infecciones ronda los 1.6 billones de dólares anuales¹⁴.

Los factores de riesgo de ITU más importantes en mujeres jóvenes son la historia de episodios previos de ITU y la actividad sexual reciente¹⁵. El riesgo relativo de ITU en las horas siguientes a una relación sexual se multiplica por 60¹⁶. El uso de espermicidas incrementa la posibilidad de ITU, debido a que alteran la microbiota vaginal habitual.

En las mujeres ancianas alojadas en residencias el riesgo de ITU se incrementa con la edad y la existencia de enfermedades concomitantes, especialmente aquellas que afectan a la micción y la higiene genital (por ejemplo la demencia y otras enfermedades neurológicas)^{17, 18}.

En mujeres mayores de 65 años, la incidencia de ITU es similar a la de los varones. En ellas, la deficiencia de estrógenos asociada a la menopausia también puede constituir un factor de riesgo de ITU. En estas personas la actividad sexual no representa un factor predictor de ITU tan importante como en mujeres jóvenes. Después de un episodio de ITU baja, la mayoría de mujeres tienen recurrencias esporádicas y entre un 25 y un 50% tendrán un nuevo episodio en los 12 meses siguientes.

Se estima que un 4 % de mujeres tienen ITU recurrente, definida por cuatro o más episodios de ITU en el curso de un año¹⁹. La mayoría de recurrencias representan reinfecciones por un nuevo microorganismo y no recaídas.

Afortunadamente, la inmensa mayoría de ITU se consideran *no complicadas*²⁰, entendiéndose por tales, aquellas que: 1) no presentan clínica de ITU alta, como fiebre, escalofríos o dolor lumbar; 2) no presentan alto riesgo de infección por microorganismos diferentes a *Escherichia coli* o de colonización renal (debido, por ejemplo, a diabetes, embarazo, inmunodepresión, pielonefritis previas, duración de síntomas superior a 7 días o anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario).

El 80 % o más de las ITU bajo están causadas por *E. coli* y un 5-15 % por *Staphylococcus saprophyticus*²¹. Otros microorganismos menos frecuentes son *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp. En sujetos predispuestos pueden estar implicados microorganismos poco habituales, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Corynebacterium urealyticum* y *Candida*.

2.1.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico:

La elección del tratamiento antibiótico empírico de las ITU debe tener en cuenta varios factores. Entre ellos se encuentran la edad de la paciente, el conocimiento de los microorganismos más habituales y el patrón local de resistencias a antibióticos (sobre todo de *E. coli*). Además, debe tenerse en cuenta que el tratamiento sea barato, bien tolerado, de espectro reducido y de la duración más corta posible, para facilitar el cumplimiento y reducir el crecimiento de resistencias. Desde el punto de vista farmacocinético, es importante tener en cuenta el grado de excreción renal del antibiótico y el tiempo durante el cual mantiene una concentración terapéutica en orina.

Escherichia coli es el agente etiológico responsable del más del 90 % de ITU en el medio extrahospitalario, y constituye el objetivo principal de los tratamientos empíricos²². Los patrones de resistencia a este microorganismo varían según la zona geográfica y su conocimiento es por tanto necesario para el tratamiento empírico de las ITU.

En España, la resistencia de *E. coli* a la amoxicilina y el sulfametoxazol-trimetoprim se estima en el 40-60% y el 25-35%, respectivamente^{21, 23, 24}, por lo que estos fármacos han dejado de usarse empíricamente. Recientemente se han comunicado también proporciones elevadas (superiores a 23%) frente a cefuroxima y amoxicilina-clavulánico²⁴. La resistencia a ciprofloxacino es sensiblemente inferior, en torno a un 16%²⁸. Afortunadamente, las resistencias a nitrofurantoína y fosfomicina son muy bajas²⁵.

Este patrón de resistencias de nuestro país obliga a revisar las pautas de tratamiento antibiótico empírico establecidas y a diferenciarlas de las pautas recomendadas en otros países. Debido a que la mayoría de ensayos clínicos sobre tratamiento antibiótico de ITU se ha realizado en países con diferentes patrones de resistencia diferentes al nuestro, la aplicación de sus resultados a nuestra práctica clínica debe realizarse con cautela. Un ejemplo de ello es el caso de sulfametoxazol-trimetoprim, considerado actualmente como tratamiento de primera línea en otros países, como Estados Unidos²⁶, pero de uso empírico no recomendado por las guías clínicas de nuestro país²⁷.

Disponemos de varios grupos de antibióticos útiles en el tratamiento antibiótico empírico de la ITU no complicada (Tabla 1). Entre ellos se encuentran penicilinas, cefalosporinas y quinolonas. Todos ellos han demostrado su eficacia en pautas orales de corta duración y son bien tolerados^{28, 29}. En la mayoría de ensayos clínicos los regímenes de 3 días tienen una eficacia comparable al tratamiento de 7 días, con la ventaja de un menor coste y porcentaje de efectos secundarios (Tabla 1). Por este motivo, las pautas tradicionales de 7 días de duración deberían reservarse para casos de ITU complicada o

situaciones especiales. También se han realizado ensayos clínicos con monodosis de quinolonas y betalactámicos, pero éstas son generalmente menos eficaces que las pautas de 3 o más días con los mismos antibióticos (Tabla 2).

Tabla 1. Ensayos que comparan la duración de diversos tratamientos con quinolonas en cistitis no complicadas

Fármaco, duración (referencia)	Pauta corta	Pauta larga	Valor de <i>p</i>
Criterios de comparación			
	Nº pacientes (%)	Nº pacientes (%)	
Norfloxacin, monodosis vs. 3-7 días³⁰			
Erradicación	107/130 (82)	127/133 (95)	<0,001
Recurrencia	36/127 (28)	18/130 (14)	0,007
Efectos adversos	29/169 (17)	45/157 (29)	NS
Ciprofloxacino, monodosis vs. 7 días³¹			
Erradicación	95/107 (89)	102/103 (99)	0,001
Recurrencia	7/87 (8)	6/95 (6)	NS
Efectos adversos	24/145	16/146 (11)	NS
Norfloxacin, 3 vs. 7 días^{32,33}			
Erradicación	346/356 (97)	331/337 (98)	NS
Recurrencia	57/357 (16)	29/343 (8)	0,018
Efectos adversos	74/436 (17)	80/437 (18)	NS
Ciprofloxacino, 3 vs. 5 o 7 días³¹			
Erradicación	340/359 (95)	241/255 (95)	NS
Recurrencia	40/289 (14)	38/206 (18)	NS
Efectos adversos	119/515 (23)	62/362 (17)	NS
Ciprofloxacino, 3 días, vs. Norfloxacin. 7 días³¹			
Erradicación	142/149 (95)	135/141 (96)	NS
Recurrencia	19/126 (15)	13/112 (12)	NS
Efectos adversos	45/211 (21)	37/213 (17)	NS

Tabla modificada de Warren et al ²⁶

NS= diferencia no significativa.

Tabla 2. Diversos ensayos que comparan la duración de diversos tratamientos con betalactámicos en cistitis no complicadas

(Referencia bibliográfica) *	Pautas antibióticas		Valor p
Criterios de comparación	Número de pacientes (%)		
	Diferentes betalactámicos	Diferentes betalactámicos	
	Monodosis	≥ 3 días	
(34-39)*			
Erradicación	225/293 (77)	227/264 (86)	0,004
Recurrencia	28/147 (19)	14/119 (12)	NS
Efectos adversos	25/271 (9)	44/253 (17)	0,024
(40)*	Pivmecilinam, 3 días	Pivmecilinam, 7 días	
Erradicación	138/151 (91)	139/148 (94)	NS
Recurrencia	15/121 (12)	6/119 (5)	0,04
Efectos adversos	17/174 (10)	18/171 (11)	NS
(28) * Erradicación	Amoxicilina, 3 días	Cefadroxilo, 3 días	SMZ-TP 3 días
Erradicación	37/43 (86)	37/37 (100)	39/40 < 0,05
Recurrencia	8/42 (19)	11/32 (34)	6/39 (15) < 0,063
Efectos adversos	13/52 (25)	12/40 (30)	16/46 (35) NS
(41)*	Amoxicilina, 3 días	Sulfadiacina/TMP 3 días	
Erradicación	59/67 (88)	76/76 (100)	0,004
Recurrencia	19/64 (30)	13/75 (17)	0,085
Efectos adversos	16/107 (15)	97/107 (8)	NS

Tabla modificada de Warren et al ²⁶

SMZ= Sulfametoxazol; TMP= Trimetropin.

Las quinolonas, administradas en pautas de 3 días de duración, han sido objeto de numerosos ensayos clínicos en los cuales han demostrado tasas muy elevadas de erradicación de cepas de *E. coli* y otras enterobacterias⁴²⁻⁴⁵. A su eficacia hay que añadir su excelente tolerancia y facilidad de administración en una o dos dosis al día (Evidencia A). No obstante, la mayoría de expertos europeos son partidarios de limitar su uso en las ITU no complicadas y así frenar la tendencia actual de resistencias⁴⁶. En caso de usarse para esta indicación, recomiendan usar preferentemente las de segunda generación, que tienen un espectro suficiente frente a bacterias gram negativas aerobias y reservar las de tercera para ITU más graves⁴⁶. El norfloxacinó ha dejado de ser un antibiótico de primera elección por el importante porcentaje de resistencias.

Los ensayos clínicos con betalactámicos en pautas de 3 días son más escasos, en comparación con los publicados sobre quinolonas^{41, 47-53}. En la mayoría de estudios, los betalactámicos presentaron una tasa ligeramente menor de erradicación bacteriana y una mayor frecuencia de reinfecciones que la observada con quinolonas y otros fármacos²⁹. Se han publicado buenos resultados terapéuticos con amoxicilina clavulánico, pivmecilinam y cefalosporinas de segunda y tercera generación (cefuroxima, cefixima y ceftibuteno) (Evidencia B). El tratamiento con determinados betalactámicos, particularmente amoxicilina-clavulánico, ocasiona un cambio importante en la flora intestinal y vaginal de la mujer, lo cual favorece la aparición de futuras ITU, además de molestias gastrointestinales. Debido a su mayor actividad sobre microorganismos gram negativos y su elevado coste, las cefalosporinas de tercera generación deberían reservarse para episodios graves de ITU.

Uno de los fármacos más adecuados en el tratamiento de las ITU es la fosfomicina trometamol. El hecho de poder administrarse en pauta única asegura el cumplimiento del tratamiento, reduciendo así el riesgo de resistencias bacterianas. En España, tiene

actualmente una actividad muy buena frente a *E. coli*, a diferencia de los betalactámicos y fluorquinolonas, cuya tasa de resistencias se ha disparado^{24, 25}. Posee una elevada excreción renal, alcanzando unos niveles de antibiótico en orina que con una sola dosis pueden ser suficientes para el tratamiento de una cistitis. Además, es un fármaco barato y no suele usarse para otros problemas infecciosos. Por todo lo anterior, a pesar de su consolidada actividad durante dos décadas, puede considerarse como antibiótico de primera elección para tratar empíricamente las ITU bajas. No obstante, son necesarios más ensayos clínicos comparativos con quinolonas y otros antibióticos en pautas de tres días⁵⁴⁻⁵⁹. (Evidencia B)

Una última opción es el uso de nitrofurantoína. Tiene la principal ventaja de presentar una tasa de resistencias a *E.coli* muy baja^{24, 25}, a pesar de ser un fármaco antiguo, pero también tiene los inconvenientes derivados de sus efectos secundarios digestivos y una incómoda dosificación y duración del tratamiento (7 días). Por esta razón, muchos la consideran una opción poco atractiva (tratamiento de segunda línea)^{3, 40} (Evidencia C).

En la última década se han publicado varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de tratamientos con betalactámicos y quinolonas en monodosis^{29-31,52,58,59}. Desafortunadamente, presentan una eficacia algo menor y una mayor tasa de recaídas que las pautas de 3 o más días de duración, por lo que en general no se recomiendan en las guías clínicas sobre ITU.

2.1.3. Conclusiones

La ITU no complicada es una de las infecciones más frecuentes en la mujer. Es susceptible de tratamiento empírico con varios antibióticos en pautas de 3 días de duración, eficaz y bien tolerado. El tratamiento con fosfomicina trometamol en monodosis constituye

una excelente opción terapéutica, cuyo uso contribuye a frenar el alarmante crecimiento de resistencias frente a quinolonas y betalactámicos en nuestro país.

2.2 CISTITIS COMPLICADAS

2.2.1 Concepto e importancia

La cistitis se caracteriza por la presencia de disuria, polaquiuria, micción urgente (síndrome miccional), acompañados a menudo de dolor suprapúbico y orina maloliente. Alrededor de un tercio de los pacientes con cistitis padecen una infección silente del parénquima renal.

Se entiende por cistitis con factores predisponentes o *complicada* aquella que se presenta en pacientes con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias, en los que requieran cateterización permanente del tracto urinario, en pacientes con anomalías metabólicas de base, alteraciones en la inmunidad o infecciones por microorganismos multirresistentes o inusuales⁶⁰ (Tabla 3).

Algunos expertos también incluyen en este grupo aquellos pacientes que han sufrido una infección del tracto urinario (ITU) en el último mes, o han presentado clínica de ITU durante más de un semana²⁷. En los varones la cistitis debe considerarse siempre como *complicada*. En el varón joven y de mediana edad una cistitis en ausencia de patología urológica o manipulación de la vía urinaria debe sugerir el diagnóstico de prostatitis, especialmente si la infección urinaria es recurrente.

Tabla 3. Relación de circunstancias asociadas a la cistitis complicada⁶¹

<p>1. Anomalías estructurales</p> <p>Obstrucción</p> <p>Litiasis renal</p> <p>Procedimientos de derivación urinaria</p> <p>Catéteres urinarios (incluida la sonda urinaria)</p> <p>2. Anomalías metabólicas</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Embarazo</p> <p>Insuficiencia renal</p> <p>3. Alteraciones de la inmunidad</p> <p>Trasplantados</p> <p>Neutropenia</p> <p>Síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida</p> <p>4. Patógenos inusuales o multirresistentes</p> <p>Hongos</p> <p><i>Mycoplasma spp</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otras bacterias multirresistentes</p> <p>Bacterias formadoras de cálculos <i>Proteus spp</i> y <i>Corynebacterium urealyticum</i></p>

Los pacientes con cistitis *complicadas* presentan un riesgo elevado de infección por microorganismos diferentes a *E. coli* así como una mayor incidencia de complicaciones sépticas (shock séptico, absceso renal, etc.), por lo que precisan de una evaluación diagnóstica y un planteamiento terapéutico diferente al de la cistitis *no complicada*⁶¹.

A diferencia de las ITU no complicadas, en muchos casos el tratamiento antibiótico no es suficiente para la curación del episodio y son precisas terapias invasivas, incluso cirugía, para erradicar la infección. La presente aportación se limitará al tratamiento antibiótico empírico y por tanto obviará el resto del abordaje diagnóstico (laboratorio, técnicas de imagen, etc.) y terapéutico necesarios para la resolución del cuadro de ITU.

En el paciente con infección urinaria complicada, si bien *E. coli* sigue siendo el agente más común, aumenta la incidencia de infección por otras enterobacterias,

enterococo, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida spp.* La candidiasis urinaria es más frecuente en pacientes sondados, diabéticos y pacientes que han recibido tratamiento previo con antibióticos²² (Tabla 4).

Ocasionalmente las ITU son polimicrobianas, particularmente en pacientes portadores de sonda vesical o que tienen una vejiga neurógena o una fístula vesicointestinal o vesicovaginal. En el resto de pacientes el aislamiento de más de un microorganismo suele corresponder a una contaminación.

En España, la presencia de síndrome miccional con piuria y urocultivos repetidamente negativos obliga a descartar la tuberculosis.

Tabla 4. Etiología de las cistitis complicadas

ITU sin factores de riesgo de infección por microorganismos resistentes	ITU con factores de riesgo ^a de infección por microorganismos resistentes
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>E. coli</i> productor de betalactamasas <i>Klebsiella</i> productora de betalactamasas <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococo del grupo B <i>Candida spp.</i> Otras bacterias y hongos ^b Polimicrobiana ^c
a. Manipulación urológica reciente, sonda uretral, tratamiento antibiótico previo, infección adquirida en el hospital. b. <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> . c. Más frecuente en pacientes con vejiga neurógena o con una fístula vésico-intestinal o vésicovaginal	
Tabla modificada de Pigrau et al ⁶²	

2.2.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico

La elección del tratamiento antibiótico empírico de las ITU debe tener en cuenta el patrón local de resistencias a antibióticos. *Escherichia coli* es el agente etiológico

responsable de más del 90 % de ITU en el medio extrahospitalario y constituye el objetivo principal de los tratamientos ²²

2.2.3 Conclusiones

El tratamiento antibiótico inicial de las cistitis *complicadas* debe basarse en las circunstancias concretas del paciente. En todos los casos deben emplearse antibióticos bactericidas, con eliminación preferentemente renal y baja toxicidad y, en infecciones parenquimatosas, con concentraciones bactericidas tisulares y séricas.

Los regímenes mencionados en esta revisión aluden a la cistitis en pacientes inmunocompetentes. La presencia de síntomas sugestivos de sepsis (fiebre elevada, hipotensión, deterioro del estado general, etc.) o de ITU alta obligarían a un abordaje terapéutico diferente.

La mayoría de pautas terapéuticas actualmente usadas para este tipo de ITU son empíricas y de eficacia no suficientemente probada, debido a que los ensayos clínicos sobre ITU suelen realizarse en pacientes con cistitis no complicadas⁶³ (generalmente mujeres en edad fértil). Los ensayos clínicos publicados en pacientes con cistitis *complicada* suelen ser de diseño abierto e incluyen pocos pacientes⁶⁴⁻⁷⁴. Por este motivo, la elección del tratamiento antibiótico se basa principalmente en las recomendaciones de expertos y Conferencias de Consenso (Evidencia C) ^{27,62,75}. En todos los casos es obligada la realización de un urocultivo antes e iniciar el tratamiento antibiótico empírico, cuyos resultados orientarán la elección antibiótica definitiva.

La mayoría de expertos recomienda usar inicialmente los mismos antibióticos que en las ITU no complicadas, prolongando el tratamiento durante 7-10 días, dado el mayor porcentaje de recidivas con las pautas más cortas. Los pacientes diabéticos no requieren un

abordaje diferente, salvo que se asocien otros factores o complicaciones de la vía urinaria⁷⁶⁻⁷⁷. En los pacientes portadores de sonda vesical permanente, deberá cambiarse ésta (si no es posible retirarla) como parte del tratamiento. Si el paciente presenta buen estado general, se usará preferentemente la vía oral. Entre los antibióticos comúnmente recomendados se encuentran cefalosporinas de segunda y tercera generación, fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y ofloxacino) y amoxicilina-clavulánico⁶⁸⁻⁷⁴.

En el varón no existen estudios que hayan evaluado la eficacia de pautas cortas (3 días) y se aconseja tratar la cistitis durante 7-14 días. Dada la escasa penetración prostática de la mayoría de antimicrobianos se dará preferencia a las quinolonas y como alternativa al cotrimoxazol⁶².

En casos de cierta gravedad puede ser necesario el tratamiento inicial por vía endovenosa y el uso empírico de antibióticos capaces de eliminar fácilmente infecciones parenquimatosas, como los aminoglucósidos, monolactámicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluorquinolonas y carbapenems⁶⁸⁻⁷⁴.

En aquellos pacientes que han sufrido una manipulación urológica reciente, han adquirido la ITU en el hospital o presentan una obstrucción de la vía urinaria, debe sospecharse la implicación de *E. coli* o *Klebsiella* productoras de betalactamasas o *Pseudomonas aeruginosa*. En estos casos suele recomendarse un tratamiento empírico parenteral con antibióticos que cubran este espectro microbiológico (aztreonam, imipenem, ceftazidima, cefepime, etc.)^{69,72-74,78} hasta disponer de resultados microbiológicos que orienten la continuación del tratamiento antibiótico.

2.3 ITU EN MUJERES POSTMENOPAÚSICAS

2.3.1 Concepto e importancia

La prevalencia de bacteriuria en mujeres aumenta con la edad, encontrándose en el 20 % de las mujeres mayores de 65 años y en más del 30 % de las mujeres mayores de 80, porcentaje que se eleva hasta el 50% en pacientes hospitalizadas⁷⁹⁻⁸¹.

La incidencia de cistitis en mujeres tras la menopausia se estima entre el 10-40 %^{81,82}. Siendo *Escherichia coli* (75% de los casos) y *Proteus mirabilis* los microorganismos más frecuentemente aislados^{82,84}, otros microorganismos también implicados: *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, y *Pseudomonas*⁷⁹⁻⁸⁰.

Tras un primer episodio de ITU el riesgo de recurrencias es del 13 %^{79,81}. Las cistitis recurrentes y complicadas son más frecuentes a medida que aumenta la edad de la mujer, debido sobre todo a trastornos locales y sistémicos, como la menopausia.

Los factores que hacen que las mujeres tras la menopausia sean mas susceptibles a la ITU son diversos^{83,85}:

- Riesgo incrementado de contaminación debido a incontinencia urinaria y fecal.
- La disminución de estrógenos, que produce:
 - Disminución de la producción de glucógeno a nivel del epitelio vaginal, que da lugar a una disminución de la población de *Lactobacillus*, lo que produce un aumento del pH vaginal, favoreciendo así el sobrecrecimiento de otros microorganismos como el *Escherichia coli*.
 - Atrofia urológica, con disminución del tono vesical, aumento del volumen residual postmiccional y prolapso vesical o uterino.
 - Incontinencia de urgencia.

- Picor y sequedad vaginal que producen lesiones en la mucosa, ya sea por rascado, por las relaciones sexuales, o las exploraciones uroginecológicas.
- Disminución de la inmunidad celular.
- Los partos que producen daños en los mecanismos de soporte del suelo pélvico: cistocele y rectocele.
- La presencia de enfermedades coexistentes:
 - Diabetes.
 - Accidente Cerebrovascular Agudo con la consiguiente pérdida de control de esfínteres y del nivel de conciencia.

Mientras que los microorganismos no difieren sensiblemente de unas zonas a otras, las tasas de resistencia microbiana han sufrido importantes variaciones, por lo que el tratamiento empírico de las ITU en el medio extrahospitalario requiere la constante actualización de la sensibilidad microbiana de la zona. Así se constata en España un incremento de resistencias del *E. coli* a las quinolonas que supera ampliamente las comunicadas en otros Países Europeos y EEUU.

Las mujeres mayores muestran a menudo diferente respuesta al tratamiento y los factores que influyen en ello son:

- Disminución de la función renal.
- Disminución de la masa corporal.
- Enfermedades concomitantes.
- Polimedicación, que conlleva riesgo incrementado de interacción y toxicidad.

Estos factores deben ser tenidos en cuenta para el abordaje del tratamiento empírico de las ITU en mujeres mayores⁷⁹.

2.3.2. Bases para la elección del tratamiento antibiótico

No se han encontrado diferencias en el uso de antimicrobianos en las ITU de mujeres mayores con respecto a los utilizados en las pacientes jóvenes; en los ensayos clínicos revisados se utilizaron distintos antibióticos: Cotrimoxazol, Fosfomicina, Cefalexina y varias Fluorquinolonas. El microorganismo más frecuentemente aislado es el *Escherichia coli*. El conocimiento de los patrones de sensibilidad en cada zona permitirá aplicar el tratamiento empírico más adecuado.

Estudios sobre ITU extrahospitalaria realizados en España^{86,87}, en mujeres jóvenes y mayores, encuentran:

- Altas tasas de resistencia de *E. coli* a: Quinolonas, Cotrimoxazol y Ampicilina.
- Bajas tasas de resistencia a: Fosfomicina y Nitrofurantoina.
- Excelente sensibilidad a: Amoxicilina-Clavulánico, Cefixima, Cefuroxima y Aminoglucósidos.

Respecto a la duración del tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan 3 días de tratamiento en ITU no complicada en mujeres jóvenes, en las mayores la situación no esta clara.

2.3.3. Conclusiones preliminares

- Un meta-análisis⁸⁸ realizado por Lutters y Vogt-Ferrier orientado a establecer la duración óptima del tratamiento en este grupo de mujeres, establece las siguientes conclusiones:
 - El tratamiento antibiótico con dosis única es menos efectivo que los tratamientos de más duración (3-14 días).

- Las diferencias encontradas entre tratamiento corto (3-6 días) y largo (7-14 días) no son significativas.
- No se ha podido determinar la duración óptima del tratamiento, el número de estudios incluidos y el tamaño muestral fueron bajos.

2.4 PROSTATITIS

2.4.1 Concepto e importancia

Se ha estimado que la mitad de los varones sufren prostatitis a lo largo de su vida. Los estudios epidemiológicos más rigurosos, consideran una prevalencia entre el 5-10% de la población masculina, con un importante impacto en su calidad de vida y en la consulta urológica (la cuarta parte de la consulta del urólogo). Sólomente en un 5-10 % de las prostatitis se alcanza un diagnóstico bacteriológico fiable y se dispone de terapia antimicrobiana basada en la metodología habitual y contrastada en patología infecciosa (estudios de aislamiento y sensibilidad antimicrobiana). Para el resto de los enfermos, la situación sigue siendo de desconocimiento de la etiopatogenia, incertidumbre en el diagnóstico, indefinición de la historia natural y frustración en el tratamiento ⁸⁹.

La magnitud del problema y el reconocimiento de esta situación de confusión, ha llevado a que de forma colegiada (comités de expertos, conferencias urológicas de consenso) se hayan adoptado nuevas definiciones, criterios diagnósticos y se hayan señalado las necesidades en investigación como punto de partida, que seguramente acabarán fructificando en una doctrina más firme.

Sin embargo hasta el presente, la mayor parte de estos conocimientos y recomendaciones terapéuticas no han sido validados ni calificados mediante ensayos

clínicos controlados, diseñados con rigor y amplios tamaños muestrales, aleatorizados y comparativos⁹⁰.

Posiblemente aún es prematuro todo intento por establecer una guía clínica de manejo de la prostatitis sustentada en pruebas científicamente irrefutables, pero en la práctica tiene interés recoger el modelo de conducta diagnóstica y terapéutica aceptada mayoritariamente.

A la espera de estudios más rigurosos, la mayor parte de las recomendaciones que a continuación se expresan, surgen de la revisión bibliográfica reciente, con especial énfasis en los informes de conferencias de consenso y estados de opinión de expertos, comités y autoridades en la materia⁹¹.

2.4.2 Clasificación diagnóstica de la prostatitis

Se trata de un conjunto heterogéneo de enfermedades no siempre infecciosas, muchas de ellas de etiología desconocida, con el hecho común de inducir un conjunto de síntomas dolorosos, irritativos y obstructivos referidos al tracto genito-urinario y periné, acompañados o no de disfunción sexual. La presentación clínica puede ser aguda y febril o mucho más comúnmente episódica y fluctuante durante largos periodos de tiempo, por definición más de tres meses para calificarse de prostatitis crónica. Aproximadamente solo el 5-10 % de todas las prostatitis tienen una etiología bacteriana bien definida, mientras que la especulación etiológica rodea al 90-95 % de casos restantes.

La clasificación diagnóstica tradicional basada en la técnica de localización segmentaria de Meares y Stamey⁹², ha sido recientemente actualizada, al reconocerse la existencia de formas asintomáticas detectadas durante la evaluación de otros procesos. Ambas clasificaciones (tabla 5) dependen de la evaluación microscópica y microbiológica

de especímenes prostáticos diversos (secreción prostática y orina postmasaje, biopsia prostática o semen).

Tabla 5. Clasificación de la prostatitis

Clasificación tradicional ⁹²	Clasificación por categorías (National Institutes of Health, 1995) ⁹³
Prostatitis bacteriana aguda: Inflamación aguda bacteriana de la glándula prostática.	Categoría I: Prostatitis bacteriana aguda
Prostatitis bacteriana crónica: Idem de carácter crónico o ITU recurrente	Categoría II: Prostatitis bacteriana crónica o recurrente
Prostatitis crónica no bacteriana: Trastorno inflamatorio de causa desconocida	Categoría III: Prostatitis crónica no bacteriana
Prostatodinia: Trastorno no inflamatorio que cursa con dolor pélvico y síndrome miccional (polaquiuria y disuria)	Síndrome doloroso pélvico crónico
	Categoría IIIA: carácter inflamatorio*
	Categoría IIIB: carácter no inflamatorio
	Categoría IV: Prostatitis inflamatoria asintomática, demostrada por biopsia o leucocitos en semen
* Leucocitos en secreciones prostáticas, semen o F-3 (tercer frasco de orina) ≥ 10 por campo o $\geq 1000\mu\text{L}$	

Además de esta clasificación, los National Institutes of Health han promovido un cuestionario acerca de los síntomas de la prostatitis con el fin de estandarizar a los pacientes antes de su entrada en ensayos clínicos y para facilitar su ulterior seguimiento mediante un índice de morbilidad y de calidad de vida del paciente.

a) PROSTATITIS AGUDA

La entidad más sencilla de diagnosticar y tratar es producida en la mayor parte de los casos por bacilos gram negativos, los mismos uropatógenos que ocasionan infecciones del tracto urinario. Se aísla *Escherichia coli* el 80% de las veces; *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* en el 10-15 % de casos y *Enterococcus faecalis* en un 5-10%. Rara vez

Staphylococcus aureus puede ser el responsable de casos nosocomiales y agentes productores de uretritis por transmisión sexual (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, etc.) pueden causar prostatitis aguda en varones jóvenes⁹⁴⁻¹⁰⁰.

Es una entidad de fácil diagnóstico por la combinación de un síndrome febril agudo, síntomas irritativos y/o obstructivos del tracto urinario inferior, y tacto rectal con próstata agrandada y dolorosa. El masaje prostático está contraindicado y el diagnóstico etiológico se basará en los cultivos de sangre y orina⁹⁴⁻¹⁰⁰.

Con frecuencia el paciente deberá ser hospitalizado y tratado con antibióticos endovenosos, empíricamente dirigidos a los agentes causales, basado en los resultados de los cultivos y antibiograma. La intensa inflamación de la próstata permite asegurar buenas concentraciones tisulares del antibiótico cualquiera que sea su grado de penetrabilidad y la respuesta es habitualmente buena.

El tiempo de tratamiento recomendado oscila entre 4-6 semanas a fin de evitar secuelas (absceso o prostatitis crónica) por lo que para lograr un tratamiento secuencial apropiado se consideran las quinolonas como los antibióticos de elección, en el caso de que toleren la vía oral¹⁰¹: Ciprofloxacino 500 mg/12 h durante 28 días¹⁰¹ u Ofloxacino 200 mg/12 h durante 28 días^{102,103}. En pacientes que requieran terapia parenteral se recomiendan los antibióticos que cubran los microorganismos más probables¹⁰⁴, así cefalosporinas de amplio espectro como cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona mas gentamicina y cuando exista una mejoría desde el punto de vista clínico puede pasar a terapia oral de acuerdo con las sensibilidades.

En casos de alergia se puede utilizar Cotrimoxazol (TMP-SMX) 960 mg/12 h durante 28 días¹⁰⁵ o Trimetoprim 200 mg/12 horas durante 28 días. El seguimiento con vigilancia de las secreciones prostáticas deberá ser de al menos 6 meses, para garantizar la ausencia de evolución a la cronicidad. Una mala respuesta inicial al tratamiento antibiótico

debe sugerir el desarrollo de un absceso prostático, especialmente en pacientes con enfermedades debilitantes o manipulación de las vías urinarias.

b) PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

En este caso la etiopatogenia también va unida inequívocamente con infección de la glándula prostática. En conjunto son los mismos microorganismos de las formas infecciosas agudas.

Esta entidad es propia de varones de edad avanzada, y se presenta como infecciones urinarias recurrentes o bien como episodios repetitivos de exacerbación aguda de la prostatitis. Otros pacientes manifiestan síntomas indistinguibles de la prostatitis no bacteriana: dolor perineal y suprapúbico, disuria y polaquiuria.

El diagnóstico se basa en la prueba de localización segmentaria de los cuatro vasos, alternativamente en los estudios pre y posmasaje de la próstata y en la opinión de otros autores en el estudio del eyaculado. Por cualquiera de estas pruebas se demostraría un excesivo número de leucocitos y de bacterias uropatógenas.

El tratamiento de elección consiste en la administración de una quinolona tal como ¹⁰¹ Ciprofloxacino 500 mg / 12 h durante 28 días ^{106, 107}; Ofloxacino 200 mg / 12 h durante 28 días ¹⁰³ o Norfloxacino 400 mg / 12 horas durante 28 días ¹⁰⁸.

En pacientes con alergia a las quinolonas se recomienda: Minociclina 100 mg / 12 h durante 28 días ¹⁰⁹ o Trimetroprim 200 mg / 12 horas durante 28 días o Cotrimoxazol (TMP-SMX) 960 mg / 12 horas durante 28 días ¹¹⁰.

Si se utiliza la Minociclina es necesario realizar test de sensibilidad antibiótica puesto que muchos patógenos urinarios son resistentes. Algunos estudios que utilizan Trimetroprim o Cotrimoxazol han dado 90 días de tratamiento ¹¹⁰. Algunos estudios han

utilizado tratamientos de duración 90 días o más ^{101,109-112}, pero no se han mostrado superiores a los 28 días.

Es difícil realizar recomendaciones basadas en la evidencia dado que la mayoría de los estudios incluyen un número pequeño de pacientes, no son comparativos, definen de forma diferente el concepto de prostatitis bacteriana crónica, no tienen grupo placebo, usan diferentes dosis de antibiótico durante tiempos diferentes, utilizan diferentes criterios de éxito terapéutico y tienen diferentes periodos de seguimiento.

c) PROSTATITIS ABACTERIANA/ SÍNDROME PÉLVICO

No existen tratamientos universalmente efectivos para prostatitis abacteriana crónica/síndrome pélvico. La falta del conocimiento de la etiología de estas entidades determina que no existan recomendaciones específicas y los tratamientos se basan en prueba/fallo. Existen revisiones sistemáticas del tratamiento de estas entidades ¹⁷³. A pesar de los cultivos negativos algunos clínicos prueban antibióticos inicialmente para cubrir una infección oculta. Ello puede ser efectivo en algunos pacientes ¹¹⁴⁻¹¹⁸ aunque ello no implica que el problema fuese genuinamente infeccioso.

2.4.3 Bases para la elección del tratamiento antibiótico.

Los antibióticos curan la prostatitis aguda bacteriana y pueden resultar de utilidad en algunos enfermos con prostatitis crónica, pero en general esta entidad continúa siendo un reto terapéutico, difícil de erradicar.

Como norma general la elección del antimicrobiano se basará en el organismo aislado, en la sensibilidad antimicrobiana y en la farmacocinética del antibiótico en el seno

de las características particulares del tejido prostático inflamado. La aplicación de estos principios básicos se realiza con facilidad en la prostatitis aguda donde además, la mayoría de los antibióticos alcanzan niveles terapéuticos en el tejido prostático intensamente inflamado.

En las formas crónicas con cultivo negativo sucede lo contrario, la terapia antibiótica se prescribe por lo general empíricamente intentando dar cobertura frente al más amplio grupo de agentes patógenos típicos y atípicos (habituales e infrecuentes) y la difusión del antimicrobiano es crítica a la hora de determinar su eficacia.

La mayor parte de los antibióticos existentes activos frente a bacilos gram negativos penetra con dificultad en el tejido prostático. La capacidad de difusión hacia el tejido prostático viene determinada por distintas variables:

- Tamaño molecular y elevada solubilidad lipídica
- Escasa unión a las proteínas plasmáticas
- Grado de ionización o disociación (pKa) plasma / próstata favorable.
- Gradiente de pH adecuado que permita el atrapamiento iónico del antibiótico al pH tisular prostático.

La permeabilidad de la barrera secretora prostática tiene una especial importancia en las formas crónicas con escasa inflamación y fluido alcalino, mientras que pierde valor en las intensas y difusas inflamaciones agudas de la próstata.

Si a ello le añadimos la necesaria actividad frente a los uropatógenos más habituales, nos encontramos con que pocos antibióticos cumplen estos requisitos. Las fluoroquinolonas tienen especiales ventajas en este contexto, por su bajo peso molecular, alta liposolubilidad, baja unión proteica, excelente penetración en el tejido prostático y por disponer de dos o más valores de pKa (iones dipolares o "zwitterions" funcionales a pH ácido o básico indistintamente).

Las quinolonas fluoradas (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino) son sin discusión, la terapia de elección consensuada, con los mejores resultados en los ensayos clínicos y estudios abiertos, en ausencia de amplios ensayos comparativos con otros antibióticos.

Los antibióticos betalactámicos y los aminoglucósidos no se recomiendan en la prostatitis crónica a pesar de su reconocida eficacia sobre bacterias gram negativas, debido a su escasa penetración tisular, dificultades para su empleo oral y ausencia de bibliografía que les avale. Las tetraciclinas y macrólidos únicamente deben considerarse en situaciones etiológicas atípicas (*Chlamydia*, *Mycoplasma*).

El cotrimoxazol ha sido ampliamente usado aunque es probable que no aporte especiales ventajas sobre la trimetoprima sola, que como desventaja ha sido objeto de muy escasos estudios controlados. No obstante, los resultados obtenidos con estos fármacos han resultado globalmente inferiores a los obtenidos con fluorquinolonas (aunque no existen ensayos comparativos ni estudios de metaanálisis publicados).

Gráficamente los resultados de cotrimoxazol en el tratamiento de la prostatitis crónica se han resumido en: un tercio de curaciones a largo plazo, un tercio de mejorías con recaídas y un tercio de fracasos. Además las variaciones locales de sensibilidad antimicrobiana podrían hacer que estos fármacos resultasen menos útiles en España.

La duración del tratamiento antibiótico es motivo de controversia, se han recomendado ciclos entre 2 y 12 semanas (habitualmente entre 4 y 6 semanas). Esto es debido a que las bacterias se agrupan en pequeñas microcolonias en la profundidad del tejido prostático, en ocasiones protegidas por microcálculos o biopelícula ("slime") o bien por su localización primitivamente intracelular y en un tejido crónicamente desestructurado, por lo que la llegada del antibiótico es difícil. Sin embargo deben existir importantes razones individuales de eficacia y beneficio demostrados para continuar un tratamiento hasta tres meses o incluso con carácter supresor a largo plazo^{149, 153-159, 180, 181, 183}.

2.4.4. Conclusiones.

Lo fundamental en el tratamiento de las prostatitis crónicas es el uso oral de antimicrobianos, siendo los más efectivos las quinolonas y el TMP-SMZ. El resto de antimicrobianos administrados por vía oral penetran poco en el tejido prostático. Cursos mas prolongados de tratamiento antibiótico ofrecen mejores tasas de curación, las recaídas no son infrecuentes.

1.- Las causas de recaída son la pobre penetración en el tejido prostático de la mayoría de los antimicrobianos y el secuestro bacteriano. Tan solo los antimicrobianos solubles en lípidos, no ionizados de pequeño tamaño molecular que no se unen a proteínas plasmáticas son capaces de difundir a través del epitelio.

2.- Los antimicrobianos que penetran de forma más eficaz en el fluido prostático tal como las fluoroquinolonas y TMP-SMZ son tratamientos eficaces frente a la prostatitis bacteriana.

3.- El tratamiento debe guiarse en cultivos urinarios. El fracaso de un curso inicial de tratamiento debe orientarnos a establecer cursos más prolongados. Los mejores resultados se observan con tratamientos de 12 semanas y el cumplimiento es difícil si se da durante periodos más largos.

2.5 PIELONEFRITIS

2.5.1 Concepto e importancia

La Pielonefritis es una infección del tracto urinario superior. Por su evolución temporal pueden distinguirse dos formas, la Pielonefritis Aguda y la forma Crónica. El diagnóstico de la primera es clínico y el de la segunda, radiológico. En lo sucesivo hablaremos exclusivamente de la primera.

La Pielonefritis aguda se trata de un síndrome clínico caracterizado por fiebre, dolor en flancos y asociado a molestias urinarias. En un sentido más estricto se puede considerar conceptualmente a la Pielonefritis aguda como los síntomas y signos anteriormente descritos y acompañados de bacteriuria significativa e infección aguda del riñón. La característica histológica patognomónica es la necrosis con supuración o formación de abscesos dentro de la sustancia renal. Puede ocasionar, aunque rara vez en la actualidad, infecciones metastásicas y sepsis generalizada. Esta última es más frecuente en casos de presencia de cálculos y pacientes diabéticos.

Ninguna prueba permite identificar con especificidad total si el tracto urinario superior está involucrado en un cuadro infeccioso. Dentro de estas pruebas se incluyen el urocultivo, hemocultivo (suelen ser positivos en el 10-25% de los casos), análisis del sedimento urinario y pruebas de imagen como la urografía intravenosa, la tomografía computerizada (habiéndose comprobado una correlación notable entre la extensión de las lesiones y la severidad del cuadro clínico), y la resonancia magnética con gadolinio y ecografía.

Escherichia coli es el responsable de más del 75% de las infecciones extrahospitalarias. Otros bacilos gram negativos incluyendo *Klebsiella* y *Proteus* son en su conjunto responsables del 10-15% de las restantes infecciones urinarias.

En las infecciones recurrentes del aparato urinario, sobre todo en presencia de anomalías estructurales del aparato urinario, los agentes más frecuentes son *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, diversas especies de *Enterobacter*, enterococos y estafilococos. También es frecuente aislar numerosos microorganismos en la orina.

En el caso de infecciones hospitalarias es frecuente aislar *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas spp*, estafilococos y enterococos.

Los microorganismos anaerobios rara vez son patógenos para las vías urinarias. Los hongos, en especial *Candida*, se hallan en pacientes con catéteres permanentes que reciben tratamiento antimicrobiano.

2.5.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico

Además de las medidas sintomáticas y terapéuticas de la enfermedad de base que pudiesen presentar los pacientes con Pielonefritis aguda, hay que abordar dos aspectos de interés:

- Indicación de ingreso.
- Elección de antimicrobiano.

Con respecto a la indicación de ingreso es evidente que cuando el paciente presenta una intolerancia oral o aparecen complicaciones de la propia infección, es necesario el ingreso hospitalario, pero existen otras situaciones, como la presencia de leucocitosis, discreto fallo renal, alteraciones electrolíticas etc. que conllevan una importante variabilidad en la decisión del ingreso hospitalario. En lo referente a la elección de antimicrobiano parece

que existe homogeneidad en la prescripción del mismo siendo los más usados el cotrimoxazol y las fluorquinolonas (concentraciones intrarrenales altas y buena tolerancia). La duración óptima del tratamiento sigue siendo discutida, aunque se recomienda de 10 a 14 días. En caso de usar antimicrobianos intravenosos los más utilizados han sido ampicilina, amoxicilina/clavulánico, aminoglucósidos y cefalosporinas. Algunos se han desechado por su ineficacia frente a *E. coli*. Otra cuestión es el tiempo que deben emplearse hasta pasar a la vía oral, habitualmente entre 1 y 4 días.

Por último y con el fin de corregir bacteriurias asintomáticas que puedan deparar una nueva recaída, se preconiza la realización de un nuevo cultivo de orina, siendo variable el momento de ejecución, desde la finalización del tratamiento hasta un mes post-tratamiento.

A continuación se exponen en la tabla siguiente distintos ensayos clínicos en los que se comparan fluorquinolonas orales: ciprofloxacino, gatifloxacino, rufloxacino, norfloxacino; y otros antibióticos intravenosos como terapéutica de inicio: cefuroxima, ceftriaxona, ertapenem, imipenem, piperacilina (tabla 6).

Tabla 6. Distintos ensayos clínicos en los que se comparan fluorquinolonas orales y otros antimicrobianos intravenosos.

Las conclusiones están basadas en la respuesta clínica y microbiológica de los agentes utilizados.

Primer Autor Año	Tipo de Estudio	Pacientes estudiados y Antimicrobianos	Conclusión
Le Conte 2001 ¹²⁰	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego.	118 mujeres. 2 grupos, uno de 60 y otro de 58. Pielonefritis no complicada. Comparan una dosis de Tobramicina i.v. + Ciprofloxacino vs Ciprofloxacino + Placebo.	No diferencias con respecto al beneficio clínico.
Sánchez 2002 ¹²¹	Randomizado.	144 mujeres. 2 grupos, uno de 72 recibía dosis de 1 g de ceftriaxona iv vs otro de 72 recibía una sola dosis de 1 g de ceftriaxona iv seguida de cefixima oral.	No diferencias en cuanto a resolución de la clínica y negativización del cultivo.
Cronberg 2001 ¹²²	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego.	171 pacientes. Los pacientes eran tratados inicialmente con cefuroxima iv y a los 2-3 días pasaban a un grupo en el que se trataban ceftibuteno 200 mg dos veces al día o norfloxacino 400 mg 2	No diferencias aunque más efectos secundarios en el grupo ceftibuteno.
Talan 2000 ¹²³	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego.	255 mujeres. 2 grupos, uno con 128 recibían 7 días ciprofloxacino a dosis de 500 mg cada 12 horas, seguido de 7 días de placebo y precedido de dosis inicial o no de 400 mg iv de ciprofloxacino; otro con 127 recibían 14 días de trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas, precedido o no de 1 g de ceftriaxona iv.	Mejor resultado el grupo de ciprofloxacino.

Autor Año	Tipo de Estudio	Pacientes estudiados y Antimicrobianos	Conclusión
Moreno- Martínez 1998 ¹²⁴	Randomizado.	126 pacientes. Un grupo de 61 recibían cefixima 400 mg día en una sola dosis durante 12 días vs otro grupo de 65 pacientes que recibían amoxicilina 1 g oral más netilmicina 4mg/Kg/día en una dosis im durante 5 días seguidos de 7 días de tratamiento eligiendo el antimicrobiano dependiendo de la sensibilidad del aislamiento del cultivo.	No diferencias en la respuesta clínica y recurrencias.
Jiménez- Cruz 2002 ⁶⁸	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego.	258 pacientes. 97 tratados con ertapenem 1 g una vez al día vs 53 con ceftriaxona 1 g una vez al día. Después de 3 días los pacientes que tenían una buena respuesta se pasaban a un agente oral.	No diferencias significativas en cuanto al antibiótico elegido al inicio del tratamiento y similar perfil de seguridad.
Cox 2002 ⁶⁶	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego.	372 pacientes. Compara 189 tratados con gatifloxacino 400 mg vs 183 tratados con ciprofloxacino 500 mg 2 veces al día, durante 7-10 días.	No diferencias significativas en la eficacia clínica y erradicación
Naber 2002 ⁶⁹	Randomizado. Multicentrico. Doble ciego.	237 pacientes. Dos grupos, uno con 161 pacientes asignados a piperacilina y otro con 166 pacientes asignados a imipenem.	No hubo diferencias por su eficacia clínica y microbiológica.
Bach 1995 ¹²⁵	Randomizado. Multicentrico. Doble ciego.	110 pacientes. Dos grupos. Uno recibe 200 mg/día de rufloxacino y otro 500 mg/2 veces al día de ciprofloxacino.	No diferencias en cuanto a eficacia clínica y bacteriológica.
Tomera 2002 ⁶⁴	Randomizado. Multicentrico. Doble ciego.	592 pacientes. 159 asignados al grupo de ertapenem y 171 al de ceftriaxona. Ambos recibían tratamiento durante un mínimo de tres días con esos agentes y posteriormente cambiaban a un agente oral.	No hubo diferencias en el tratamiento inicial, bien tolerados y perfil de seguridad.

2.5.3 Conclusiones²⁶

Nivel de evidencia AI

- En mujeres jóvenes no embarazadas sin alteraciones del tracto urinario 14 días de terapia antimicrobiana es apropiada

Nivel de evidencia AII ; casos leves moderados:

- 7 días de tratamiento suelen ser suficientes en los casos leves o moderados
- Los casos leves pueden ser tratados con antimicrobianos orales
- Se recomienda el uso de fluorquinolonas

Nivel de evidencia BII.

- Si se conoce la susceptibilidad del microorganismo, trimetoprim-sulmetoxazol

Nivel de evidencia BIII; casos graves:

- Los casos graves han de ser hospitalizados y tratados con fluorquinolona parenteral, aminoglucósido asociado o no a ampicilina, o cefalosporina de amplio espectro asociada o no a aminoglucósido.
- Si el agente etiológico probable es una bacteria gram positiva, amoxicilina o amoxicilina-clavulánico puede ser usado solamente. Si el causante es un microorganismo gram-positivo, ampicilina-sulbactam con o sin aminoglucósido

2.6 SEPSIS DE ORIGEN URINARIO

2.6.1 Concepto e importancia.

La sepsis es un proceso frecuente y grave. En EE.UU. se calcula que cada año se producen un total de 400.000 casos de sepsis, con una mortalidad del 35 al 45%. Las infecciones urinarias representan un porcentaje significativo de los cuadros sépticos de origen comunitario. En un estudio multicéntrico, Vallés et al ¹²⁶ realizado en unidades de

cuidados intensivos de España, encontraron que el 19,8% de sepsis adquiridas en la comunidad fueron de origen genitourinario.

La sepsis urinaria afecta a sujetos con litiasis urinaria, obstrucción de vías urinarias, enfermedad renal previa o inmunodeficiencias, tales como diabetes mellitus, cirrosis hepática, tratamiento con corticoides o lupus eritematoso sistémico. Las infecciones urinarias complicadas (es decir aquellas que se producen ante situaciones como presencia de catéteres, procedimientos invasores en las vías urinarias, anomalías anatómicas o funcionales, litiasis, obstrucción, inmunosupresión, enfermedad renal o diabetes) suelen estar producidas por microorganismos adquiridos en el hospital, y con frecuencia resistentes a los antibióticos. Los patógenos causales habituales son: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, y *Staphylococcus*. El espectro clínico de las infecciones urinarias complicadas abarca desde la cistitis leve a la sepsis grave¹²⁷.

2.6.2 Bases para la elección del tratamiento antibiótico

La selección de antibióticos empíricos para el tratamiento de la sepsis de origen urinario adquirida en la comunidad se realiza de forma empírica, si es posible con la ayuda de una tinción de gram de la orina, y se basa en el conocimiento de los patógenos que suelen producir estas infecciones y en las resistencias a los antibióticos que presentan en cada área.

Las Guías Clínicas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas²⁶ no contemplan la sepsis urinaria como una categoría específica en sus Guías Clínicas sobre infecciones urinarias, pero en sus recomendaciones sobre el uso de antimicrobianos en las pielonefritis aconsejan 3 pautas de antibióticos para los casos que requieren hospitalización

(entre los que se encuentran aquellos con sepsis): una quinolona por vía parenteral, un aminoglucósido con o sin ampicilina, y una cefalosporina de amplio espectro (evidencia B,III). Si se identifican cocos gram positivos se recomienda utilizar ampicilina-sulbactam con o sin un aminoglucósido (evidencia B,III).

En pacientes con sospecha de sepsis de origen urinario se aconseja la hospitalización y el tratamiento inicial con antibióticos por vía parenteral. Otras pautas comúnmente utilizadas en EE.UU. para tratar las sepsis urinarias son ¹²⁷:

- Imipenem
- Ceftriaxona.
- Ampicilina más un aminoglucósido.
- Quinolona: ciprofloxacino u ofloxacino
- Ticarcilina/clavulánico
- Aztreonam

Cuando se disponga de los resultados microbiológicos se puede elegir una pauta antibiótica de forma más selectiva, manteniendo el tratamiento durante 10 a 21 días según la gravedad del cuadro clínico. Una vez se ha producido la defervescencia se aconseja cambiar a antibióticos orales, tales como una quinolona o trimetoprim-sulfametoxazol, si resultan adecuados según el estudio de sensibilidad de los aislados.

En las infecciones graves de origen nosocomial por bacilos gram negativos el tratamiento antibiótico empírico deberá ser eficaz frente a todos los microorganismos posibles, incluyendo la posibilidad de bacterias resistentes a antibióticos. Los antibióticos recomendados son ¹²⁸:

- Ceftazidima
- Cefepima
- Ticarcilina-ácido clavulánico

- Aztreonam
- Imipenem o meropenem

Todos ellos con frecuencia se asocian a un aminoglucósido o a una fluoroquinolona por vía parenteral.

Dado que en España el patrón de sensibilidad a los antibióticos de las enterobacterias aisladas en las infecciones urinarias es sensiblemente diferente, las pautas recomendadas en EE.UU. no son íntegramente aplicables en nuestro medio. Las diferencias más importantes se refieren al cotrimoxazol y a las fluoroquinolonas. El cotrimoxazol no se incluye entre las pautas de tratamiento empírico inicial de las pielonefritis agudas (PNA) porque en nuestro medio cerca del 40% de cepas de *E. coli* y *Proteus* y el 30% de *Klebsiella* son resistentes. Así mismo, las proporciones de resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas en nuestro medio son de alrededor del 20% en aislados procedentes de pacientes con cistitis. No obstante, la resistencia a quinolonas de cepas procedentes de pacientes con PNA es sensiblemente inferior¹²⁹ (en torno al 10%).

Uno de los mayores inconvenientes encontrados al revisar la literatura sobre el uso de antimicrobianos en la sepsis urinaria es el de la falta de ensayos clínicos dirigidos de forma específica a este grupo de pacientes. Con frecuencia los pacientes con sepsis urinaria se encuentran englobados dentro de la categoría de pielonefritis aguda¹³⁰. En otras ocasiones los ensayos clínicos incluyen casos con sepsis de diversos orígenes, en los que junto a la infección urinaria se incluyen pacientes con infecciones intra-abdominales, respiratorias, etc.^{131,132}. Por otro lado, en otras ocasiones los ensayos clínicos incluyen diversas formas de infección urinaria, en las que no todos los casos cursan con sepsis^{64,68,69,134}, llegando en algunos casos a excluir a pacientes con sepsis grave⁶⁵.

2.7. ITU EN EL EMBARAZO

Las infecciones urinarias son frecuentes en las mujeres embarazadas. Alrededor de un 7% - 10% de las mujeres embarazadas presentaran una infección urinaria¹³⁴⁻¹³⁶ que puede ser asintomática (bacteriuria asintomática) o sintomática (cistitis y pielonefritis)¹³⁴⁻¹³⁹. Además, las infecciones urinarias, ya sean bacteriurias asintomáticas o sintomáticas, aumentan el riesgo de complicaciones materno-fetales en las embarazadas.¹³⁴⁻¹³⁹ Todas las infecciones urinarias de las embarazadas deben ser tratadas correctamente para esterilizar la orina, evitar las complicaciones materno-fetales y reducir el riesgo de recidivas y cronificación¹³⁴⁻¹³⁹. La elección del tratamiento antibiótico debe tener en cuenta la etiología microbiana, la localización de la infección, las características personales de la mujer y la especial vulnerabilidad del embrión o el feto a la acción de los antibióticos¹³⁴⁻¹⁴¹. En relación con el riesgo teratogénico de los medicamentos, la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos —la FDA (Food & Drug Administration)— establece una clasificación con cinco categorías de riesgo fetal, que se fundamenta en los resultados de los estudios teratogénicos realizados en animales y en humanos (Tabla 7)¹⁴². En la Tabla 8 se muestra el riesgo fetal de los diferentes antibióticos^{142,143}. En principio, los antibióticos más seguros y de elección son los betalactámicos (categoría B), como las penicilinas y las cefalosporinas, a menos que exista una alergia conocida¹³⁴⁻¹⁴¹. El uso de otros antibióticos, está condicionado por las limitaciones que impiden el uso de los betalactámicos (contraindicaciones, efectos indeseados, ineficacia o fracaso terapéutico), y la potencial toxicidad sobre la madre y, especialmente, sobre el feto. Así por ejemplo, las quinolonas (categoría C) han mostrado toxicidad osteoarticular en estudios animales, aunque los estudios en humanos no son concluyentes^{142, 143}. Las sulfamidas (categoría C) aumentan el riesgo de ictericia, anemia hemolítica y kernicterus en el recién nacido, sobre todo si se

utilizan en el último trimestre de la gestación^{142,143}. El trimetoprim (categoría C) es un antagonista del ácido fólico y se ha relacionado con la aparición de defectos congénitos en animales de experimentación y anemia megaloblástica en embarazadas^{142,143}. Las tetraciclinas (categoría D) están contraindicadas porque aumentan el riesgo de toxicidad ósea y dental en el feto y el riesgo de toxicidad hepática en la embarazada^{142,143}. Los aminoglucósidos (categoría C-D) también deben evitarse porque aumentan el riesgo de ototoxicidad fetal.^{142,143}

La metodología de la búsqueda de la evidencia del tratamiento de las infecciones urinarias en las mujeres embarazadas se ha realizado mediante: a) una búsqueda en PubMed utilizando las palabras clave “urinary tract infections “AND “pregnancy” que se ha limitado a la identificación de los ensayos clínicos aleatorizados (“randomized controlled trials”). Se han incluido sólo los que evaluaban el tratamiento con antibióticos con una finalidad terapéutica y se han excluido los que tenían una finalidad preventiva sin signos (bacteriuria), ni síntomas de infección urinaria (cistitis o pielonefritis); y b) una búsqueda en la base de datos *Cochrane Library Plus en español*, utilizando las mismas palabras clave “urinary tract infections”AND “pregnancy” y se han seleccionado las revisiones sistemáticas.

Tabla 7. Diferentes categorías que establece la Food and Drug Administration (FDA) del riesgo teratógeno de los medicamentos

Categorías	Definición del riesgo teratógeno
Categoría A	Estudios controlados en mujeres no han evidenciado riesgo fetal durante el primer trimestre del embarazo. Los medicamentos de este grupo se consideran seguros.
Categoría B	Estudios de reproducción en animales no han revelado riesgo fetal, pero se carece de estudios controlados en mujeres embarazadas; o bien estudios de reproducción en animales han mostrado un efecto adverso que no ha podido confirmarse en estudios controlados durante el primer trimestre del embarazo. Los fármacos de este grupo pueden utilizarse porque es improbable el riesgo fetal.
Categoría C	Estudios en animales han demostrado efectos adversos en el feto y no se dispone de estudios controlados en mujeres; o no se cuenta con estudios en mujeres ni animales. Los medicamentos de este grupo sólo deben administrarse cuando el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Categoría D	Existen pruebas de riesgo fetal humano, pero los beneficios de su uso en mujeres gestantes pueden ser aceptables a pesar del riesgo si no existen otras alternativas más seguras.
Categoría X	Estudios en animales y seres humanos han puesto de relieve alteraciones fetales graves, o hay pruebas de riesgo fetal grave basadas en la experiencia en personas, o ambas. El riesgo de su empleo en la mujer gestante sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. Los fármacos de este grupo están contraindicados en mujeres embarazadas.

Tabla 8. Categoría de los antibióticos según la clasificación de riesgo teratógico¹⁴².

Betalactámicos

Penicilinas: Penicilina G, benzatina o procaina (B) Amoxicilina (B), Amoxicilina-ácido clavulánico (B), Ampicilina (B), Ticarcilina (B), Piperacilina (B)

Cefalosporinas: Cefazolina (B), Cefalexina (B), Cefuroxima (B), Cefixima (B), Ceftriaxona (B), Ceftazidima (B), Cefepima (C)

Monobactams: Aztreonam (B)

Carbapenems: Imipenem (C), Meropenem (B)

Macrólidos

Eritromicina (C), Claritromicina (C), Roxitromicina (B), Azitromicina (B)

Quinolonas

Norfloxacin (C), Ciprofloxacino (C), Ofloxacino (C)

Sulfamidas

Cotrimoxazol (C)

Tetraciclinas

Doxiciclina (D), Tetraciclina (D), Clortetraciclina (D), Oxitetraciclina (D)

Aminoglucósidos

Espectinomicina (B), Gentamicina (C), Tobramicina (C), Neomicina (C), Estreptomina (D)

Otros antibióticos

Fosfomicina (B), Nitrofurantoina (B), Trimetropim (C), Vancomicina (C)

2.7.1 Bacteriuria asintomática

En general, la bacteriuria asintomática es más frecuente en las multíparas, en mujeres con antecedentes de infecciones urinarias previas, en mujeres con anomalías anatómicas o funcionales de las vías urinarias, en mujeres de edad avanzada y en embarazadas con un nivel socioeconómico bajo¹³⁶⁻¹⁴⁰. La prevalencia de la bacteriuria asintomática en las mujeres embarazadas es de un 2% a un 11%¹³⁶⁻¹⁴⁰. La bacteriuria asintomática aumenta el riesgo de complicaciones materno-fetales (pielonefritis, parto prematuro y recién nacidos de bajo peso)^{136,140,144} y el tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática reduce la incidencia de las complicaciones^{140,144}. Se ha evaluado la eficacia de varios grupos de antibióticos (aminopenicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, nitrofurantoina, y fosfomicina) y también de diferentes pautas de tratamiento para el tratamiento de la bacteriuria asintomática (Tablas 9 y 10). Es importante destacar que, a menudo, en los ensayos clínicos se han incluido a pacientes con bacteriuria y no se ha distinguido a las que presentaban síntomas clínicos de las que no los tenían (Tabla 10). Por otra parte, la duración del tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática es motivo de controversia. Se ha comparado la eficacia de una pauta de 7 a 10 días con pautas más cortas, de 3 días o de dosis únicas, y los resultados han sido variables (Tablas 9 y 10).

A pesar del tratamiento antibiótico, alrededor del 20-30% de las mujeres con bacteriuria asintomática presentaran una recurrencia; por tal motivo, se aconseja realizar un urocultivo de control una semana después de finalizar el tratamiento¹⁴⁵.

En una revisión sistemática del grupo Cochrane de Embarazo y Parto que evaluó la eficacia del tratamiento antibiótico, en comparación con placebo, de las bacteriurias asintomáticas en las mujeres embarazadas, se observó que el tratamiento antibiótico

eliminó la bacteriuria (OR 0,07; IC 95% 0,05-0,10), redujo la incidencia de pielonefritis (OR 0,24; IC 95% 0,19-0,32) y de partos prematuros o neonatos de bajo peso al nacer (OR 0,60; IC 95% 0,45-0,80)¹⁴⁶. La conclusión del revisor fue que el tratamiento antibiótico es efectivo para reducir el riesgo de pielonefritis en las mujeres embarazada con bacteriuria asintomática, mientras que la reducción aparente de la tasa de partos prematuros debía interpretarse con cautela.

Tabla 9. Diversos ensayos clínicos del tratamiento antibiótico de las bacteriurias asintomáticas en embarazadas.

1^{er} autor (año)	Nº pacientes	Diseño	Antibiótico (dosis/n/día)*	Duración	Curación (%)	Observa- ciones.
Whalley¹⁵³ (1977)	294	Randomizado simple ciego	SMX 1g/4 NF 100-200 mg/4	14 días ininterrum- pida	65% 88%	
Bailey¹⁵⁴ (1983)	44	Randomizado simple ciego	TMP/SMX 0,38/1.92 g	1 dosis 5 días	88% ^a -71 ^b 100% ^a - 90 ^b	
Gersnet¹⁵⁵ (1989)	91	Randomizado simple ciego	AMX 3g 750 mg/3	1 dosis 4 días	77% ^a - 74% ^c 62% ^a - 62% ^c	EI:4% EI:13%
Olsen¹⁵⁶ (1989)	41	Randomizado simple ciego	SMX 1.92 g	1 dosis 6 días	50% ^a 50% ^a	
Stray- Pedersen¹⁵⁷ (1989)	230 ^d	Randomizado simple ciego	AMX 750 mg 750 mg/2	1 dosis 10 días	96% 98%	

*Dosis, número de veces al día

SMX Sulfametoxazol, NF Nitrofurantoinas, TMP Trimetoprim, AMX Amoxicilina,

^a 7 días; ^b Recurrencias durante el embarazo; ^c 28 días; ^d Criterio de inclusión: bacterias sensibles amoxicilina; EI Efectos indeseados.

Tabla 10. Diferentes ensayos clínicos del tratamiento antibiótico de las bacteriurias en embarazadas.

1 ^{er} autor (año)	Nº pacientes	Diseño	Antibiótico (Dosis,n,día)*	Duración	Curación	Observaciones.
Brumfitt¹⁵⁸ (1979)	50	Randomizado simple ciego	CF 500mg/4 PIV 400mg/4	7 días 7 días	67% ^b 62% ^b	
Brumfitt¹⁵⁹ (1982)	54	Randomizado simple ciego	AMX 250mg/3 AMX 3 g/2	7 días 1 día	90% ^a - 86% ^b 90% ^a - 78% ^b	
Brumfitt¹⁵⁹ (1982)	39	Randomizado simple ciego	AMX 250mg/3 AMX 3 g/2	7 días 1 día	40% 50%	
Pedler¹⁶⁰ (1985)	80	Randomizado doble ciego	AMX-CL 250/125 mg/3 CFX 250 mg/3	7 días 7 días	77% ^a - 76% ^b 74% ^a - 60% ^b	No diferencias. EI
Masterton¹⁶¹ (1985)	90	Randomizado doble ciego	AMX 3g AMP 500 mg/4	1 dosis 7 días	88% ^b 84% ^b	
De Cecco¹⁶² (1987)	-	Randomizado simple ciego	FOS 3g AC. PIP 200 mg/2	1 dosis 7 días	-	No diferencias.
Zinner²¹³ (1990)	291	Randomizado simple ciego	FOS 3g AC. PIP 400 mg/2	1 dosis 7 días	96% 94%	EI: 9% EI: 15%
Adelson²¹⁴ (1992)	220	Randomizado simple ciego	AMP-P 3,5g-1g AMP 500 mg/4	1 dosis 10 días	57,1% 67,3%	

* Dosis, número de veces al día

CF Cefradina; PIV Pivmecilinam; AMX Amoxicilina; AMX-CL Amoxicilina-ácido clavulánico; CFX Cefalexina; AMP Ampicilina; FOS Fosfomicina trometamol; AC. PIP Acido pipemídico; AMP-P Ampicilina-probenicid ^a 14 días; ^b42 días EI: Efectos indeseados.

2.7.2. Cistitis aguda en la embarazada

Alrededor del 1,5% de las embarazadas presentará una cistitis bacteriana aguda.¹⁴⁶ En general, la cistitis no suele estar precedida por un episodio de bacteriuria asintomática y la mayoría de casos de cistitis se presentan “de novo”^{137,147}. El tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente, tras la recogida de una muestra de orina, para evitar la extensión de la infección hacia el parénquima renal.^{136,147} La mayoría de las cistitis en las embarazadas también suelen estar causadas por *Escherichia coli* (80-95%), y con menor frecuencia se aíslan otros microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp* y *Enterobacter spp*.^{135-139,147} En la embarazada los microorganismos gram positivos, como *Enterococcus faecalis* y los estreptococos del grupo B, raramente causan infecciones urinarias^{135-139,147}. Aunque hay diversos estudios sobre el tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias en mujeres embarazadas, en realidad existen escasas pruebas sobre el tratamiento de las cistitis en las mujeres embarazadas (Tabla 11), porque, tal como ya se ha mencionado, la mayoría de ensayos clínicos han incluido a pacientes con bacteriuria sintomática y asintomática simultáneamente (Tabla 10). Alrededor de un 18% de las mujeres embarazadas presentarán una recurrencia de la infección¹⁴⁷, y por esta razón, se ha aconsejado, según la opinión de algunos expertos, realizar un urocultivo una semana después de finalizar el tratamiento y mensualmente hasta el parto¹³⁷.

Tabla 11. Ensayos clínicos del tratamiento antibiótico de las cistitis en embarazadas.

1 ^{er} autor (año)	Nº pacientes	Diseño	Antibiótico ^a (Dosis,n,día)	Duración	Curación	Observaciones.
Calderón¹⁶⁵ (1989)	103	Randomizado simple ciego	NF 100 mg/3	5 días	87%	
			AMP 500 mg/3	5 días	98%	
Krcmery¹⁶⁶ (2001)		Randomizado simple ciego	FOS 3g	1 dosis	95,2% ^b	No diferencias EI
			CEF 400 mg/1	3 días	90% ^b	

^a Dosis, número de veces al día

NF Nitrofurantoina; AMP Ampicilina; FOS Fosfomicina trometamol; CEF Ceftibuteno

^b 42 días. EI Efectos indeseados

2.7.3. Pielonefritis aguda en la embarazada

La pielonefritis es una complicación grave que en algunos casos puede evolucionar a bacteriemia, shock séptico, insuficiencia renal, alteraciones cardiorrespiratorias, y es una de las indicaciones más frecuentes de hospitalización antes del parto^{148,149}. Afortunadamente la incidencia de pielonefritis ha disminuido en los últimos 20 años (del 4% al 0,8%), probablemente como consecuencia de la detección sistemática de la bacteriuria asintomática porque alrededor de un 30% de las pielonefritis están precedidas por un episodio de bacteriuria asintomática^{137, 148, 149}.

La etiología de la pielonefritis aguda en la embarazada es la misma que en la cistitis^{134-139,148,149}. Se han publicado varios ensayos clínicos que han evaluado el tratamiento antibiótico, por vía oral o parenteral, de la pielonefritis en la embarazada, generalmente comparando diferentes cefalosporinas, aunque hay pocos estudios comparativos entre diferentes grupos de antibióticos para determinar la terapia más idónea

(Tabla 12). El tratamiento antibiótico por vía intravenosa se ha mantenido hasta la desaparición de la fiebre, generalmente a las 48-72 horas si la evolución es adecuada, y luego se ha cambiado a un antibiótico por vía oral, según el resultado del antibiograma y su potencial toxicidad, durante un período de 14-21 días¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Alrededor de un 38% de las embarazadas con pielonefritis presentarán una recurrencia de la infección urinaria durante el embarazo; por este motivo, según algunos expertos, se aconseja realizar un urocultivo, de una a dos semanas después de finalizar el tratamiento antibiótico y posteriormente cada mes hasta el parto¹³⁷. Por otra parte, también hay ensayos clínicos que han comparado el tratamiento antibiótico ambulatorio con el hospitalario en las mujeres embarazadas con pielonefritis aguda (Tabla 13).

Los resultados sugieren que es posible el tratamiento antibiótico ambulatorio, pero en pacientes seleccionadas sin factores de riesgo, tras un breve período inicial de observación en el hospital (de 4 a 24 horas) y siempre que exista una infraestructura suficiente para controlar a las pacientes en régimen domiciliario^{137, 150, 151}.

En una revisión sistemática reciente del grupo Cochrane de Embarazo y Parto se ha evaluado el tratamiento antibiótico más efectivo de las infecciones urinarias sintomáticas (de vías bajas y altas) en 905 mujeres embarazadas, a partir de los resultados de 8 ensayos clínicos.¹⁵² En la mayoría de comparaciones no hubo diferencias significativas entre los tratamientos antibióticos estudiados con relación a las tasas de curación, la infección recurrente, la incidencia de parto prematuro y la rotura prematura de membranas, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la necesidad del cambio de antibiótico y la incidencia de fiebre prolongada. Sólo en un ensayo clínico se observó mejores tasas de curación y menos recurrencias con cefuroxima que con cefradina pero, según los autores, el número de pacientes incluidos fue insuficiente para asegurar que estas diferencias eran reales (Tabla 12).

Las conclusiones de los revisores fueron que no hay datos suficientes para recomendar ningún régimen de tratamiento antibiótico en las infecciones urinarias sintomáticas durante el embarazo. Todos los antibióticos estudiados demostraron ser muy efectivos para disminuir la incidencia de los resultados medidos y las complicaciones fueron raras. Todos los ensayos incluidos tuvieron tamaños muestrales muy pequeños que impidieron detectar diferencias importantes entre los tratamientos. Finalmente, los autores sugerían la necesidad de futuros estudios que evaluaran los antibióticos más idóneos en relación con el momento de administración, la dosificación, la comodidad, los resultados clínicos maternos y fetales, así como los costes.

Tabla 12. Algunos ensayos clínicos publicados sobre el tratamiento antibiótico de las pielonefritis en mujeres embarazadas.

1 ^{er} autor (año)	Nº pacientes	Diseño	Antibiótico (Dosis,n,día) ^a	Duración	Curación clínica	Observaciones.
Angel ¹⁶⁷ (1990)	90	Randomizado simple ciego	CLX o 500 mg/4 vs CFZ iv 1 g/4	-	91,4% 92,9%	
Sánchez-Ramos ¹⁶⁸ (1995)	178	Randomizado doble ciego	CFZ iv 2 g/3 vs CFX iv 1 g/1	Período febril y después antibióticos orales	No diferencias	No diferencias DH
Wing ¹⁶⁹ (1998)	179	Randomizado simple ciego	AMP 2g/6 + GEN 1.75 mg/kg iv vs CEF 1 g/3 iv vs CFX 1 g/1 im	Período febril y después 10 días con CLX oral	95% 93% 95%	DH: 3,3 DF: 10 DDL: 2,5 DH: 3,4 DF: 12 DDL:12 DH:3,1 DF: 12 DDL:12
Ovalle ¹⁶⁰ (2000)	101	Randomizado simple ciego	CFR 750 mg/3 iv vs CFD 1 g/4 iv	Período febril y después 14 días con antibióticos orales	78,8% 59,2%	

^a Dosis, número de veces al día

CLX Cefalexina; CFZ Cefalotina; CFX Ceftriaxona; CFR Cefuroxima; CFD Cefradina; CEF Cefazolina; AMP Ampicilina; GEN Gentamicina

Iv intravenoso; im intramuscular; o oral

DH Duración del período de hospitalización (días); DF Duración del período febril (horas); DDL Duración del dolor lumbar (días)

Tabla 13. Ensayos clínicos comparativos del tratamiento antibiótico ambulatorio y hospitalario de las pielonefritis en mujeres embarazadas.

1^{er} autor (año)	Nº pacientes	Diseño	Antibiótico (Dosis,n,día)^a	Duración	Curación clínica
Millar¹⁷¹ (1995)	120	Randomizado simple ciego	Ambulatorio CFX 2 g im (2 dosis) + CLX 500 mg/4 oral	10 días	95%
			vs Hospitalario CFZ iv 1 g/3 (2 días) + CLX 500 mg/4 oral	10 días	95%
Wing¹⁷² (1999)	92	Randomizado simple ciego	Ambulatorio CFX 1 g im (2 dosis) + CLX 500 mg/4 oral	10 días	87%
			vs Hospitalario CFX 2 g im (2 días) + CLX 500 mg/4 oral	10 días	98%

^a Dosis, número de veces al día
CFX Ceftriaxona ; CLX Cefalexina;
iv intravenoso; im intramuscular

3. ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO Y SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE LOS UROPATÓGENOS

La etiología de las infecciones del tracto urinario (ITU) se ha considerado durante décadas bien establecida y por tanto de escaso interés. Analizando las series de ITU más recientemente publicadas *Escherichia coli* sigue siendo el uropatógeno predominantemente aislado, seguido en un orden variable por *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*.

Mientras que en otras enfermedades han ido identificándose con frecuencia nuevos patógenos, en los síndromes clínicos urinarios de etiología desconocida apenas se ha progresado en la identificación de nuevos agentes implicados²². Por otra parte, han cambiado muchas de las características de los patógenos tradicionalmente asociados con ITU, especialmente su patrón de resistencias a antimicrobianos¹⁷³. Como consecuencia, el tratamiento empírico debe adaptarse a esta situación, tratando de evitar la aparición de resistencias y prevenir su extensión.

Para la documentación de la epidemiología de las ITU realizamos una búsqueda en PubMed e Índice Médico Español con los descriptores: ITU, microbiología, epidemiología y etiología, limitándonos a artículos publicados a partir de 1995. La búsqueda se completó con la revisión de las citas bibliográficas de los trabajos previamente identificados. Se descartaron los trabajos que no tuvieran información suficiente para documentar el perfil etiológico o patrón de sensibilidad a uropatógenos.

En la Tabla 14 se recogen las características principales de la población objeto de estudio; esto es lugar del trabajo, tamaño muestral, año, principales patógenos y

procedencia de las muestras o pacientes^{6,173-199}. Se han añadido también datos recogidos recientemente en algunos de los hospitales participantes en este estudio y que no están publicados.

La Tabla 15 relaciona patrones de sensibilidad para los microorganismos más frecuentes^{173,174,176-189,191,197,200-209}. Está organizada por años y los antibióticos están escogidos de acuerdo con su relevancia en el manejo terapéutico en función del microorganismo referido. De algunos trabajos revisados que aportaban los datos por años sin agrupar escogimos el último año^{180,207} y/o la serie más amplia¹⁸². Hemos incluido información sobre la procedencia y características de las muestras o pacientes de cada serie.

La etiología de las ITU se ve modificada por factores subyacentes que las complican, como la edad, la existencia de factores predisponentes como la diabetes, las lesiones de médula espinal o la cateterización urinaria. Por ello, microorganismos raramente implicados en ITU de población sana pueden causar enfermedad en pacientes con trastornos anatómicos, metabólicos o inmunológicos. La exposición a antibióticos y el antecedente de hospitalización también van a condicionar diferencias en el perfil etiológico¹⁷⁴. La elección de tratamiento empírico en estos paciente será por tanto más dificultosa.

3.1 SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

En la última década hemos asistido a un importante aumento de las resistencias de *E. coli* a ampicilina, cefalosporinas de primera generación y cotrimoxazol^{173, 207}. En general, alrededor de la mitad de las cepas de *E.coli* son resistentes a ampicilina lo que invalida a este antibiótico para su uso empírico. Con respecto a cotrimoxazol, en nuestro medio la sensibilidad se encuentra en un rango del 60-80%¹⁸⁶ (Tabla 15), con algunas

diferencias entre regiones. Los antecedentes de exposición reciente a cotrimoxazol u otro antibiótico, de hospitalización previa o de un viaje anterior conllevan un mayor riesgo de resistencia²¹⁰. Esta mayor resistencia, no solo se observa *in vitro*, sino que repercute en un mayor riesgo de fracaso clínico y bacteriológico en las ITU tratadas con cotrimoxazol²¹¹. Considerando las diferencias existentes, su utilización empírica parece condicionada a las circunstancias de cada área geográfica²¹².

La resistencia a fluoroquinolonas ha experimentado en la última década un incremento importante en algunos países de Europa,¹⁸⁰ Asia¹⁹⁶ y Sudamérica^{182,194}, manteniendo todavía una alta sensibilidad en Estados Unidos de América^{173,207} y otras áreas¹⁸⁴, aunque con una tendencia lentamente decreciente. En nuestro país la resistencia de *E.coli* a ciprofloxacino alcanza porcentajes cercanos al 23%^{186,191}; este fenómeno parece relacionado con una mayor edad y exposición a tratamientos previos, presentando una importante variación entre regiones, en un rango de diferencias de hasta el 20% (68-90%) (Tabla 15). Este fenómeno podría estar relacionado con el elevado consumo de fluorquinolonas en nuestro país, solo superado en la Unión Europea por Portugal²¹³. Una mayor edad y exposición a tratamientos previos, condicionan un incremento del nivel de resistencias¹⁹⁰. Por otra parte, un importante porcentaje de cepas de *E.coli* resistentes a ampicilina y cotrimoxazol lo son también a ciprofloxacino²⁰⁷. Entre los antibióticos que mantienen una alta actividad en nuestro país frente a *E. coli* se encuentran amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, las cefalosporinas de segunda y tercera generación y los aminoglucósidos (con algunas excepciones^{186,203,206}). Analizando los resultados de distintas series, podemos observar que la sensibilidad a cefalosporinas de primera generación presenta una gran variabilidad geográfica.

Sorprende que en la cercana Francia un reciente estudio multicéntrico muestre una alta sensibilidad de *E.coli* a ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas, y una baja

sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas orales¹⁷⁴. En otros países también se han encontrado altos porcentajes de resistencia a amoxicilina-clavulánico^{174, 181,182,196}, llamando la atención la baja sensibilidad de las cepas aisladas en muestras extrahospitalarias de Granada¹⁸⁶, del área 11 de Madrid²⁰³ y de un estudio multicéntrico²⁰⁶, muy por debajo de lo observado en el resto de las series revisadas (Tabla 15). Estas discordancias pueden mostrar variaciones reales en los distintos hábitos de prescripción de antibióticos, aunque podrían deberse en parte a los diferentes criterios en la selección de muestras y de interpretación de las resistencias. En todo caso, estos hallazgos justifican la importancia de conocer el perfil de sensibilidad local a la hora de prescribir el tratamiento empírico.

Proteus mirabilis tiene porcentajes de sensibilidad similares a los de *E. coli* para la mayoría de los antibióticos excepto para fosfomicina, que son algo menores (Tabla 15).

Klebsiella pneumoniae presenta resistencia natural a ampicilina, manteniendo una alta sensibilidad a otros antibióticos habituales activos frente a ella. La aparición de cepas de *Klebsiella* productoras de betalactamasas de espectro ampliado, puede explicar que algunas series, fundamentalmente con casuística hospitalaria, muestren un descenso importante de la sensibilidad a cefalosporinas.

Otro problema de resistencia de creciente importancia es el aumento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenems¹⁸², no obstante en nuestro medio las cepas aisladas en ITU siguen teniendo una aceptable sensibilidad a imipenem y meropenem. También son aceptables los porcentajes de sensibilidad a piperacilina-tazobactam, ceftazidima y amikacina, mientras que para ciprofloxacino y gentamicina son bajos (Tabla 15).

De los otros microorganismos implicados, solo merece la pena destacar que *Enterococcus faecalis* mantiene alta sensibilidad a ampicilina y glicopéptidos, pero baja a ciprofloxacino (Tabla 15).

3.2. ITU EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.

Existen importantes diferencias en el perfil etiológico y patrón de sensibilidad de los uropatógenos aislados en pacientes hospitalizados o con antecedente de hospitalización^{174,184}. Estas diferencias podrían deberse a que estos pacientes tienen una mayor exposición a antibióticos y más factores de riesgo de formas complicadas y no tanto al medio donde adquieren la infección. Un agente causal habitual en la ITU nosocomiales es *Pseudomonas aeruginosa*¹⁸², siendo también más frecuentes en el medio hospitalario *Enterococcus spp* y *Klebsiella spp*^{184, 197}. Asimismo, el patrón de sensibilidad se ve afectado, presentando una disminución de sensibilidad a antibióticos en general^{174, 184, 197}.

3.3. ITU EN PACIENTES ANCIANOS.

La etiología de la ITU en ancianos presenta características diferenciadas con respecto a las de pacientes más jóvenes. En los ancianos concurren diversas circunstancias que incrementan el riesgo y modifican el curso de las ITU: alta prevalencia de incontinencia urinaria, anomalías funcionales o anatómicas del tracto urinario, mayor exposición a cateterismos urinarios y otras causas de comorbilidad.

Entre la población anciana el predominio de *E.coli* es menor^{173,175}, hay una mayor participación de microorganismos gram-positivos¹⁷³, *Pseudomonas* y *Proteus* y son frecuentes las infecciones polimicrobianas^{22,214}. Asimismo, la exposición a diversos antimicrobianos provoca en ellos una mayor selección de cepas resistentes^{173,215}. Por todas estas circunstancias algunos autores recomiendan realizar cultivos de orina para guiar la confirmación y elección de antibióticos²¹⁴.

3.4. ITU EN PACIENTES CON DIABETES.

Los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo de padecer ITU y además una mayor probabilidad de presentar formas complicadas o por microorganismos poco habituales²¹⁶. Entre los diabéticos es también *E.coli* el principal agente causal de ITU, aunque su predominio es significativamente menor^{217,218}. Estos pacientes tienen una mayor proporción de infecciones por *Klebsiella*, especialmente en formas graves de pielonefritis enfisematosa. Otros microorganismos poco habituales que pueden ocasionar ITU son *Acinetobacter spp* y *Candida spp*²¹⁶.

Diversos estudios realizados en pacientes diabéticos con ITU atendidos en departamentos de urgencias muestran que estas infecciones tienen un mayor riesgo de estar causadas por microorganismos resistentes a antibióticos^{216,220}.

3.5. ITU EN PACIENTES CON LESIONES MEDULARES O CON SONDAJE URINARIO.

Los pacientes con lesiones medulares o portadores de catéteres urinarios o con anomalías estructurales del tracto urinario presentan un alto riesgo de tener ITU por *E.coli*, *Pseudomonas* y *Proteus mirabilis*. Otros microorganismos implicados son *Candida spp*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *S. aureus*. El diagnóstico presenta dificultades, por la escasa o atípica expresividad clínica que algunos de estos pacientes muestran y el alto porcentaje de bacteriurias encontradas en las muestras de pacientes sondados durante largo tiempo²²⁰.

3.6. PROSTATITIS.

El agente etiológico predominante en las prostatitis bacterianas agudas y crónicas es *E. coli*¹⁹⁸, seguido de *Proteus spp.* y *Providencia spp.* y menos comúnmente *Klebsiella*,

Pseudomonas, *Serratia* y *Enterobacter*^{221,222}. Las cepas de *E. coli* que producen prostatitis se caracterizan por expresar diversos factores de virulencia²²³. Otros microorganismos cuyo papel patógeno es menos importante o incluso controvertido son enterococos, estafilococos, *Gardnerella vaginalis* y *Haemophilus influenzae*²²¹.

En un importante porcentaje de prostatitis crónicas inflamatorias no se aíslan bacterias comunes en los estudios microbiológicos habituales. La etiología de estos cuadros no está bien aclarada. Infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* y diversos agentes víricos podrían ocasionar estas prostatitis²²⁴, aunque esta hipótesis no es apoyada por algunos estudios²²¹

Tabla 14.- Proporción de microorganismos aislados en diversos estudios

Autor	Periodo de tiempo	Población	Muestra	Microorganismos aislados más frecuentes (orden de frecuencia y porcentajes)					Procedencia y características de la muestra
				I	II	III	IV	V	
Mozota ¹⁷⁶	1990	Logroño	123	<i>E. coli</i> 74	<i>P. mirabilis</i> 11	<i>E. faecalis</i> 9	<i>S. agalactiae</i> 2	<i>S. epidermidis</i> 2	Pacientes extrahospitalarios (76% mujeres)
Queipo-Zaragoza ¹⁹¹	1990-1998	Valencia	53090	<i>E. coli</i> 50	<i>E. faecalis</i> 14	<i>P. mirabilis</i> 10	<i>Candida spp.</i> 10	<i>Enterobacter spp.</i> 7	Pacientes hospitalizados.
				<i>E. coli</i> 63	<i>E. faecalis</i> 15	<i>K. pneumoniae</i> 6	<i>P. aeruginosa</i> 5	<i>P. mirabilis</i> 4	Pacientes extrahospitalarios
Vinyes-Miralpeix ¹⁷⁷	1991	Girona	700	<i>E. coli</i> 76	<i>P. vulgaris</i> 5,4	<i>P. aeruginosa</i> 3,8	<i>P. mirabilis</i> 3,7	<i>M. morgani</i> 1,5	Muestras extrahospitalarias (incluye 11% pediátricas)
Rodríguez Moreno ⁶	1992	Islas Baleares	150	<i>E. coli</i> 62	<i>Pseudomonas spp.</i> 11,2	<i>Klebsiella spp.</i> 5,2	<i>Enterococcus spp.</i> 5,2	<i>S. agalactiae</i> 3,5	Pacientes extrahospitalarios(incluye 15,6% niños)
Garriga ¹⁷⁸	1994	Barcelona	2293	<i>E. coli</i> 76	<i>P. mirabilis</i> 6,6	<i>K. pneumoniae</i> 2,8	<i>Enterococcus spp.</i> 1,4	<i>Staphylococcus spp.</i> 1,3	Muestras extrahospitalarias
Villar Gil ¹⁷⁹	1994	Ciudad Real	409	<i>E. coli</i> 60	<i>Enterococcus spp.</i> 9	<i>P. mirabilis</i> 6	<i>K.pneumoniae</i> 5	<i>S. epidermidis</i> 3	Muestras extrahospitalarias
Wagenlehner ¹⁸⁰	1994-2000	Straubing (Alemania)	564	<i>E. coli</i> 33,5	<i>Enterococcus spp.</i> 22,7	<i>P. aeruginosa</i> 11,9	<i>Klebsiella spp.</i> 9,2	<i>S. coagulasa neg.</i> 8,9	Pacientes urológicos hospitalizados (nosocomial)
Goldstein ¹⁷⁴	1996-1997	Francia	748	<i>E. coli</i> 78,6	<i>P. mirabilis</i> 5,2	<i>Enterococcus spp.</i> 3,3	<i>Klebsiella spp.</i> 3,3	<i>S. agalactiae</i> 3	Pacientes extrahospitalarios sin factores de riesgo
			119	<i>E. coli</i> 49	<i>Enterococcus spp.</i> 16,8	<i>P. mirabilis</i> 7,5	<i>Pseudomonas spp.</i> 7,5	<i>Klebsiella spp.</i> 3,4	Pacientes extrahospitalarios. Antecedente ingreso
			311	<i>E. coli</i> 64,3	<i>Enterococcus spp.</i> 10	<i>P. mirabilis</i> 8,7	<i>Klebsiella spp.</i> 3,5	<i>Pseudomonas spp.</i> 2,8	Pacientes extrahospitalarios. Antecedente antibioterapia
Friedman ¹⁷⁵	1996-1999	Jerusalem (Israel)	1401	<i>E. coli</i> 50,2	<i>Klebsiella spp.</i> 16,8	<i>Proteus spp.</i> 13,9	<i>Pseudomonas spp.</i> 7,1	<i>Morganella spp.</i> 3,3	Ancianos internos en Institución de Cuidados de larga estancia
Jones (SENTRY) ¹⁸¹	1997	USA, Canadá	1617	<i>E. coli</i> 48,6	<i>Enterococcus spp.</i> 13,7	<i>Klebsiella spp.</i> 12	<i>P. aeruginosa</i> 6,2	<i>Enterobacter spp.</i> 3,8	Muestras de Laboratorios de hospitales
Andreu ¹⁸⁹	1997	Barcelona	102	<i>E. coli</i> 92	<i>Proteus, Morganella</i> 7	<i>S.saprophyticus</i> 3			Cistitis no complicadas
			100	<i>E. coli</i> 95	<i>Proteus, Morganella</i> 3	<i>Citrobacter, Enterobacter</i> 2			Pielonefritis no complicadas
			100	<i>E. coli</i> 51	Levaduras 18	Polimicrobianos 16	<i>Klebsiella spp</i> 15	<i>Pseudomonas spp</i> 12	ITU complicada (sin sonda permanente)
			114	<i>E. coli</i> 28	Polimicrobianos 25	<i>Proteus, Morganella</i> 19	<i>Pseudomonas spp</i> 16	Enterococo 14	ITU en portadores de sonda permanente

(... Continuación) Tabla 14.- Proporción de microorganismos aislados en diversos estudios

Autor	Periodo tiempo	Población	Muestra	Microorganismos aislados más frecuentes (orden de frecuencia y porcentajes)					Procedencia y características de la muestra
				I	II	III	IV	V	
Gales (SENTRY) ¹⁸²	1997-2000	Sudamérica	1961	<i>E. coli</i> 57,2	<i>Klebsiella spp.</i> 11,6	<i>P. aeruginosa</i> 7,5	<i>P. mirabilis</i> 5,2	<i>Enterococcus spp.</i> 4,0	Muestras de Laboratorios de hospitales
Ferrer ¹⁸³	1998	España	993	<i>E. coli</i> 82,6	<i>P. mirabilis</i> 5,1	<i>K. pneumoniae</i> 4,4	<i>P. vulgaris</i> 3,5	<i>K. oxytoca</i> 3,2	Pacientes extrahospitalarias sin factores de riesgo
Gupta ¹⁷³	1998	USA	46768	<i>E. coli</i> 72	<i>Klebsiella spp</i> 6	<i>Enterococcus spp.</i> 5	<i>Proteus spp.</i> 4	<i>S. coagulasa neg.</i> 3	Muestras extrahospitalarias de mujeres 15-50 años
			56455	<i>E. coli</i> 53	<i>Klebsiella spp</i> 12	<i>Enterococcus spp.</i> 12	<i>Proteus spp.</i> 6	<i>P. aeruginosa</i> 4	Muestras extrahospitalarias de mujeres >50 años
Hryniewicz ¹⁸⁴	1998-1999	Polonia	460	<i>E. coli</i> 83,7	<i>P. mirabilis</i> 8,7	<i>K.pneumonia</i> 1,9	<i>E. faecalis</i> 1,3	<i>M. morgani</i> 1,1	Pacientes extrahospitalarios
			141	<i>E. coli</i> 38,3	<i>P. aeruginosa</i> 10,7	<i>E. faecalis</i> 7,1	<i>C.freundii</i> 6,4	<i>P. mirabilis</i> 5,7	Pacientes hospitalizados
Alonso ¹⁸⁷	1999	España	220	<i>E. coli</i> 59,4	<i>E. faecalis</i> 15	<i>Proteus spp.</i> 7,3	<i>Klebsiella spp.</i> 5,5	<i>P. aeruginosa</i> 5,5	Encuesta transversal muestras (57% hospitalarias) de 1 día en diferentes laboratorios
Daza ¹⁸⁶	2000	Granada	2798	<i>E. coli</i> 56,5	<i>S. coagulasa neg.</i> 10,1	<i>P. mirabilis</i> 8,6	<i>E. faecalis</i> 6,6	<i>K.pneumoniae</i> 5,7	Pacientes extrahospitalarios
Mur ¹⁸⁷	2000	Terrasa	88	<i>E. coli</i> 72,9	<i>P. mirabilis</i> 8,1	<i>Enterococcus spp.</i> 5,4	<i>Klebsiella spp.</i> 5,4		Mujeres con cistitis extrahospitalarias
León ¹⁸⁸	2001	Talavera de la Reina	373	<i>E. coli</i> 78,3	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>S. aureus</i>	Muestras extrahospitalarias
Andreu (datos H.Vall d'Hebrón)	2001	Barcelona	5587	<i>E. coli</i> 47,4	<i>Enterococcus spp.</i> 10,6	<i>P. aeruginosa</i> 7,8	<i>K.pneumoniae</i> 5,7	<i>P. mirabilis</i> 5,6	Muestras hospitalarias (52% ingresados, 24% consultas, 22% urgencias)
Datos H.Virgen de la Concha	2002	Zamora	866	<i>E. coli</i> 56,8	<i>E. faecalis</i> 10,1	<i>P. mirabilis</i> 4,9	<i>P. aeruginosa</i> 4,6	<i>S. agalactiae</i> 4	Muestras de hospital (consultas e ingresados)
			1472	<i>E. coli</i> 62,2	<i>S. agalactiae</i> 7,8	<i>E. faecalis</i> 6,5	<i>P. mirabilis</i> 5,9	<i>K. pneumoniae</i> 2,7	Muestras de atención primaria
Andreu MON-EP-02 ¹⁸⁹	2002	España	2724	<i>E. coli</i> 73,0	<i>P. mirabilis</i> 7,2	<i>K. pneumoniae</i> 5,4	<i>E. faecalis</i> 2,9	<i>Enterococcus spp.</i> 1,8	Muestras extrahospitalarias de 15 hospitales
Datos H.Cabuñes	2003	Gijón	3897	<i>E. coli</i> 59	<i>E. faecalis</i> 9,6	<i>P. mirabilis</i> 7,1	<i>K.pneumoniae</i> 3,9		Muestras hospitalarias y extrahospitalarias
			140	<i>E. coli</i> 75,7	<i>P. mirabilis</i> 6,4	<i>E. faecalis</i> 3,5	<i>P. aeruginosa</i> 3,5	<i>S. agalactiae</i> 3,5	Adultos atendidos en urgencias

Tabla 15.- Sensibilidad a los principales antibióticos de los uropatógenos más frecuentes en distintas series.

Microorganismo	Porcentaje de sensibilidad a antibióticos									Año	Autor	Muestra	
	AMP	AMC	C1G	C2G	C3G	CIP	GM	TMP-SMX	FF				
<i>E.coli</i>	50,0		86,0			97,0	94,0	77,0	100,0	1990	Mozota ¹⁷⁶	a	
	65,0		91,0	96,0		95,0	96,0	65,0		1991	Vinyes-Miralpeix ¹⁷⁷	b	
	58,0		68,9			91,5	94,2	51,0		1992	Rodríguez Moreno ⁶	a	
	55,1	89,7	72,7	91,8	97,9	93,8			94,4	1993	Cantón ²⁰⁰	b	
	50,3	93,8		99,6		88,2	96,7	82,0	100,0	1994	Garriga ¹⁷⁸	a	
		98,0		99,7		67,0	88,0	67,0	98,0	1994	Villar Gil ¹⁷⁹	a	
	65,4	68,7	70,0	80,1	99,8	98,9	99,4	83,8	99,1	1996-1997	Goldstein ¹⁷⁴	a,1	Francia
	42,4	50,6	58,0	71,8	99,5	96,5	95,6	65,3	99,1	1996-1997	Goldstein ¹⁷⁴	a,2	Francia
	57,2	73,9	87,7	95,2	99,4	97,8	97,7	74,8		1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	USA
	67,0	78,6	92,9	96,2	98,9	98,9	97,3	80,8		1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	Canadá
	41,6	74,2	82,4	90,1	96,4	81,5	98,6	52,3		1997-1999	Gales(SENTRY) ¹⁸¹	c	Sudamérica
				97,5	99,1					1998	Ferrer ¹⁸³	a	
	55,5	96,4		81,5	100,0	96,1	98,2	80,9	96,7	1998	Hryniewicz ¹⁸⁴	c	Polonia
	45,5	80,0		63,6	89,1	90,9	83,6	69,1	96,4	1998	Hryniewicz ¹⁸⁴	c,3	Polonia
	50,0	90,7			94,4	88,9	90,7	72,2		1998	Hryniewicz ¹⁸⁴	c,4	Polonia
						77,0				1998	Queipo-Zaragoza ¹⁹¹	b	
	64,0					98,5		83,0		1998	Gupta ¹⁷³	a	USA
	37,8				92,3	65,4	80,8	51,3		1999	Alonso ¹⁸⁵	b	
	35,0	63,0		87,0	96,0	78,0	90,0	67,0	99,0	1999	Daza ¹⁸⁶	a	
	61,4			95,0	99,4	89,7	96,3	74,9		2000	Wagenlehner ¹⁸⁰	c	Alemania
	45,3	78,8	86,6	94,4	96,9	81,9	90,6	54,1		2000	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	48,2					88,9		81,5		2000	Mur ¹⁸⁷	a	
	62,1					97,4		83,8		2001	Karlowsky ²⁰¹	a	
	32,0	96,0	78,0	96,0		82,0	91,0	64,0	100,0	2001	Andreu (Vall d'Hebron)	b	
	41,0	93,0	55,0		99,0	76,0		64,0	98,0	2001	León ¹⁸⁸	a	
	42,0	93,4	92,6	95,9	98,8	78,1	91,7	74,5	99,3	2002	H. V.Concha (Zamora)	b	
	41,3	90,8		90,7	95,8	77,2		66,1	97,9	2002	Andreu (MON-EP-02) ¹⁸⁹	a	
	44,0	98,0	92,0	96,0	99,0	77,0	90,0	74,0	98,0	2003	H.Cabueñes (Gijón)	a	

Notas: Cifras en cursiva referidas a aislamientos de pacientes hospitalizados. Fondo sombreado para series no españolas.

Antibióticos: AMP:

Ampicilina AMC: Amoxicilina-clavulánico C1G,C2G,C3G:

Cefalosporina de 1ª,2ª y 3ª

generación CIP:

Ciprofloxacino

GM: Gentamicina TMP-SMX:

Cotrimoxazol FF:Fosfomicina

VAN:Vancomicina

TEI:Teicoplanina

RIF:Rifampicina

P-T:Piperacilina/tazobactam

CAZ:Ceftazidima

CPM:Cefepime IP:Imipenem

MP:Meropenem

AK:Amikacina

a: ITU en pacientes

extrahospitalarios b: ITU

pacientes hospitalizados y

extrahospitalarios c: ITU en

pacientes hospitalizados

1: Sin factores de riesgo 2:

Con factores de riesgo

(ingreso previo o exposición

previa a antibióticos) 3: ITU

no complicadas 4: ITU

complicadas

(...Continuación...) Tabla 15.- Sensibilidad a los principales antibióticos de los uropatógenos más frecuentes en distintas series.

Microorganismo	Porcentaje de sensibilidad a antibióticos								Año	Autor	Muestra		
	AMP	AMC	VAN	TEI	CIP	GM							
<i>Enterococcus spp.</i> *	92,3				61,7					1993	Cantón ²⁰⁰	b	
	93,7	93,7								1994	Garriga ¹⁷⁸	a	
		98,0			53,0					1994	VillarGil ¹⁷⁹	a	
	88,5	88,5	93,3	94,5	50,9	75,2				1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	USA
	94,1	94,1	98,5	100,0	45,6	67,9				1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	Canadá
*					72,0					1998	Queipo-Zaragoza ¹⁹¹	b	
	93,0				50,0					1998	Gupta ¹⁷⁶	a	USA
	98,3		98,4	100,0	65,0	81,7				1997-1999	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	95,9		100,0	100,0		63,5				1999	Alonso ¹⁸⁴	b	
	93,0		96,0	96,0		85,0				1999	Daza ¹⁸⁸	a	
	98,4				52,9					2000	Wagenlehner ¹⁸⁰	c	Alemania
	100,0		100,0	100,0	63,2	84,2				2000	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	100,0	100,0			50,0					2001	León ¹⁸⁸	a	
*	100,0		100,0	100,0	55,4					2002	H. V.Concha (Zamora)	b	
*	100,0	97,4			68,4					2002	Andreu (MON-EP-02) ¹⁸⁹	a	
	AMP	AMC	C2G	C3G	CIP	GM	TMP-SMX	FF					
<i>Klebsiella spp.</i>		89,5	91,3	100,0	94,3			92,7		1993	Cantón ²⁰⁰	b	
	2,2	92,1			98,0	97,8	96,9	89,0		1994	Garriga ¹⁷⁸	a	
		100,0	100,0		92,0	100,0	85,0	78,0		1994	VillarGil ¹⁷⁹	a	
	0,0			88,0	92,0	88,0	68,0			1999	Alonso ¹⁸⁵	b	
	8,0	92,0	84,0	100,0	100,0	100,0	92,0	68,0		1996-1997	Goldstein ¹⁷⁴	a,1	Francia
	0,0	80,0	66,6	93,3	93,3	100,0	80,0	60,0		1996-1997	Goldstein ¹⁷⁴	a,2	Francia
	4,5	90,4	84,6	94,2	98,1	94,2	84,6			1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	USA
	2,1	85,4	89,6	97,9	93,8	97,6	81,3			1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	Canadá
					95,0					1998	Queipo-Zaragoza ¹⁹¹	b	
	2,0				94,0		88,0			1998	Gupta ¹⁷⁶	a	USA
	0,0	56,6	80,1	76,5	83,7	75,3	72,1			1997-1999	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	0,0	77,0	81,0	100,0	100,0	100,0	96,0	71,0		1999	Daza ¹⁸⁸	a	
	3,8		89,8	98,0	98,1	96,2	96,3			2000	Wagenlehner ¹⁸⁰	c	Alemania
	0,0	47,5	80,3	72,1	72,1	59,0	49,2			2000	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	2,0	96,0	90,0		92,0	95,0	87,0	96,0		2001	Andreu (Vall d'Hebron)	b	
		100,0	100,0	100,0	90,5	92,1	88,9	85,7		2002	H. V.Concha (Zamora)	b	
	2,1	94,5	91,5	100,0	93,1		93,2	78,5		2002	Andreu (MON-EP-02) ¹⁸⁹	a	

* La mayoría de los *Enterococcus* referidos en las distintas series son *Enterococcus faecalis*

(...Continuación) Tabla 15.- Sensibilidad a los principales antibióticos de los uropatógenos más frecuentes en distintas series.

Microorganismo	Porcentaje de sensibilidad a antibióticos									Año	Autor	Muestra	
	P-T	CAZ	CPM	IP	MP	CIP	GM		AK				
<i>P. aeruginosa</i>	89,5	82,9	77,6	92,1		72,4	80,3		97,4	1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	USA
	100,0	86,2	89,7	89,7		79,3	89,7		96,6	1997	Jones(SENTRY) ¹⁸¹	c	Canadá
						85,0				1998	Queipo-Zaragozá ¹⁹¹	b	
	70,2	53,5	54,4	63,2	73,7	38,6	37,7		53,5	1997-1999	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	80,0	73,3	66,7		93,3	46,7	53,3		80,0	1998	Hryniewicz ¹⁸⁴	c	Polonia
						71,0				1998	Gupta ¹⁷⁶	a	USA
		66,0				62,0	84,0		94,0	1999	Alonso ¹⁸⁵	b	
	88,0	88,0	76,0	85,0	91,0	68,0	85,0		100,0	1999	Daza ¹⁸⁶	a	
	92,5	98,3				65,6	81,8			2000	Wagenlehner ¹⁸⁰	c	Alemania
	81,0	72,7	60,6	75,8	81,8	42,4	42,4		48,5	2000	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	91,0	94,0	95,0	85,0	89,0	75,0	68,0		97,0	2001	Andreu (Vall d'Hebron)	b	
	92,1	87,3	84,1	98,4		65,1	82,5		90,4	2002	H. V.Concha (Zamora)	b	
		AMP	AMC		C2G	C3G	CIP	GM	TMP-SMX	FF			
<i>Proteus spp.</i>	33,0						100,0	100,0	60,0	1990	Mozota ¹⁷⁶	a	
	67,5	98,3		98,3	100,0	95,8			81,6	1993	Cantón ²⁰⁰	b	
	62,5	96,7				94,7	97,4	61,3	91,3	1994	Garriga ¹⁷⁸	a	
		100,0		97,0		91,0	100,0	49,0	92,0	1994	VillarGil ¹⁷⁹	a	
	76,9	82,0		100,0	100,0	94,8	97,4	87,1	86,8	1996-1997	Goldstein ¹⁷⁴	a,1	Francia
	67,8	85,7		92,8	100,0	89,2	96,4	78,5	78,5	1996-1997	Goldstein ¹⁷⁴	a,2	Francia
						93,5				1998	Queipo-Zaragozá ¹⁹¹	b	
	88,0					93,0		87,0		1998	Gupta ¹⁷⁶	a	USA
	60,8	82,4		91,9	97,3	77,0	78,4	63,5		1997-1999	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
	40,0				96,0	64,0	92,0	52,0		1999	Alonso ¹⁸⁵	b	
	62,0	93,0			96,0	90,0	87,0	48,0	75,0	1999	Daza ¹⁸⁶	a	
	52,3			77,3	97,6	88,4	93,6	73,8		2000	Wagenlehner ¹⁸⁰	c	Alemania
	66,7	92,6		100,0	100,0	81,5	92,6	55,6		2000	Gales(SENTRY) ¹⁸²	c	Sudamérica
50,0	98,0		99,0		91,0	88,0	55,0	96,0	2001	Andreu (Vall d'Hebron)	b		
	85,0			100,0	74,0		48,0	85,0	2001	León ¹⁸⁶	a		
58,8	99,2		100,0	100,0	84,7	90,1	62,6	83,2	2002	H. V.Concha (Zamora)	b		

HIPÓTESIS- OBJETIVOS

1 HIPÓTESIS

1.1 Hipótesis Conceptual

Existe una importante variabilidad en los hábitos de prescripción de antibióticos en los pacientes diagnosticados de infecciones urinarias, y tras la elaboración de patrones de uso apropiado es posible objetivar el grado de idoneidad de tales prescripciones.

1.2 Hipótesis Operativas

1.2.1 Los médicos de los servicios de urgencias de diez hospitales españoles prescriben antibióticos en casos diagnosticados de infecciones urinarias con una variabilidad superior a la esperada, hecho que no es explicable por diferencias en las características de los agentes etiológicos, en las poblaciones tratadas, ni en los procesos patológicos asociados a los pacientes.

1.2.2 La elaboración de estándares de referencia (“patrones oro”) de uso apropiado de antimicrobianos en las distintas formas de infecciones urinarias, mediante métodos de consenso, permite la comparación de los hábitos “reales” de prescripción con tales patrones “óptimos” y esta comparación nos orienta en qué medida el manejo terapéutico de las infecciones urinarias se aproxima al apropiado, clarificando con ello el margen para las intervenciones posteriores.

2 OBJETIVOS

2.1 Describir la variabilidad en los hábitos de prescripción de antibióticos en los pacientes diagnosticados de infecciones urinarias en los Servicios de Urgencias de diez hospitales españoles.

2.2 Evaluar la idoneidad de la prescripción de antibióticos en dichos pacientes con infecciones urinarias, tras elaborar específicamente unos patrones de referencia de uso apropiado de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio trasversal descriptivo sobre la prescripción de antibióticos en las infecciones agudas del tracto urinario atendidas en los servicios de urgencias de 10 hospitales pertenecientes a 7 comunidades durante el periodo de un año (Marzo de 2003 a Marzo de 2004):

- Hospital La Paz, Madrid.
- Hospital La Princesa, Madrid.
- Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona;
- Hospital Clínico, Valladolid.
- Hospital de Medina del Campo, Valladolid.
- Hospital Dr. Peset, Valencia.
- Hospital Virgen de la Concha, Zamora.
- Hospital General Básico, Ronda, Málaga
- Hospital Xeral-CIES, Vigo (Pontevedra)
- Hospital de Cabueñes, Gijón.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital La Paz y evaluado por las comisiones de investigación de los centros participantes.

1.-ESTUDIO TRANSVERSAL DESCRIPTIVO

1.1 Población objeto de estudio

La población a estudio fueron adolescentes (edad > 14 años) y adultos diagnosticados de ITU aguda adquirida en la comunidad (se considera infección adquirida en la

comunidad si el paciente no había estado hospitalizado ni se le hubiese realizado un procedimiento invasivo durante las dos semanas previas a la aparición de síntomas de infección urinaria)

Los pacientes diagnosticados de uretritis, absceso renal, epididimitis y orquitis fueron excluidos. También se excluyeron los pacientes inmunodeficientes con los análisis apropiados.

La ITU se considera no complicada si sucede en mujeres con un tracto urinario funcional y estructuralmente normal.

1.2 Tamaño muestral

El cálculo de tamaño muestral se basó en un estudio piloto en el que se calculó el número de urgencias y la proporción de ITU. Teniendo en cuenta que la mayoría de las estimaciones se harán en porcentajes, podemos realizar cálculos teóricos. Una muestra de 2100 casos respecto a un total teórico de 9000 ITU en los doce meses, permitiría la estimación de un porcentaje del 50% (el más desfavorable para el cálculo del tamaño muestral) IC 95% entre 48 y 52 (± 2). Los hipotéticos subgrupos de diagnóstico (por similitud del tratamiento antibiótico requerido) serían:

- 1) infecciones del tracto urinario bajo (cistitis) en mujeres no gestantes, sin factores predisponentes de ITU;
- 2) infecciones del tracto urinario bajo en varones o en mujeres con factores predisponentes de ITU;
- 3) infecciones del tracto urinario bajo en gestantes;
- 4) pielonefritis,
- 5) prostatitis y

- 6) sepsis de origen urinario.

Para analizar cada subgrupo obtendríamos submuestras de 600 casos, aproximadamente, con la excepción de los grupos 5 y 6, que representan aproximadamente un 10% de los casos totales de ITU y por tanto tendría un tamaño reducido (210 casos). Para mejorar la precisión de las estimaciones por subgrupos elevamos la muestra a 3000 prescripciones.

Las unidades de muestreo serían todos los días de los 12 meses de estudio. El muestreo sería aleatorio simple sin reemplazo por conglomerados (1 conglomerado: todas las urgencias médicas de cada día). A cada día se le asigna un número, siendo seleccionados 90 días a partir de una tabla de números aleatorios generada por ordenador.

1.3 Variables de estudio

Edad, sexo, tipo de ITU, gestación, diagnósticos de comorbilidad, antibiótico prescrito, duración del tratamiento, urocultivo previo, resultado, ingreso hospitalario y tipo de médico prescriptor. Se ha elaborado una estructura de base de datos para el proyecto, en la que se definen todas las variables, así como una hoja de recogida de datos para todos los centros participantes (Tabla 16).

Tabla 16. Diferentes variables incluidas en la Encuesta "Prescripción Antibiótica en ITU"

1-	<u>DATOS DE IDENTIFICACION:</u>	1 - _____	CENTRO: [] [] []
2-	DIA DE ESTUDIO(dd/mm/aa):	[] [] [] / [] [] [] / [] [] [] []	
3-	NUMERO DE ASISTENCIA:		
4-	FECHA DE NACIMIENTO:	[] [] [] / [] [] [] / [] [] [] []	
5-	EDAD:	[] [] [] [] (años)	
6-	SEXO (1=masculino; 2=femenino):	[]	
7-	<u>TIPO DE INFECCIÓN URINARIA:</u>	[]	(1=ITU bajo, 2=pielonefritis, 3=prostatitis, 4 =sepsis, 9= no especificada)
8-	<u>OTROS ANTECEDENTES:</u>		
	FACTORES PREDISPONENTES DE ITU	[] (0=No: 1=Si)	
	Especificar:	NeoTU [] Catet [] IntTU [] HBP []	
		Diabet [] LitiU [] Recur []	
9-	OTRA COMORBILIDAD (texto o CIE9MC):		
10-	GESTACIÓN (0=No: 1=Si):	[]	
11-	INMUNODEFICIENCIA (0=No: 1=Si):	[]	
12-	ALERGIA ANTIMICROBIANOS (0=No; 1=Si):	[] ¿Cuál?: _____	
	<u>TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS EN URGENCIAS:</u>		
13-	TIPO (0=No; 1=Empírico; 2=Específ.; 9:no esp.):	[]	
14-	ANTIMICROBIANO PRINCIPAL:	[] [] [] N° Dosis/día: [] N° días: []	
15-	ANTIMICROBIANO SEGUNDO:	[] [] [] N° Dosis/día: [] N° días: []	
	<u>OTRAS VARIABLES:</u>		
16-	INGRESO HOSPITALARIO (0=No;1=Si):	[]	
17-	MEDICO PRESCRIPTOR:	[] (1=MIR ; 2=Plantilla; 3:Mixto; 9:No especificado)	
18-	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREVIO:	[] (0=No: 1=Si) Especificar:	
19-	PRIMERO:	[] [] []	
20-	SEGUNDO:	[] [] []	
21-	UROCULTIVO (0=No; 1=Si; 9=no especificado):	[]	
22-	<u>OBSERVACIONES:</u>		

INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN DE LA ENCUESTA

1.- CODIGO DE HOSPITAL:

- Código alfabético:

Hospital Vall d Hebrón de Barcelona	VH
Hospital La Paz de Madrid	PA
Hospital de La Princesa de Madrid	PR
Hospital de la Serranía de Ronda (Málaga)	RO
Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia	PE
Hospital Universitario Valladolid	CV
Hospital de Medina del Campo (Valladolid)	MC
Hospital Virgen de la Concha de Zamora	VC
Vigo:Hospital Xeral-CIES de Vigo (Pontevedra)	XC
Hospital de Cabueñes de Gijón (Asturias)	CA

2.-DÍA DE ESTUDIO:

- Formato dd/mm/aaaa (día/mes/año)

3.- NÚMERO DE ASISTENCIA DE URGENCIAS

- Disponible en la etiqueta de urgencias. Utilizable para comprobaciones únicamente

4.- FECHA DE NACIMIENTO:

- Formato dd/mm/aaaa (día/mes/año)

5.- EDAD:

- En años. Rellenar con ceros por la izquierda
- Solo necesaria si falta la variable 4

6.- SEXO:

- Códigos: 1 Masculino; 2 :Femenino

7.-CODIGO DE INFECCIÓN URINARIA

- Si hay varios diagnósticos, el principal responsable de la prescripción antibiótica:

Códigos: 1: ITU baja 2: Pielonefritis 3:Prostatitis 4: Sepsis urinaria

5: Otros 9: no especificada

8: FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN URINARIA:

- Indicar si existe alguno: 0=No; 1=Si
- Si existe alguno especificar alguno de los siguientes (0=No; 1=Si) o indicar en texto en otra comorbilidad (variable 9):
 1. (NeoTU).- Neoplasia maligna de riñón o vías urinarias (previa o actual)
 2. (Catet).- Cateterización urinaria o exploración urológica invasiva en los últimos 7 días
 3. (IntTU).- Intervención quirúrgica de riñón o vías urinarias (previa o actual)
 4. (HBP).- Hipertrofia benigna de próstata (o síndrome prostático no filiado)
 5. (Diabet).- Diabetes
 6. (LitiU).- Urolitiasis
 7. (Recur).- Infecciones del tracto urinario recurrentes (> de 3 por año)

9.- OTROS DIAGNÓSTICOS DE COMORBILIDAD:

Indicar si existen otros diagnósticos en texto o en códigos CIE-9MC.

10.- GESTACIÓN:

- Códigos: 0=No consta; 1=Si; 9 = no especificado

11 - INMUNODEFICIENCIA

- Códigos: 0 = No consta; 1= Si; 9 = no especificado
- Paciente afecto de inmunodeficiencia congénita o adquirida o bajo tratamiento inmunosupresor.

12.-ALERGIA A ANTIMICROBIANOS

- Códigos: 0 = No consta; 1= Si; 9 = no especificado
- Paciente etiquetado de alergia a antimicrobianos. Indicar en texto el antimicrobiano o grupo de antimicrobianos.

13.-TIPO DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PRESCRITO EN URGENCIAS

Códigos

- 0= No tratamiento antibiótico asociado al diagnóstico de ITU
- 1= Tratamiento empírico

- 2= Tratamiento relacionado con aproximación microbiológica previa o simultánea
- 9= No especificado

14.- CÓDIGO DE ANTIMICROBIANOS: Principal

- Si hay varios, el más relacionado con el diagnóstico de la variable 7 (ITU)
- Códigos de la tabla de antimicrobianos
- En los ingresados, tratamiento instaurado al ingreso

14b.- Número de dosis por día recomendadas (en blanco si no especificado)

14c.- Número de días de tratamiento recomendado (en blanco si no especificado)

15.- CÓDIGO DE ANTIMICROBIANOS: Segundo

- Otros antimicrobianos prescritos
- Códigos de la tabla de antimicrobianos (tabla 17)

15b.- Número de dosis por día recomendadas (en blanco si no especificado)

15c.- Número de días de tratamiento recomendado (en blanco si no especificado)

16.- INGRESO HOSPITALARIO.

- Códigos: 0 = no; 1= si; 9 = desconocido o no especificado

17.- MEDICO PRESCRIPTOR:

- Códigos: 1=MIR; 2=Plantilla; 3=Mixto; 9=No especificado

18, 19 y 20.- TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EN DÍAS PREVIOS:

- 18.- Antibiótico recibido en las ultimas 72 h (0=No; 1=Si; 9=no especificado; en caso afirmativo, cumplimentar variables 19 y 20)
- 19.- Indique uno de los antimicrobianos según códigos anexos.
- 20.- Indique otro de los antimicrobianos según códigos anexos.

21.- UROCULTIVO:

- Códigos: 0 = no realizado; 1= si; 9 = desconocido o no especificado

22.- OBSERVACIONES: Indique en texto cualquier comentario de interés, especialmente cualquier circunstancia potencialmente relacionada con la elección y duración del tratamiento.

1.4 Recogida de datos

Las variables del estudio se recogen para cada paciente mediante la revisión de la historia clínica correspondiente, obtenida en Urgencias. Los días muestreados para incluir pacientes fueron los mismos en todos los centros participantes. Las fechas de muestreo no serán conocidas con antelación por dichos Servicios. La recogida de datos se realizó por médicos colaboradores del estudio, no pertenecientes a los Servicios de Urgencias (médicos residentes en la mayoría de los hospitales), revisando las historias en las 48 horas posteriores a la finalización de los días muestreados.

Se creó una base de datos en ACCESS (Microsoft) para la introducción de los datos. Cada centro participante introdujo las variables de todos los sujetos de estudio en su base de datos, que podrá de esta manera ser analizada de forma independiente por cada centro y posteriormente al ser agregados los datos, ser explotada de forma colectiva

1.5 Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias de todas las variables, de forma global, por hospitales y por grupos de ITU, estimando su heterogeneidad mediante test de Ji cuadrado. Contrastamos la variabilidad en la prescripción antibiótica entre hospitales globalmente y por grupos de ITU mediante test de Ji cuadrado, considerando sólo los grupos de antibióticos que alcanzaron al menos un 5 % del total de prescripciones en cada ITU. Además de utilizar la prueba de Ji cuadrado se emplearon pruebas exactas con aproximación de Montecarlo, cuando las tablas contenían en más del 20% de las casillas recuentos esperados menores de cinco.

Tabla 17. Códigos de Antimicrobianos.

001	Aciclovir	050	DDC (Didesoxicitidina)	100	Ofloxacino
002	Ac.Fusídico	051	DDI (Didesoxiinosina)	101	Ornidazol
003	Ac.Nalidíxico	052	Dibekacina	102	Oxitetraciclina
004	Ac.Pipemídico	053	Diritromicina	103	Paromomicina
005	Albendazol	054	Doxiciclina	104	PAS
006	Amikacina	055	Eberconazol	105	Pefloxacino
007	Amoxicilina	056	Econazol	106	Penicilina
008	Amoxicilina- Clavulánico	057	Enoxacino	107	Pentamidina
009	Ampicilina	058	Eritromicina	108	Piperacilina-Tazobactam
010	Anfotericina B	059	Espiramicina	109	Pirantel-Pamoato
011	Ara-A (Vidarabina)	060	Estreptomicina	110	Pirazinamida
012	Azitromicina	061	Etambutol	111	Pirimetamina
013	Azlocilina	062	Etionamida	112	Polimixina-B
014	Aztreonam	063	Fluconazol	113	Praziquantel
015	AZT (Zidovudina)	064	Fluorocitosina	114	Ribavirina
016	Bacampicilina	065	Flutrimazol	115	Rifabutina
017	Capreomicina	066	Foscarnet	116	Rifampicina
018	Carbenecilina	067	Fosfomicina	117	Roxitromicina
019	Cefacetrilo	068	Ganciclovir	118	Sertaconazol
020	Cefaclor	069	Gentamicina	119	Stavudina (D4t)
021	Cefradoxilo	070	Glucantime	120	Sulbactam-Ampicilina
022	Cefalexina	071	Griseofulvina	121	Sulfadiacina
023	Cefalotina	072	IDU (Iododesoxiuridina)	122	Sulfadiacina-Argéntica
024	Cefamandol	073	Imipenem-Cilastina	123	Sulfamida
025	Cefazolina	074	Interferon	124	Teicoplanina
026	Cefmetazol	075	Isoniacida	125	Tiabendazol
027	Cefixima	076	Itraconazol	126	Tiacetazona
028	Cefnidir	077	Josamicina	127	Ticarcilina
029	Cefditoren	078	Kanamicina	128	Ticarcilina-Clavulánico
030	Cefonicid	079	Ketoconazol	129	Tioconazol
031	Cefoperazona	080	Letrazuril	130	Tobramicina
032	Cefotaxima	081	Levamisol	131	Trimetoprima
033	Cefoxitina	082	Lincomicina	132	Vancomicina
034	Cefradina	083	Lomefloxacina	133	Viomicina
035	Cefsulodina	084	Loracarbef	139	Otro Antimicrobiano
036	Ceftazidima	085	Mebendazol	999	No Especificado
037	Ceftriaxona	086	Metronidazol		
038	Ceftizoxima	087	Mezlocilina		
039	Ceftibuteno	088	Miconazol		
040	Cefuroxima	089	Midecamicina		
041	Cefuroxima Acetil	090	Minociclina		
042	Cicloserina	091	Moxalactam		
043	Ciprofloxacino	092	Mupirocina		
044	Claritromicina	093	Neomicina		
045	Clindamicina	094	Netilmicina		
046	Cloranfenicol	095	Niclosamida		
047	Cloxacilina	096	Nistatina		
048	Colistina	097	Nitrofurantoína		
049	Cotrimoxazol (TMP/SMX))	098	Nitrofurazona		
		099	Norfloxacino		

2. ELABORACIÓN DE ESTANDARES DE REFERENCIA DE PRESCRIPCIÓN

Siguiendo la metodología de las conferencias de Consenso de los “National Institutes of Health” de los Estados Unidos de América¹³⁴, se reunió un panel de expertos que emitió recomendaciones sobre los antibióticos que deberían ser considerados de primera elección, de uso alternativo y de uso inapropiado para cada ITU. Las recomendaciones fueron clasificadas de acuerdo con una jerarquización de la evidencia científica como EVIDENCIA A (evidencia científica bien demostrada basada en ensayos clínicos controlados), EVIDENCIA B (sugerida por estudios no controlados o realizados en población diferente) o EVIDENCIA C (basada en la opinión de expertos)²⁷.

2.1 Panel de expertos

La elaboración de los patrones-oro de uso apropiado de los antibióticos en los distintos subgrupos de diagnósticos se realizará mediante un panel de expertos en el tema de las infecciones urinarias. Para ello, se utilizará la siguiente metodología:

- Revisión sistemática de la literatura sobre ITU y tratamiento antibiótico, por parte del grupo investigador, para ser aportada a los expertos.
- Formación del panel de expertos teniendo en cuenta tres criterios:
 - Ser profesionales con amplia experiencia y prestigio en el ámbito de su especialidad.
 - Proporcionar un carácter multidisciplinar al panel.
 - Procurar una representación nacional equilibrada.

- Apoyo metodológico al panel en cuanto a las técnicas de consenso y de jerarquización de la evidencia científica, siguiendo una metodología de Conferencia de Consenso, modelo “National Institutes of Health”.

Siguiendo las recomendaciones del panel de expertos recategorizamos cada prescripción en función de su adecuación a los criterios de idoneidad. El panel especificó los criterios para las diferentes focalidades y estableció como apropiado en primera elección o como uso alternativo la administración de antibióticos de las dos primeras columnas recogidos en las Tablas nº 18 a 23, considerando como uso inapropiado el uso de cualquier antibiótico no incluido en las mismas (última columna de dichas tablas o cualquier otro antibiótico no incluido en las dos primeras).

Los criterios de idoneidad se establecieron de forma común para las categorías ITU baja en varones e ITU baja con factores de riesgo (varones y mujeres). Sin embargo, en el análisis de heterogeneidad e idoneidad posterior se analizaron de forma separada ambas categorías.

3. ANALISIS DE IDONEIDAD DE LAS PRESCRIPCIONES ANTIBIÓTICAS.

3.1 Manipulación de ficheros.

Siguiendo las recomendaciones de panel de expertos recategorizamos cada prescripción en función de su adecuación a los criterios de idoneidad de cada ITU. Los criterios concretos de clasificación se especifican en las Tablas 18 a 23. Las variables con más de dos valores posibles se codificaron como variables tipo “*deviation.*”

3.2 Análisis estadístico.

Se cuantificaron frecuencias de idoneidad, uso alternativo y uso inapropiado globales, por hospitales y por grupos de ITU. Se estimó la variabilidad en la idoneidad de la prescripción entre hospitales mediante test de Ji cuadrado o pruebas exactas cuando estaba indicado. Igualmente se valoró la variabilidad en la idoneidad por otras covariables.

Los porcentajes ponderados de idoneidad/uso inapropiado se calcularon con sus intervalos de confianza al 95%, siguiendo modelos de efectos aleatorios.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple no condicional para estimar la contribución sobre el porcentaje de idoneidad (PRIMERA ELECCIÓN y USO INAPROPIADO) en la prescripción global de las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, centro, sexo, factores predisponentes, edad (<65 años), grupo de ITU. Las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, sexo, factores predisponentes y edad fueron codificadas como variables indicadoras, siendo referencia la ausencia de ingreso, el prescriptor mixto, la ausencia de antibioterapia previa, el sexo femenino, la ausencia de factores predisponentes y la edad < 65 años; centro y grupo de ITU se codificaron como tipo “desviación”, que toman como referencia el valor medio de todas las categorías. A partir de los parámetros estimados con este análisis se calcularon los porcentajes de idoneidad ajustados para cada centro.

Se calculó el coeficiente de correlación (Spearman) entre el porcentaje de idoneidad/uso inadecuado y la variable número de ITU entre los distintos hospitales.

Los datos fueron recogidos y analizados con el programa estadístico SPSS para windows versión 11.5

Este trabajo ha sido desarrollado y subvencionado en su fase inicial mediante la concesión de una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria: FIS 2/0562

3.3 CRITERIOS DE IDONEIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EMITIDOS POR EL PANEL DE EXPERTOS POR TIPOS DE ITU

Tabla 18. Criterios de idoneidad en el grupo *cistitis aguda no complicada en mujeres no gestantes*. (Niveles de evidencia de cada recomendación entre paréntesis)

Primera elección	Alternativas	Uso inadecuado
Fosfomicina (B)	Amoxicilina-Clavulánico (A)	Ampicilina
Ciprofloxacino (A)	Cefuroxima (A)	Amoxicilina
Ofloxacino (A)		Cotrimoxazol
Norfloxacino (A)		Ácido pipemídico
		Nitrofurantoina
		Cefalosporinas 1 ^a generación orales
		Aminoglucósidos
		Cefixima
		Ceftibuteno
		Levofloxacino
		Moxifloxacino

Tabla 19. Criterios de idoneidad en el grupo *cistitis agudas de origen extrahospitalario con factores predisponentes (complicadas)*

Primera elección	Alternativas	Uso inadecuado
Amoxicilina-Clavulánico (B)	Cefuroxima (B)	Ampicilina
Cefixima (A)	Ciprofloxacino (B)	Amoxicilina
Ceftibuteno (A)	Ofloxacino (B)	Fosfomicina
	Levofloxacino (B)	Norfloxacino
	Aminoglucósidos (B)	Cotrimoxazol
	Cefalosporinas 3ª Generación iv (B)	Ácido pipemídico
		Nitrofurantoina
		Cefalosporinas 1ª generación orales
		Moxifloxacino

Tabla 20. Criterios de idoneidad del tratamiento de las ITU en el embarazo

Primera elección	Alternativas	Uso inadecuado
Cistitis		
Amoxicilina-Clavulánico (B)	Cefalosporinas 3ª generación: (Cefixima, Ceftibuteno) (B)	Ampicilina, Amoxicilina
Fosfomicina oral (B)		
Cefalosporinas 2ª generación (cefuroxima axetil) (B)	Si precisa tratamiento parenteral: Cefotaxima/Ceftriaxona (B)	Aminoglucósidos
		Ciprofloxacino, Ofloxacino
		Norfloxacino
		Levofloxacino
		Moxifloxacino
		Cotrimoxazol
		Pipemídico
		Nitrofurantoina
		Cefalosporinas 1ª generación
Pielonefritis		
Cefalosporinas de 3ª generación parenterales (Cefotaxima, Ceftriaxona) (B)	Amoxicilina-Clavulánico i.v. (B) Cefalosporinas de 2ª generación parenterales (Cefuroxima, Cefonicid) (B)	Como en las cistitis

Criterios de idoneidad en el grupo *cistitis en mujeres mayores de 65 años*.

Las cistitis agudas no complicadas y sin factores predisponentes en pacientes mayores de 65 años presentan características similares a las de las mujeres más jóvenes aunque el riesgo de recurrencia es mayor. Por ello parece aconsejable realizar urocultivo y mantener el tratamiento al menos 7 días. Al margen de estas peculiaridades los antibióticos recomendados para las cistitis no complicadas son aplicables en este grupo de edad

Tabla 21. Criterios de idoneidad en el grupo *prostatitis aguda*

Primera elección	Alternativas	Uso inadecuado
Ciprofloxacino i.v. (B)	Amoxicilina-Clavulánico i.v.	Ampicilina
Levofloxacino i.v. (B)	± Aminoglucósido (B/C)	Amoxicilina
Ceftriaxona/Cefotaxima i.v.	Cefuroxima i.v.	Fosfomicina
± Aminoglucósido (B/C)	± Aminoglucósido (B)	Norfloxacino
		Moxifloxacino
		Cotrimoxazol
		Doxiciclina
		Ácido Pipemídico
		Nitrofurantoina
		Cefalosporinas 1 ^a generación orales
		Aminoglucósidos solos

Tabla 22. Criterios de idoneidad en el grupo *pielonefritis agudas*

Primera elección	Alternativas	Uso inadecuado
Ambulatorio		
Ciprofloxacino (A)	Cefuroxima (A)	Ampicilina, Amoxicilina
Levofloxacino (A)	Si necesario tratamiento parenteral	Fosfomicina
Amoxicilina-Clavulánico (B)	ceftriaxona o cefotaxima (A)	Norfloxacino,
Cefalosporinas 3 ^a generación oral: (Cefixima, Cefitibuteno) ± aminoglucósido (B)		Moxifloxacino
		Cotrimoxazol
		Ácido pipemídico
		Nitrofurantoina
		Cefalosporinas 1 ^a generación orales
Hospitalizado		
Cefotaxima/Ceftriaxona i.v. ± Aminoglucósido (B)	Amoxicilina-Clavulánico i.v. ± Aminoglucósido (B)	Los de arriba +
Imipenem	Cefuroxima i.v.	Piperacilina-Tazobactam (como tratamiento empírico)
Meropenem	± Aminoglucósido (B)	Aminoglucósidos solos
Ertapenem	Cefonicid i.m. ± Aminoglucósido (B)	
	Ciprofloxacino i.v.(A)	
	Levofloxacino i.v.(A)	
	Aztreonam (B)	

Tabla 23. Criterios de idoneidad en el grupo *sepsis de origen urinario*

Primera elección	Alternativas	Uso inadecuado
Ceftriaxona/Cefotaxima i.v. ± Aminoglucósido (B)	Amoxicilina-Clavulánico (B)	Ampicilina
	Ciprofloxacino (B)	Amoxicilina
	Cefuroxima i.v. (B)	Fosfomicina
	Levofloxacino (B)	Norfloxacino
	Aztreonam (B)	Moxifloxacino
	Carbapenem (B)	
	Piperacilina-tazobactam (B)	

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LAS PRINCIPALES VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN ITU

A lo largo de los 90 días de estudio se analizaron 214613 urgencias médicas de las que 3949 fueron ITU (1,84%; IC 95%: 1,41-2,26%). De ellas 3797 fueron válidas para el análisis tras depuración de errores.

La tabla 24 muestra el análisis de frecuencias global de las principales variables. Se puede observar la proporción de sexos que corresponde un 33,2% de hombres y un 66,8% de mujeres. El grupo más numeroso corresponde a las ITU bajas (81%).

La mayoría de los tratamientos prescritos fueron empíricos. Se solicitó urocultivo sólo en el 18% de los casos. Sólo el 39% de los pacientes presentaban factores predisponentes de ITU (los más frecuentes fueron ITU recurrente, litiasis renal y diabetes). La historia de alergia a antibióticos fue poco común.

Los datos fueron estratificados por género. Los principales resultados fueron:

1. Los hombres eran considerablemente mayores de edad que las mujeres (55±22 años vs 42±21 años, $p < 0,001$)
2. Los hombres tenían más factores predisponentes de ITU (53% vs 31%, $p < 0,01$)
3. Las ITU en varones fueron más severas que en mujeres. Presentaron más episodios sépticos (2,1% vs 1%) y precisaron mas ingresos hospitalarios (17% vs 13% $p < 0,05$ para ambas comparaciones)
4. Se les solicitó urocultivo con más frecuencia y fueron atendidos por facultativos adjuntos en mayor proporción que las mujeres (20% vs 18% y 36% vs 31% respectivamente, $p < 0,05$ para ambas comparaciones.)

Tabla 24. Análisis de la frecuencia global de las principales variables

VARIABLE	N	%
<u>Género.</u>		
Masculino	1253	33,0
Femenino	2537	66,88
*	7	0,12
<u>Tipo de ITU</u>		
ITU baja en mujeres no gestantes	1411	37,1
ITU en varones o en mujeres no gestantes complicada	1568	41,3
ITU baja en gestantes	113	3,0
Pielonefritis	333	8,8
Sepsis urinaria	50	1,3
Prostatitis	113	3,0
*	209	5,5
<u>Tipo de tratamiento antibiótico.</u>		
Empírico	3594	94,7
Guiado por urocultivo	25	0,7
*	171	4,6
<u>Solicitud de urocultivo en Urgencias</u>		
Si	706	18,6
No	2669	70,3
*	422	11,1
<u>Ingreso hospitalario</u>	558	5,7
<u>Médico prescriptor</u>		
MIR	1977	52,1
FEA	1375	36,2
*	445	11,7
<u>Factores predisponentes de ITU</u>		
No	2335	61,5
Si	1642	38,5
Inmunodeficiencia	217	5,7
Diabetes	344	9,1
Neoplasia del tracto urinario	121	3,2
Sondaje vesical	213	5,6
Cirugía del tracto urinario	141	3,7
Hiperplasia benigna de próstata (HBP)	239	6,3
Urolitiasis	365	9,6
ITU recurrente	435	11,5
Embarazo	113	3,0
<u>Tratamiento antibiótico previo</u>	417	11,0
<u>Historia de alergia a antibióticos</u>	238	6,3
<u>Edad</u> (media 53±22,8 años)		
Menos de 25	477	12,7
25-44 años	1060	28,3
45-64 años	759	20,2
Mayores de 64	1450	38,7

* No especificado

En la Figura 1 se ilustra la distribución de casos por edad. La edad media fue de 53,07 años. 1450 pacientes eran mayores de 65 años (39%). El grupo menores de 25 años representa solamente un 13% de la muestra siendo los grupos más numerosos los comprendidos entre 25 y 44 años y los mayores de 65 años con el 28 y 39% respectivamente.

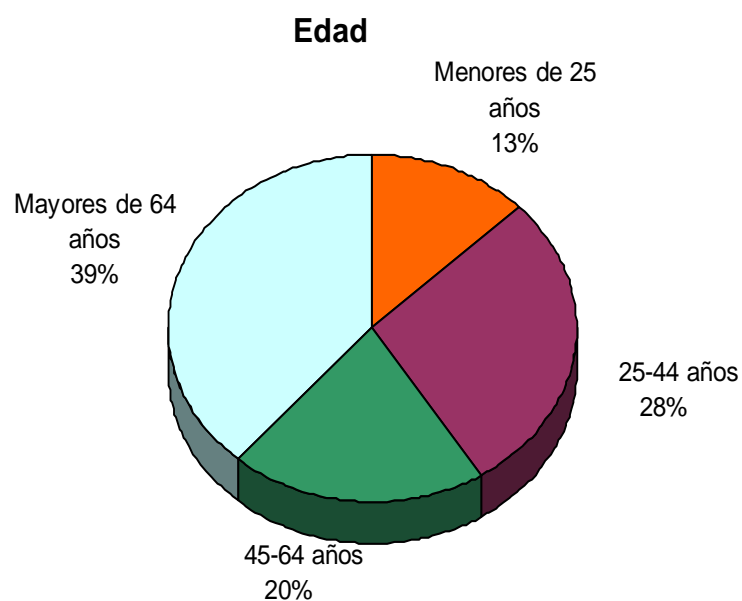


Figura 1. Porcentajes de la distribución de casos por grupos de edad

Las prescripciones fueron realizadas en su mayoría por médicos residentes (52,1%), en un 28,8% por médicos de plantilla, estando en el 7,4% de los casos involucrados ambos (en el resto no se especificó).

La Figura 2 ilustra la distribución de casos por tipo de ITU. Los grupos más numerosos constituyen el de las ITU bajas, complicadas o no, con un 41 y 37% respectivamente.



Figura 2. Distribución porcentual de los casos por tipo de ITU

La Figura 3 ilustra la distribución de los factores predisponentes para padecer una infección urinaria, presentes en el 38,5% de los pacientes. Los tres factores más frecuentes fueron la ITU recurrente, la urolitiasis y la diabetes mellitus. El 3% de los pacientes fueron mujeres embarazadas.

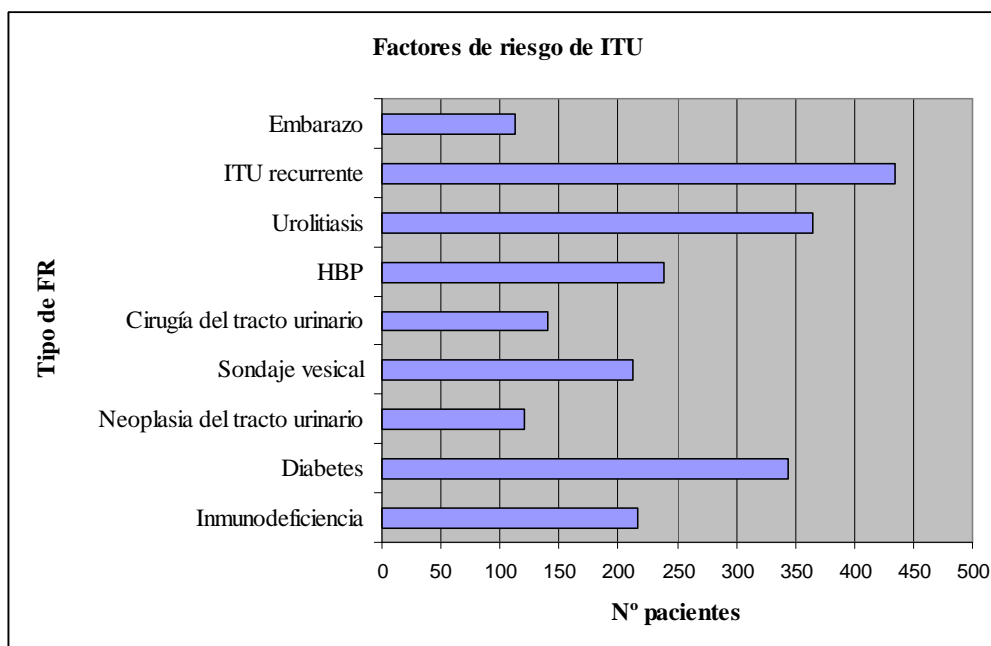


Figura 3. Factores de riesgo que predisponen a padecer ITU

La mayoría de los antibióticos prescritos consistieron en un único fármaco (3525 casos, 93%). La Tabla 25 detalla la prescripción antibiótica empleada como primer antibiótico, la Tabla 26 la distribución de segundo antibiótico y la Tabla 27 las asociaciones de antibióticos más frecuentemente empleadas.

El grupo más ampliamente usado fueron las quinolonas y los beta-lactámicos. Ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico juntos sumaron el 61% de las prescripciones.

La fosfomicina fue el antibiótico más utilizado en mujeres embarazadas y el tercero en frecuencia en mujeres no embarazadas con ITU baja no complicada.

En contraste el cotrimoxazol fue poco utilizado (2%). Sólo a 106 pacientes se les prescribió más de un antibiótico. De estos 62 (5%) fueron hospitalizados.

La combinación de terapias más utilizada fueron betalactámico más aminoglucósido (42 casos) y quinolona más aminoglucósido (26 casos). El tratamiento antibiótico fue no especificado en 4% de los casos.

Tabla 25. Distribución de antibióticos prescritos como primera elección

	Nº	%
Ciprofloxacino	1217	32,1%
Amoxicilina-Clavulánico	1104	29,1%
Fosfomicina	363	9,6%
Norfloxacino	274	7,2%
Cefuroxima	183	4,8%
Levofloxacina	183	4,8%
Cotrimoxazol	77	2,0%
Ceftriaxona	50	1,3%
Ofloxacino	50	1,3%
Gentamicina	10	0,3%
Amoxicilina	9	0,2%
Aztreonam	8	0,2%
Cefixima	8	0,2%
Acido pipemidico	7	0,2%
Cefotaxima	6	0,2%
Doxiciclina	6	0,2%
Piperacilina-Tazobactam	5	0,1%
Moxifloxacino	5	0,1%
Cefalexina	4	0,1%
Ampicilina	3	0,1%
Cefaclor	3	0,1%
Cefonicid	3	0,1%
Imipenem-Cilastatina	3	0,1%
Nitrofurantoina	3	0,1%
Penicilina	3	0,1%
Tobramicina	3	0,1%
Cefepima	3	0,1%
Ceftibuteno	3	0,1%
Clotrimazol	3	0,1%
Ceftazidima	2	0,1%
Cloxacilina	2	0,1%
Metronidazol	2	0,1%
Trimetoprim	2	0,1%
Otros antibióticos (con una sola prescripción)	10	1,0%
No Especificado	65	1,7%
No Tratados	115	3,0%

Tabla 26. Distribución de antibióticos prescritos como segunda elección

	Nº	%
Gentamicina	27	0,7%
Tobramicina	18	0,5%
Amoxicilina-Clavulánico	10	0,3%
Cefuroxima	8	0,2%
Ciprofloxacino	7	0,2%
Acidopipemidico	6	0,2%
Aztreonam	5	0,1%
Ceftriaxona	3	0,1%
Imipenem-Cilastatina	3	0,1%
Levofloxacina	3	0,1%
Azitromicina	2	0,1%
Cotrimoxazol	2	0,1%
Doxiciclina	2	0,1%
Fluconazol	2	0,1%
Otros antibióticos (con una sola prescripción)	9	0,4%

Tabla 27. Asociaciones de antibiótico más frecuentemente empleadas

	Nº	%
Amoxicilina-clavulánico/Tobramicina	15	0,4%
Amoxicilina-clavulánico/Gentamicina	14	0,4%
Amoxicilina-clavulánico/Ciprofloxacino	8	0,2%
Cefuroxima/Gentamicina	6	0,2%
Ciprofloxacino/Gentamicina	6	0,2%
Ceftriaxona/Cefuroxima	3	0,1%
Ceftriaxona/Gentamicina	3	0,1%
Ciprofloxacina/Tobramicina	3	0,1%
Norfloxacino/Acido Pipemidico	3	0,1%
Amoxicilina-Clavulánico/Aztreonam	2	0,1%
Amoxicilina-Clavulánico/Fluconazol	2	0,1%
Ceftriaxona/Azitromicina	2	0,1%
Otras Combinaciones (con una sola prescripción)	37	0,8%

La Figura 4 ilustra el número de prescripciones de cada antibiótico de forma global, en todos los tipos de ITU.

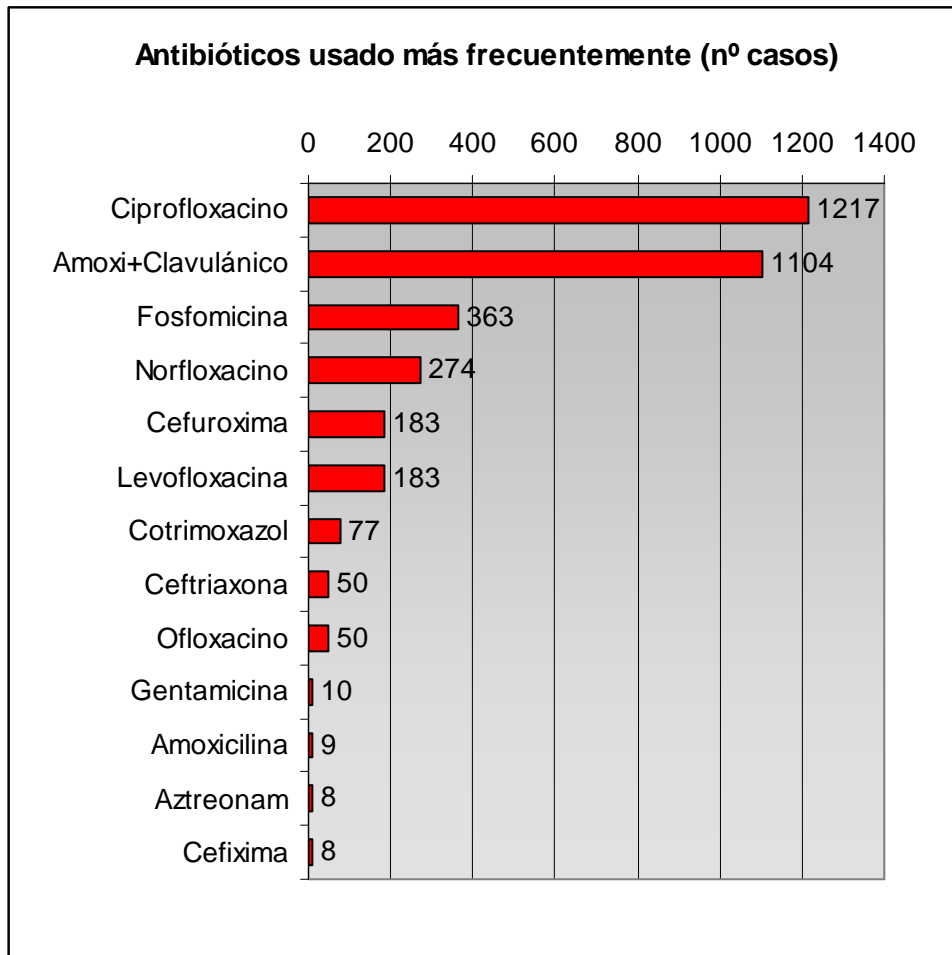


Figura 4. Representación de las prescripciones antibióticas empleadas como primera elección.

En la Tablas 28 y 29 se exponen las dosis de antibiótico y los días de duración del tratamiento por tipos de ITU. En la Tabla 30 se exponen las medianas y el rango de la dosis por día y de la duración de cada antibiótico prescrito como primera elección y en las Tablas 31 a 37 las medianas y rango de las dosis y días de duración de cada antibiótico prescrito por subgrupos de ITU.

Tabla 28. Dosis/día de tratamiento (primer antibiótico) según tipo de ITU

Tipo ITU	Media	(DE)	Mínimo	Máximo
Global	2,1	(0,6)	1	4
ITU baja. Mujeres <65 años	2,09	(0,72)	1	4
ITU baja. Varones	2,16	(0,58)	1	3
ITU baja. Factores de riesgo	2,2	(0,61)	1	4
ITU baja. Mujeres > 65 años	2,15	(0,63)	1	3
ITU baja. Gestantes	2,08	(1,00)	1	4
Pielonefritis	2,4	(0,68)	1	4
Prostatitis	2,07	(0,4)	1	3
Sepsis urinaria	2,17	(0,86)	1	4

Tabla 29. Duración media (días) del tratamiento según tipo de ITU.

Tipo ITU	Media	DE	Mínimo	Máximo
Global	7,6	(4,3)	1	61
ITU baja Mujeres < 65 años	6,08	(3,02)	1	15
ITU baja varones	8,10	(3,18)	1	24
ITU baja Factores de riesgo	7,5	(3,3)	1	30
ITU baja. Mujeres > 65 años	7,08	(2,06)	1	24
ITU baja. Gestantes	5,04	(3,38)	1	15
Pielonefritis	10,7	(3,8)	1	21
Prostatitis	18,9	(10,4)	1	61
Sepsis	6,8	(6,2)	1	21

Tabla 30. Dosis/día y días de tratamiento por antibiótico prescrito de 1ª elección de forma global, en todos los grupos.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Ciprofloxacino	2	1	3	7	1	45
Amoxicilina+Clavulánico	3	1	4	7	1	61
Fosfomicina	1	1	4	2	1	10
Norfloxacino	2	1	3	7	1	20
Levofloxacina	1	1	3	7	1	24
Cefuroxima	2	2	4	7	3	21
Cotrimoxazol	2	1	3	7	3	30
Ofloxacino	2	2	2	7	3	21
Ceftriaxona	1	1	3	5	1	21
Cefixima	2	1	2	10	3	10
Gentamicina	1	1	2	5	3	9
Acido pipemidico	2	2	2	7	3	10
Amoxicilina	3	3	3	7	3	14
Doxiciclina	2	1	2	7	7	7
Aztreonam	3	2	3	5	5	5
Moxifloxacino	1	1	2	7	5	10
Cefalexina	4	3	4	6	5	7
Cefotaxima	4	2	4	6	5	7
Piperacilina-Tazobactam	3	2	4	2	1	4
Cefaclor	2	2	3	6	6	6
Cefonicid	1	1	1	5	2	7
Nitrofurantoina	4	4	4	7	6	7
Penicilina	2	1	2	6	5	6
Cefepima	2	2	2	4	2	4
Clotrimazol	2	2	3	7	5	7
Imipenem-Cilastatina	3	3	4	7	2	11
Ceftibuteno	1	1	2	10	10	10
Cloxacilina	3	2	4	7	3	10
Tobramicina	1	1	1	5	5	5
Ceftazidima	2	1	3	10	10	10
Ampicilina	4	4	4			
Azitromicina	1	1	1	3	3	3
Diritromicina	2	2	2	4	4	4
Eritromicina	3	3	3	8	8	8
Etambutol	1	1	1	10	10	10
Nistatina	2	2	2	7	7	7
Teicoplanina	1	1	1	7	7	7

Tabla 31. Número de dosis por día y días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de ITU baja en mujeres menores de 65 años, sin factores de riesgo.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Ciprofloxacino	2	1	3	7	1	15
Amoxicilina+Clavulánico	3	1	4	7	2	15
Fosfomicina	1	1	3	2	1	10
Norfloxacino	2	1	3	7	1	14
Cefuroxima	2	2	2	7	3	14
Levofloxacino	1	1	2	7	3	10
Cotrimoxazol	2	1	2	7	3	10
Ofloxacino	2	2	2	3	3	7
Cefixima	2	1	2	8	3	10
Cefaclor	2	2	3	6	6	6
Amoxicilina	3	3	3	7	7	7
Cefalexina	4	4	4	5	5	5
Cloxacilina	3	2	4	7	3	10
Doxiciclina	2	1	2	7	7	7
Nitrofurantoina	4	4	4	7	7	7
Acido pipemidico	2	2	2	3	3	3
Azitromicina	1	1	1	3	3	3
Cefotaxima	2	2	2	7	7	7
Ceftibuteno	1	1	1	10	10	10
Moxifloxacino	2	2	2	7	7	7
Gentamicina	1	1	1			

La media global para todos los tipos de ITU fue de 2,1 dosis /día (mínimo 1 fosfomicina, levofloxacino, máximo 4 dosis en el caso de nitrofurantoína). La media global de días de tratamiento fue alta, de 7,6 días. (Mínimo 1, máximo 61 días de tratamiento).

En el grupo de ITU baja en mujeres de menos de 65 años, sin factores predisponentes la dosis media al día fue de 2,09 y la media global de días de tratamiento fue de 6,08 días.

Comparándola con las siguientes tablas (32 a 38) se puede observar que no existe apenas diferencia en las medianas de las dosis de cada antibiótico, y sin embargo si la existe en las medianas de los días de duración, siendo mayores ante la presencia de factores de riesgo o de patologías más graves.

La Figura 5 ilustra la comparación entre la duración media del tratamiento en el grupo ITU baja en mujeres sin factores de riesgo menores de 65 años con la duración media del tratamiento en las ITU de forma global. Podemos observar la menor duración del tratamiento en este subgrupo, sin embargo, mayor de lo recomendado en las Guías (3-5 días)

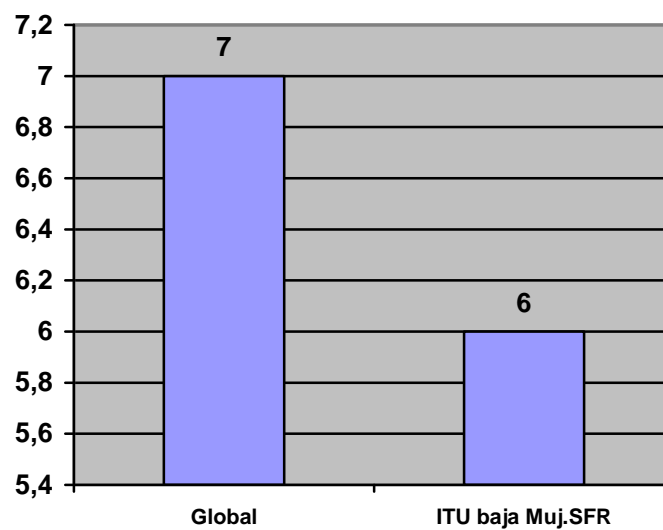


Figura 5. Duración media del tratamiento en el grupo ITU baja en mujeres jóvenes sin factores de riesgo.

La Tabla 32 expone las dosis por día y los días de duración de cada antibiótico en el grupo ITU baja en varones. La dosis media diaria fue de 2,16 y 8,10 la media de días de tratamiento.

Tabla 32. Dosis/día y Días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de ITU baja. Varones.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Ciprofloxacino	2	1	3	9	3	21
Amoxicilina+Clavulánico	3	2	3	7	3	21
Norfloxacino	2	1	2	7	3	15
Levofloxacina	1	1	2	7	5	24
Cefuroxima	2	2	2	8	5	15
Cotrimoxazol	2	2	2	7	5	14
Fosfomicina	1	1	1	2	1	2
Ofloxacino	2	2	2	7	5	15
Acido pipemidico	2	2	2	10	10	10
Amoxicilina	3	3	3	3	3	3
Ceftriaxona	1	1	1	4	1	7
Doxiciclina	2	2	2	7	7	7
Gentamicina	1	1	1	6	3	9
Penicilina	2	2	2	6	6	6
Tobramicina	1	1	1	5	5	5
Cefalexina	3	3	3	7	7	7
Ceftazidima	1	1	1	10	10	10
Ceftibuteno	1	1	1	10	10	10
Clotrimazol	2	2	2	7	7	7
Gentamicina	1	1	1			

La Tabla 33 se expone la dosis por día y los días de duración de cada antibiótico prescrito en el grupo de ITU baja con factores de riesgo. La duración media en este grupo fue de 7,5 días

Tabla 33. Dosis/día y días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de ITU baja Con Factores Riesgo.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Ciprofloxacino	2	1	3	7	1	30
Amoxicilina+Clavulánico	3	2	4	7	2	21
Norfloxacino	2	1	2	7	3	20
Cefuroxima	2	2	2	7	3	15
Fosfomicina	1	1	3	1	1	7
Levofloxacina	1	1	3	7	1	15
Cotrimoxazol	2	1	3	10	7	10
Ofloxacino	2	2	2	7	3	14
Ceftriaxona	1	1	2	1	1	10
Acido pipemidico	2	2	2	7	3	7
Cefixima	2	1	2	9	7	10
Gentamicina	2	1	2	6	5	7
Clotrimazol	3	2	3	6	5	7
Moxifloxacino	1	1	1	8	5	10
Cefotaxima	4	2	4			
Cefalexina	3	3	3	7	7	7
Cefonicid	1	1	1	7	7	7
Nistatina	2	2	2	7	7	7
Nitrofurantoina	4	4	4	6	6	6
Penicilina	1	1	1	5	5	5
Teicoplanina	1	1	1	7	7	7
Imipenem-Cilastatina	4	4	4			
Metronidazol	2	2	2			

La Tabla 34 expone la dosis por día y los días de duración de tratamiento con cada antibiótico en el grupo de ITU baja en mujeres mayores de 65 años. La media de duración de tratamiento en este grupo fue de 7,08 días.

Tabla 34. Dosis/día y días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de ITU baja en Mujeres >65 años.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Ciprofloxacino	2	1	3	7	3	14
Amoxicilina-clavulánico	3	1	3	7	1	14
Norfloxacino	2	1	3	7	3	10
Fosfomicina	1	1	3	1	1	3
Levofloxacina	1	1	2	7	1	14
Cefuroxima	2	2	2	7	5	12
Cotrimoxazol	2	2	2	10	5	10
Ofloxacino	2	2	2	3	3	7
Moxifloxacino	1	1	1	7	7	7
Amoxicilina	3	3	3	7	7	7
Cefixima	1	1	1	10	10	10
Cefonicid	1	1	1	5	5	5
Doxiciclina	2	2	2	7	7	7
Ceftibuteno	2	2	2			

La Tabla 35 refleja la dosis por día y los días de duración de tratamiento con cada antibiótico en el grupo de ITU baja en gestantes. La media de duración de tratamiento en este grupo fue de 5,04 días.

Tabla 35. Dosis/día y días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de ITU baja en Mujeres Gestantes.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Fosfomicina	1	1	4	2	1	10
Amoxicilina+Clavulánico	3	2	3	7	5	15
Cefuroxima	2	2	4	7	7	10
Amoxicilina	3	3	3	14	14	14
Eritromicina	3	3	3	8	8	8

En la Tabla 36 se indica la dosis por día y los días de duración de tratamiento con cada antibiótico en el grupo pielonefritis. La media de duración de tratamiento en este grupo fue de 10,7 días.

Tabla 36. Dosis/día y días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de Pielonefritis.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Amoxicilina+Clavulánico	3	1	4	12	1	21
Ciprofloxacino	2	2	3	10	1	21
Levofloxacina	1	1	2	14	7	17
Ceftriaxona	2	1	3	4	1	12
Norfloxacino	2	2	2	7	2	14
Cefuroxima	2	2	3	10	6	18
Gentamicina	1	1	1	6	4	8
Cefotaxima	4	3	4	5	5	5
Ampicilina	4	4	4			
Etambutol	1	1	1	10	10	10
Fosfomicina	3	3	3	7	7	7
Ofloxacino	2	2	2	10	10	10
Piperacilina-Tazobactam	3	3	3	2	2	2
Cotrimoxazol	2	2	2			

La Tabla 37 expone la dosis por día y los días de duración de tratamiento con cada antibiótico en el grupo prostatitis. Recordamos que la media de duración de tratamiento en este grupo fue la mayor de todos los grupos con una duración de 18,9 días.

Tabla 37. Dosis/día y días de duración del tratamiento (primer antibiótico) en el grupo de Prostatitis.

	Dosis/día			Días Tratamiento		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Ciprofloxacino	2	2	3	21	1	45
Amoxicilina+Clavulánico	3	2	3	14	7	61
Cotrimoxazol	2	1	2	15	7	30
Ofloxacino	2	2	2	18	14	21
Cefuroxima	2	2	3	15	7	21
Norfloxacino	2	2	2	10	7	15
Fosfomicina	1	1	1	3	1	4
Ceftriaxona	1	1	1	9	9	9
Doxiciclina	2	2	2	7	7	7
Gentamicina	1	1	1	4	4	4

La Tabla 38 expone las prescripciones antibióticas más habituales (como antibiótico principal) por tipos de ITU. Podemos observar que el antibiótico más empleado tanto en las ITU bajas no complicadas como en las complicadas, en varones o en mujeres con factores de riesgo (excepto en mujeres gestantes) fue ciprofloxacino, así como en las prostatitis donde abarcó el 53,1% de las prescripciones. EL segundo antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico, siendo el antibiótico más empleado en las pielonefritis y en sepsis, y también el segundo antibiótico más empleado en las ITU en mujeres gestantes. En este grupo el antibiótico más empleado fue fosfomicina.

Tabla 38.- Distribución de las Antibióticos más prescritos por ITU en función de la focalidad.

	ITU baja mujeres <65 sin FR		ITU baja varones		ITU baja con FR		ITU baja mujeres >65		ITU Gestación		Pielonefritis		Prostatitis		Sepsis	
Ciprofloxacino	263	31,7%	145	39,8%	302	35,2%	128	38,8%			72	21,6%	60	53,1%	2	4,0%
Amoxicilina+Clavulánico	215	25,9%	84	23,1%	229	26,7%	81	24,5%	26	23,0%	158	47,4%	9	8,0%	11	22,0%
Fosfomicina	156	18,8%	6	1,6%	47	5,5%	21	6,4%	70	61,9%	1	0,3%	1	0,9%		
Norfloxacino	68	8,2%	43	11,8%	74	8,6%	29	8,8%			7	2,1%	6	5,3%		
Cefuroxima	30	3,6%	9	2,5%	48	5,6%	14	4,2%	9	8,0%	8	2,4%	5	4,4%		
Levofloxacino	28	3,4%	25	6,9%	36	4,2%	14	4,2%			24	7,2%			6	12,0%
Cotrimoxazol	24	2,9%	11	3,0%	19	2,2%	8	2,4%			1	0,3%	9	8,0%		
Ofloxacino	7	0,8%	2	0,5%	6	0,7%	4	1,2%			1	0,3%	6	5,3%		
Ceftriaxona					9	1,0%					11	3,3%	1	0,9%	8	16,0%
Amoxicilina-Clavulánico/Gentamicina			1	0,3%							8	2,4%				
Amoxicilina-Clavulánico/Tobramicina			2	0,5%							3	0,9%	3	2,7%		
Amoxicilina	2	0,2%	2	0,5%					3	2,7%						
Cefixima	2	0,2%			1	0,1%										
Amoxicilina-Clavulánico/Ciprofloxacino											6	1,8%	1	0,9%		
Aztreonam															5	10,0%
Cefuroxima/Gentamicina					2	0,2%							1	0,9%		
Ciprofloxacino/Gentamicina			1	0,3%	1	0,1%					2	0,6%	2	1,8%		
Cefotaxima					3	0,3%					1	0,3%				
Otros	19	2,1%	14	4%	20	2,1%	5	1,5%	2	1,8%	12	3,6%	5	4,5%	13	26%
No Atb	13	1,6%	13	3,6%	38	4,4%	13	3,9%	2	1,8%	12	3,6%	2	1,8%	2	4,0%
No Especificado	3	0,4%	6	1,6%	23	2,6%	13	3,9%	1	0,9%	6	1,8%	2	1,8%	3	6,0%

En las pielonefritis el antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico, alcanzando casi la mitad de las prescripciones. Otros antibióticos empleados frecuentemente fueron ciprofloxacino (21,6%) y levofloxacino (7,2%).

En la sepsis de origen urinario los antibióticos elegidos con mayor frecuencia fueron amoxicilina-clavulánico (22%), ceftriaxona (16%), levofloxacino (12%) y aztreonam (10%).

La Figura 6 ilustra la distribución de casos por hospitales. Podemos observar que los hospitales con mayor número de casos son los hospitales B, D y E con más de 400 casos seguidos por los hospitales A, I y J con en torno a 300 casos. Los hospitales con menor recogida de casos fueron los hospitales C, F, G y H.

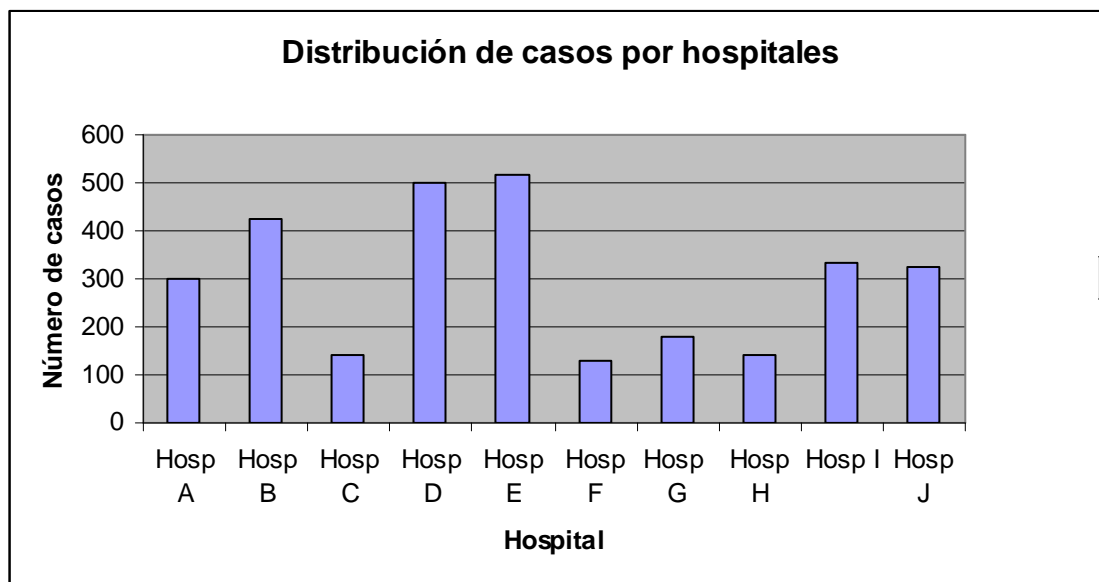


Figura 6. Distribución de casos por hospitales.

En la Figura 7 y la Tabla 39 se muestra la distribución de diagnósticos agrupados por centros. Destaca observar que la casuística más elevada en eventos graves del tipo pielonefritis, prostatitis o sepsis urinaria la presenta el hospital I con un 38,4%, 59,4% y 46% respectivamente (tabla 40), lo que se explica porque este centro es hospital de referencia de Urología. El hospital B presenta el mayor porcentaje de ITU en mujeres gestantes (30,1%), mientras que el hospital D presenta los porcentajes más elevados de ITU baja sin factores de riesgo (24,5% y 26,6% en mujeres y hombres respectivamente).

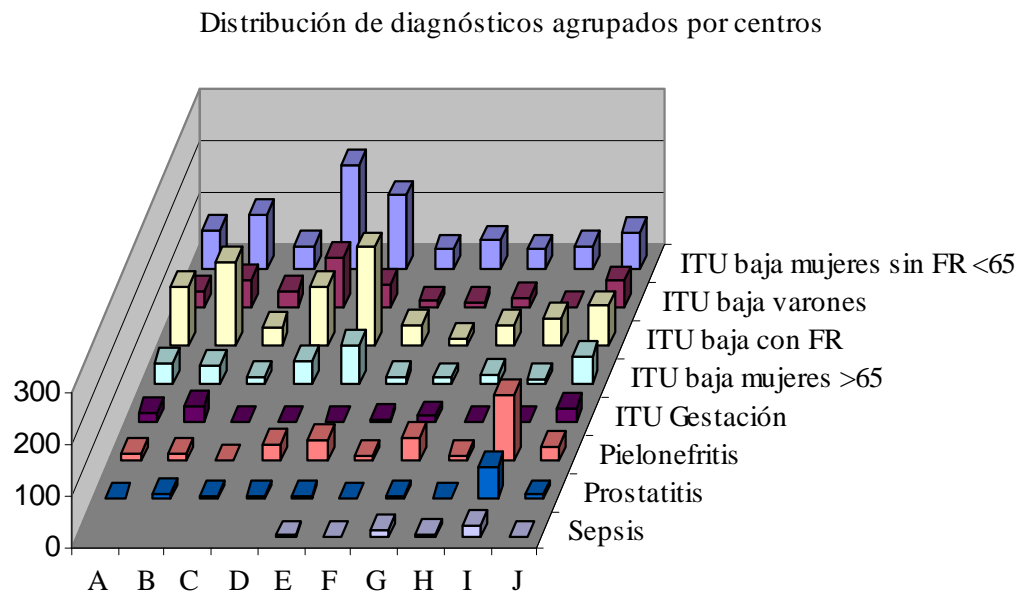


Figura 7. Distribución de diagnósticos agrupados por centros.

Tabla 39. Distribución de diagnósticos agrupados por centros

	ITU baja mujeres sin FR <65		ITU baja varones		ITU baja con FR		ITU baja mujeres >65		ITU Gestación		Pielonefritis		Prostatitis		Sepsis	
Hospital A	76	9,2%	34	9,3%	116	13,5%	41	12,4%	18	15,9%	14	4,2%	2	1,8%		
Hospital B	107	12,9%	56	15,4%	164	19,1%	38	11,5%	34	30,1%	17	5,1%	11	9,7%		
Hospital C	46	5,5%	32	8,8%	38	4,4%	14	4,2%	1	0,9%	4	1,2%	5	4,4%		
Hospital D	203	24,5%	97	26,6%	114	13,3%	46	13,9%	3	2,7%	32	9,6%	6	5,3%		
Hospital E	144	17,3%	47	12,9%	191	22,3%	77	23,3%	3	2,7%	42	12,6%	8	7,1%	4	8,0%
Hospital F	39	4,7%	13	3,6%	42	4,9%	15	4,5%	7	6,2%	12	3,6%	1	0,9%	2	4,0%
Hospital G	57	6,9%	10	2,7%	17	2,0%	13	3,9%	13	11,5%	46	13,8%	8	7,1%	15	30,0%
Hospital H	39	4,7%	21	5,8%	42	4,9%	21	6,4%	1	0,9%	11	3,3%	1	0,9%	5	10,0%
Hospital I	46	5,5%	2	0,5%	56	6,5%	12	3,6%	3	2,7%	128	38,4%	62	54,9%	23	46,0%
Hospital J	73	8,8%	52	14,3%	78	9,1%	53	16,1%	30	26,5%	27	8,1%	9	8,0%	1	2,0%

2. DESCRIPCIÓN DE LA VARIABILIDAD EXISTENTE EN LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES FOCALIDADES

Variabilidad en la prescripción por centros

2.1. ITU baja en mujeres < 65 años, no gestantes sin factores de riesgo

En la Tabla 40 se describe la variabilidad en la prescripción antibiótica global de todos los hospitales, considerando sólo los antibióticos más empleados.

En cada columna se presentan las frecuencias absolutas y relativas (%) con una estimación de heterogeneidad significativa ($p < 0,0001$). El rango de no prescripción entre los distintos hospitales se situó del 0 al 5,1%. El antibiótico más prescrito fue ciprofloxacino con un rango de 11,8% a 61,8%, seguido de amoxicilina-clavulánico (rango 3,9% al 54,9%) y fosfomicina (rango 9,2% al 38%). Al considerar de manera individualizada las seis grandes categorías de antibióticos cabe reseñar la amplia variabilidad documentada entre centros para todos ellos, en los que, como se puede observar, existen hábitos de prescripción muy diversificados. Este hecho se refleja de manera paradigmática en la Figura 8.

Distribución de antibióticos en Mujeres menores de 65 años, sin FR

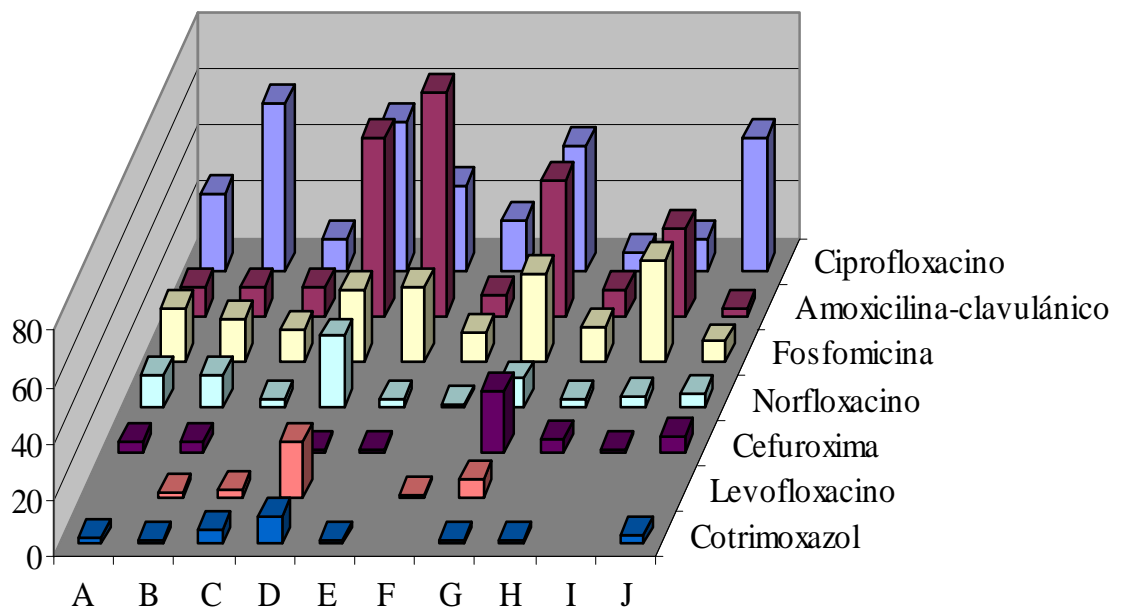


Figura 8. Variabilidad en la prescripción antibiótica por centros. Grupo ITU baja en mujeres menores de 65 años, no gestantes sin factores de riesgo

Tabla 40. Distribución de antibióticos por centros participantes en el grupo de ITU baja mujeres menores de 65 años, sin factores de riesgo.

	Hospital A		Hospital B		Hospital C		Hospital D		Hospital E		Hospital F		Hospital G		Hospital H		Hospital I		Hospital J	
Ciprofloxacino	27	35,1%	59	53,6%	11	23,9%	52	25,1%	30	20,8%	18	43,9%	44	25,9%	6	15,4%	11	11,8%	47	61,8%
Amoxicilina-clavulánico	10	13,0%	10	9,1%	10	21,7%	63	30,4%	79	54,9%	7	17,1%	48	28,2%	9	23,1%	31	33,3%	3	3,9%
Fosfomicina	19	24,7%	15	13,6%	11	23,9%	25	12,1%	26	18,1%	10	24,4%	31	18,2%	12	30,8%	36	38,7%	7	9,2%
Norfloxacino	11	14,3%	11	10,0%	3	6,5%	25	12,1%	3	2,1%	1	2,4%	10	5,9%	3	7,7%	4	4,3%	5	6,6%
Cefuroxima	4	5,2%	4	3,6%			1	0,5%	1	0,7%			22	12,9%	5	12,8%	1	1,1%	6	7,9%
Levofloxacino			2	1,8%	3	6,5%	20	9,7%			1	2,4%	7	4,1%						
Cotrimoxazol	2	2,6%	1	0,9%	5	10,9%	10	4,8%	1	0,7%			1	0,6%	1	2,6%			3	3,9%
Ofloxacino	1	1,3%															10	10,8%		
Cefixima	1	1,3%									1	2,4%	2	1,2%						
Amoxicilina													1	0,6%	1	2,6%			1	1,3%
No Atb			3	2,7%			7	3,5%	3	2,1%	1	2,4%	4	2,4%					2	2,6%
No Especificado	1	1,3%							1	0,7%	2	4,9%							1	1,3%

* Heterogeneidad significativa $p < 0,0001$

2.2 ITU baja en varones sin factores de riesgo.

El antibiótico más prescrito fue ciprofloxacino con un rango comprendido entre el 20% y el 69,2%, seguido de amoxicilina-clavulánico (rango del 0 al 66%) y norfloxacino (rango 0 al 19,6%). La heterogeneidad estimada mediante el test de la ji-cuadrado fue significativa $p < 0,0001$. Merece la pena destacar que existen hospitales en los que el arsenal terapéutico para este subgrupo es reducido, y se circunscribe a ciprofloxacino y a amoxicilina-clavulánico (hospital E) o a ciprofloxacino y norfloxacino (hospital F) y otros en los que existe una amplia dispersión de los grupos terapéuticos (hospitales C, D y G). Se pueden observar los datos detallados en la Tabla 41 e ilustrados en la Figura 9.

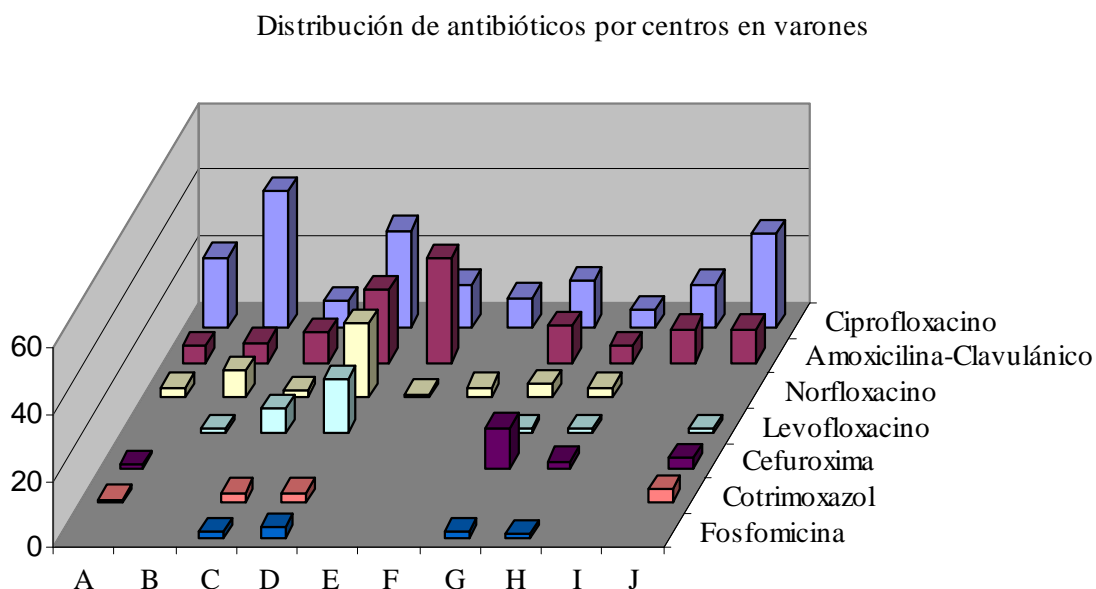


Figura 9. Variabilidad en la prescripción antibiótica por centros.

Grupo ITU baja en varones, no complicada

Tabla 41. Distribución de antibióticos por centros participantes. Grupo ITU baja en varones sin factores de riesgo

	Hospital A		Hospital B		Hospital C		Hospital D		Hospital E		Hospital F		Hospital G		Hospital H		Hospital I		Hospital J	
Ciprofloxacino	2 1	61,8%	41	67,2%	8	20,0%	29	25,9%	1 3	27,7%	9	69,2%	14	28,6%	5	23,8%	13	44,8%	28	50,9%
Amoxicilina-Clavulánico	5	14,7%	6	9,8%	9	22,5%	22	19,6%	3 1	66,0%			11	22,4%	5	23,8%	10	34,5%	10	18,2%
Norfloxacino	3	8,8%	8	13,1%	2	5,0%	22	19,6%	1	2,1%	3	23,1%	4	8,2%	3	14,3%				
Levofloxacino			1	1,6%	7	17,5%	16	14,3%					1	2,0%	1	4,8%			1	1,8%
Cefuroxima	1	2,9%											12	24,5%	2	9,5%			3	5,5%
Cotrimoxazol	1	2,9%			3	7,5%	3	2,7%											4	7,3%
Fosfomicina					2	5,0%	3	2,7%					2	4,1%	1	4,8%				
AmoxicilinaClavulánico/ Tobramicina					3	7,5%	5	4,5%												
Ofloxacino	1	2,9%	1	1,6%													5	17,2%		
Acidopipemidico	1	2,9%											1	2,0%						
Amoxicilina					1	2,5%	1	0,9%												
Penicilina					1	2,5%	1	0,9%												
Ceftriaxona/Azitromicina							1	0,9%	1	2,1%										
Otros antibióticos					1	2,5%	6	5,4%	2	4,2%			3	6,0%	1	4,8%			2	3,6%
No Atb			4	6,6%	2	5,0%	2	1,8%					1	2,0%	3	14,3%	1	3,4%	4	7,3%
No Especificado	1	2,9%			1	2,5%	1	0,9%			1	7,7%							3	5,5%

* Heterogeneidad significativa $p < 0,0001$

2.3 ITU baja con factores de riesgo.

La variabilidad de las ITU bajas con factores de riesgo se refleja en la Tabla 42. El antibiótico más prescrito fue de nuevo ciprofloxacino (rango del 11,9 al 56,8%) seguido de amoxicilina-clavulánico (rango del 6,8 al 60,7%) y norfloxacino (rango del 0 al 22,5%). Cabe señalar que en casi todos los hospitales (menos en los centros D y H) más del 50% de las prescripciones fueron ciprofloxacino o amoxicilina-clavulánico. El grado de heterogeneidad encontrado, sin embargo fue altamente significativo ($p < 0.0001$).

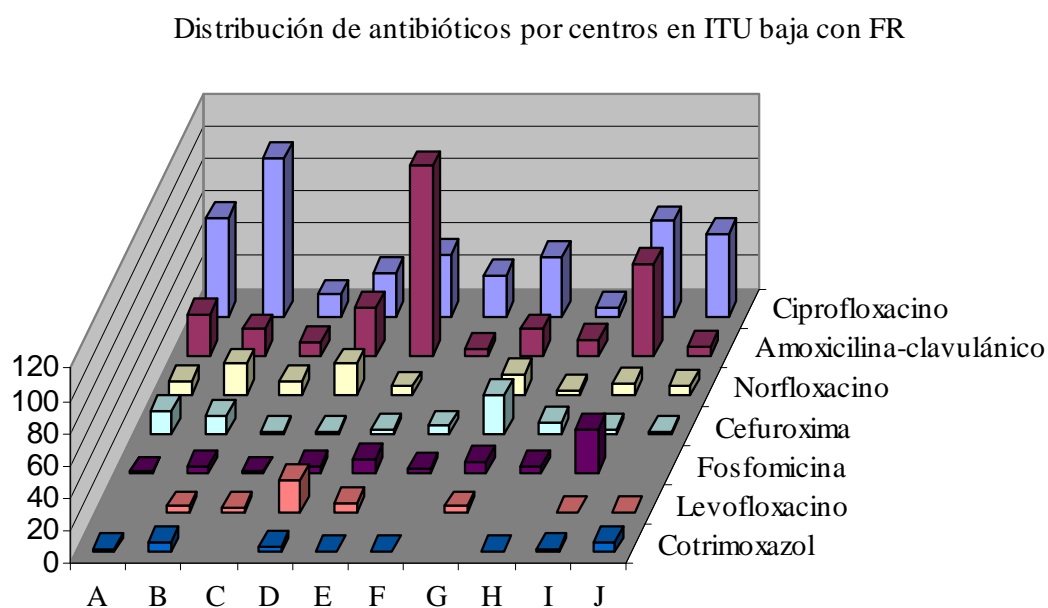


Figura 10: Variabilidad en la prescripción antibiótica por centros.
Grupo ITU baja con factores de riesgo

Tabla 42. Distribución de antibióticos en el grupo ITU baja con factores de riesgo

	Hosp A		Hosp B		Hosp C		Hosp D		Hosp E		Hosp F		Hosp G		Hosp H		Hosp I		Hosp J	
Ciprofloxacino	60	50,4%	97	52,7%	13	32,5%	27	22,9%	38	19,9%	25	56,8%	36	34,0%	5	11,9%	58	33,1%	50	56,8%
Amoxicilina-Clavulánico	25	21,0%	16	8,7%	8	20,0%	29	24,6%	116	60,7%	4	9,1%	16	15,1%	10	23,8%	56	32,0%	6	6,8%
Norfloxacino	9	7,6%	19	10,3%	9	22,5%	19	16,1%	5	2,6%			13	12,3%	3	7,1%	7	4,0%	6	6,8%
Cefuroxima	14	11,8%	11	6,0%	2	5,0%	2	1,7%	3	1,6%	5	11,4%	24	22,6%	7	16,7%	3	1,7%	2	2,3%
Fosfomicina	1	0,8%	5	2,7%	1	2,5%	5	4,2%	9	4,7%	3	6,8%	7	6,6%	4	9,5%	27	15,4%		
Levofloxacino			4	2,2%	3	7,5%	20	16,9%	6	3,1%			4	3,8%			1	0,6%	1	1,1%
Cotrimoxazol	2	1,7%	6	3,3%			3	2,5%	1	0,5%	1	2,3%			1	2,4%	2	1,1%	6	6,8%
Ofloxacino							1	0,8%									18	10,3%		
Ceftriaxona	4	3,4%							2	1,0%					3	7,1%				
Acido pipedímico					1	2,5%	2	1,7%									1	0,6%		
Cefuroxima/Gentamicina											2	4,5%	2	1,9%						
Cefotaxima									1	0,5%	2	4,5%								
Cefixima													1	0,9%					1	1,1%
Otros antibióticos	2	1,6%	2	1%	1	2,5%			2	1			2	1,8%	1	2,4%				
No Antibióticos	1	0,8%	20	10,9%	2	5,0%	5	4,2%			1	2,3%	1	0,9%	7	16,7%	1	0,6%	4	4,5%
No especificado	0	0,0%	4	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	8	4,2%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%	10	11,4%

- Heterogeneidad significativa $p < 0,0001$

2.4 ITU baja en mujeres mayores de 65 años.

De nuevo ciprofloxacino (rango del 19 al 69,8%) seguido de amoxicilina-clavulánico (rango del 0 al 58,4%) y norfloxacino (rango del 1,3 al 18,4%) fueron los antibióticos más prescritos. Los dos primeros sumaron más del 50% de las prescripciones en casi todos los centros (excepto centros C, D y H). Los datos se muestran en la Figura 11 y en la Tabla 43. La distribución de los antibióticos por hospitales presentó un grado de heterogeneidad significativo ($p < 0.0001$).

Distribución de antibióticos por centros en Mujeres > 65 años

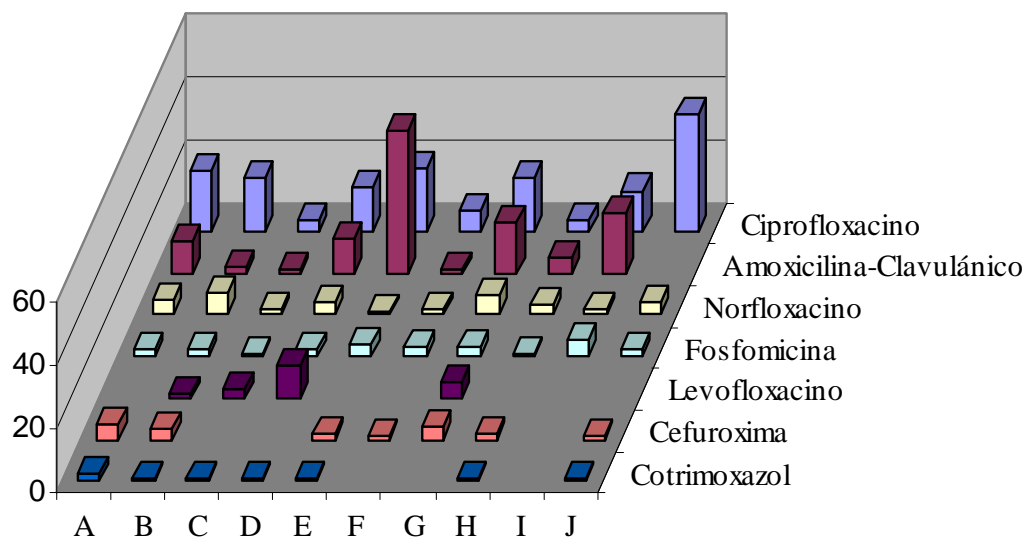


Figura 11. Variabilidad en la prescripción antibiótica por centros.
Grupo ITU baja en mujeres Mayores de 65 años

Tabla 43. Distribución de antibióticos por centros participantes en el grupo de ITU baja en mujeres mayores de 65 años

	Hosp A		Hosp B		Hosp C		Hosp D		Hosp E		Hosp F		Hosp G		Hosp H		Hosp I		Hosp J	
Ciprofloxacino	19	44,2%	17	44,7%	4	26,7%	14	29,8%	20	26,0%	7	46,7%	17	30,90%	4	19,00%	13	29,50%	37	69,80%
Amoxicilina-Clavulánico	10	23,3%	2	5,3%	1	6,7%	11	23,4%	45	58,4%	1	6,7%	16	29,10%	5	23,80%	19	43,20%		
Norfloxacino	5	11,6%	7	18,4%	2	13,3%	4	8,5%	1	1,3%	2	13,3%	6	10,90%	3	14,30%	2	4,50%	4	7,50%
Fosfomicina	2	4,7%	2	5,3%	1	6,7%	2	4,3%	4	5,2%	3	20,0%	3	5,50%	1	4,80%	5	11,40%	2	3,80%
Levofloxacino			1	2,6%	3	20,0%	10	21,3%					5	9,10%						
Cefuroxima	5	11,6%	3	7,9%					2	2,6%	1	6,7%	4	7,30%	2	9,50%			1	1,90%
Cotrimoxazol	2	4,7%	1	2,6%	1	6,7%	1	2,1%	1	1,3%					1	4,80%			1	1,90%
Ofloxacino			1	2,6%													5	11,40%		
Moxifloxacino													2	3,60%						
Amoxicilina													1	1,80%						
Cefixima													1	1,80%						
Cefonicid							1	2,1%												
Doxiciclina									1	1,3%										
Pefloxacino															1	4,80%				
Ceftibuteno																			1	1,90%
No Atb			4	10,5%			2	4,3%			1	6,7%			4	19,00%			2	3,80%
No Especificado					3	20,0%	2	4,3%	3	3,9%									5	9,40%

- Heterogeneidad significativa $p < 0,0001$

2.5 ITU en Gestantes.

El antibiótico más prescrito fue fosfomicina con un rango entre 0 y 100%. El segundo antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico con un rango comprendido entre el 0 y el 100% y en tercer lugar cefuroxima, con rango entre el 0 y el 42%. Destacamos la existencia de hospitales con baja casuística (hospitales C y H: 1 caso, hospitales D, E e I: 3 casos). La Figura 9 ilustra la distribución de antibióticos en el grupo gestantes. La Tabla 44 nos muestra los valores absolutos y los porcentajes. El grado de heterogeneidad fue significativo ($p < 0,001$).

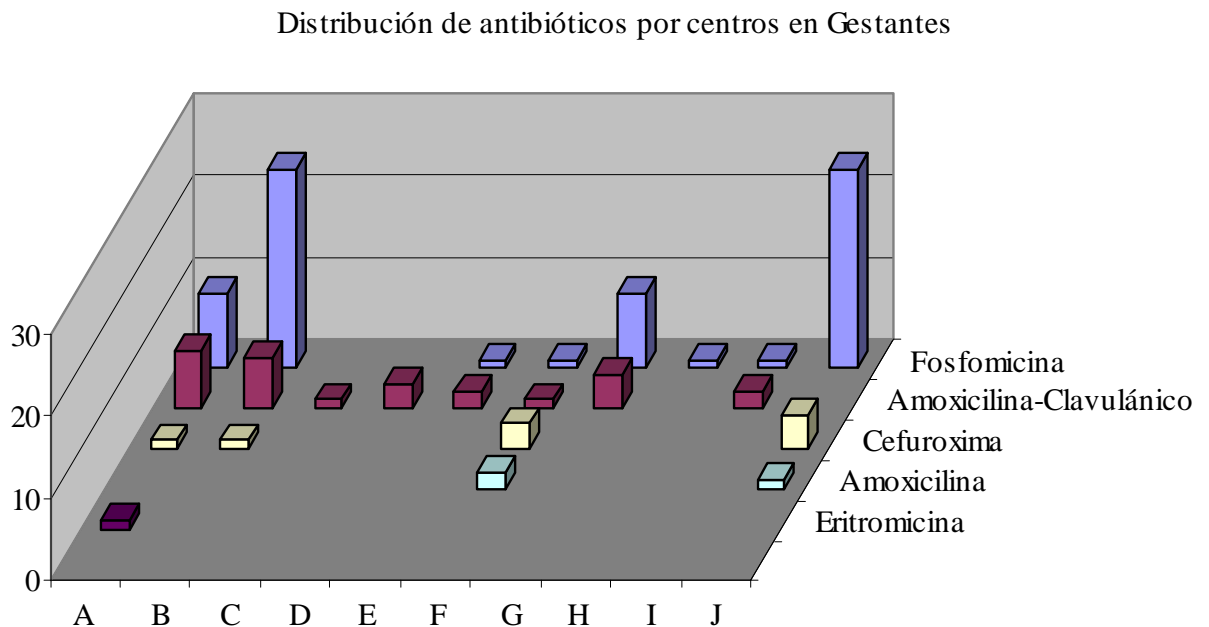


Figura 12. Variabilidad en la prescripción antibiótica por centros. Grupo Gestantes

Tabla 44.- Distribución de antibióticos por centros participantes en el grupo Gestantes

	Hosp A		Hosp B		Hosp C		Hosp D		Hosp E		Hosp F		Hosp G		Hosp H		Hosp I		Hosp J	
Fosfomicina	9	50,0%	24	70,6%					1	33,3%	1	14,3%	9	69,20%	1	100,00%	1	33,30%	24	80,00%
Amoxicilina-Clavulánico	7	38,9%	6	17,6%	1	100,0%	3	100,0%	2	66,7%	1	14,3%	4	30,80%			2	66,70%		
Cefuroxima	1	5,6%	1	2,9%							3	42,9%							4	13,30%
Amoxicilina											2	28,6%							1	3,30%
Eritromicina	1	5,6%																		
No Atb			1	2,9%															1	3,30%
No Especificado			1	2,9%																

- Heterogeneidad significativa ($p < 0,0001$)

2.6 Pielonefritis.

El antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico (rango entre 0 y 75,8%) seguido de ciprofloxacino (rango entre 0 y 59,3%) y levofloxacino (rango entre 0 y 75%). Destaca la existencia de centros con un número elevado de casos (hospital I) y otros con apenas 4 o 5 casos (hospital C y H). Podemos observar que algunos centros emplean un amplio arsenal terapéutico como el hospital G, mientras otros como el I donde el 75% de las prescripciones son amoxicilina-clavulánico. El grado de heterogeneidad fue significativo ($p < 0,0001$). Podemos ver estos resultados en la Figura 13 y Tabla 45.

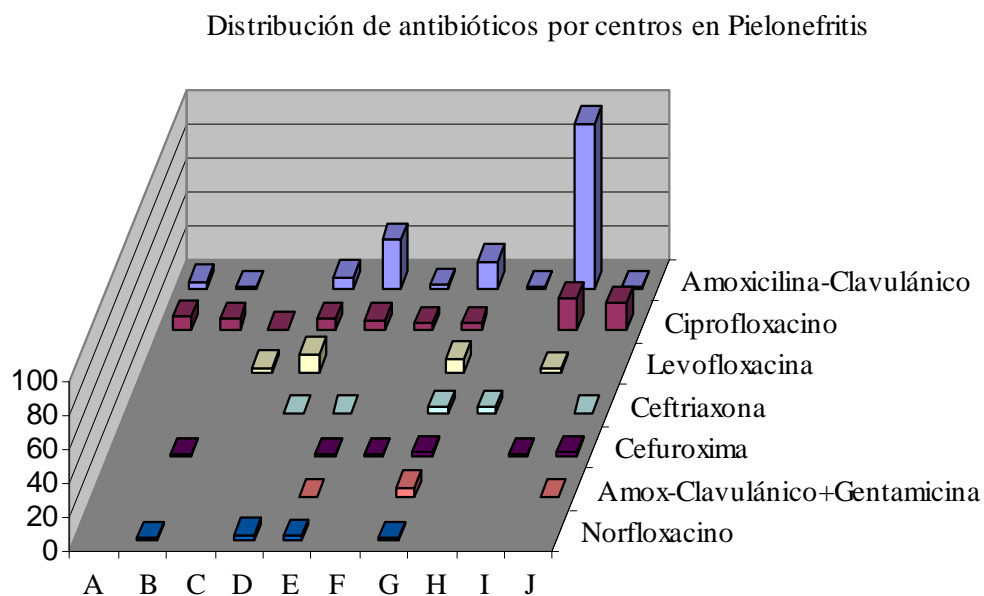


Figura 13. Variabilidad en la prescripción antibiótica por centros.
Grupo Pielonefritis

Tabla 45. Distribución de antibióticos por centros participantes en Pielonefritis (No gestantes)

	Hosp A		Hosp B		Hosp C		Hosp D		Hosp E		Hosp F		Hosp G		Hosp H		Hosp I		Hosp J	
Amoxicilina+Clavulánico	4	28,6%	1	5,9%			7	21,9%	29	69,0%	2	16,7%	16	34,8%	1	9,1%	97	75,8%	1	3,7%
Ciprofloxacino	8	57,1%	7	41,2%	1	25,0%	7	21,9%	6	14,3%	4	33,3%	4	8,7%			19	14,8%	16	59,3%
Levofloxacina					3	75,0%	11	34,4%					8	17,4%			2	1,6%		
Ceftriaxona							1	3,1%	1	2,4%			4	8,7%	4	36,4%			1	3,7%
Cefuroxima			1	5,9%					1	2,4%	1	8,3%	2	4,3%			1	0,8%	2	7,4%
Amoxicilina-Clavulánico/Gentamicina									1	2,4%			6	13,0%					1	3,7%
Norfloxacino			1	5,9%			3	9,4%	2	4,8%			1	2,2%						
Amoxicilina-Clavulánico/Ciprofloxacino							1	3,1%			1	8,3%					4	3,1%		
Amoxicilina-Clavulánico/Tobramicina							2	6,3%									1	0,8%		
Ceftriaxona/Cefuroxima													2	4,3%						
Ciprofloxacino/Gentamicina													2	4,3%						
Ampicilina																	1	0,8%		
Cefotaxima									1	2,4%										
Cotrimoxazol			1	5,9%																
Etambutol											1	8,3%								
Fosfomicina			1	5,9%																
Metronidazol															1	9,1%				
Otros antibióticos									1	2,4%	1	8,3%	1	2,2%			3	2,4%		
No Atb	1	7,1%	4	23,5%							1	8,3%			5	45,5%			1	3,7%
No Especificado											1	8,3%							5	18,5%

* Heterogeneidad significativa ($p < 0,0001$)

2.7 Prostatitis.

El antibiótico más prescrito fue ciprofloxacino (rango del 0 al 100%) seguido de amoxicilina-clavulánico (rango 0 al 12,5%) y cotrimoxazol (rango del 0 al 100%). Cabe reseñar el amplio número de casos de prostatitis en el hospital I. La Tabla 46 y la Figura 14 nos muestran la distribución de antibióticos en esta focalidad. El grado de heterogeneidad fue significativo ($p < 0.0001$).

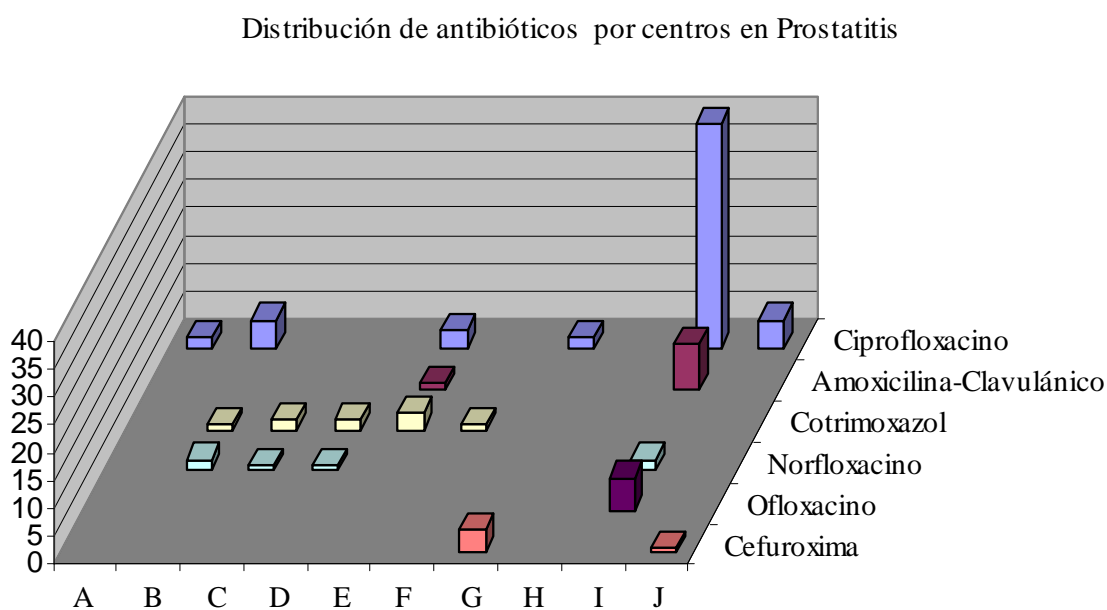


Figura 14. Distribución de antibióticos por grupos participantes en el grupo Prostatitis

Tabla 46. Distribución de antibióticos por centros participantes en Prostatitis

	Hosp A		Hosp B		Hosp C		Hosp D		Hosp E		Hosp F		Hosp G		Hosp H		Hosp I		Hosp J	
Ciprofloxacino	2	100,0%	5	45,5%					3	37,5%			2	25,0%			43	69,4%	5	55,6%
Amoxicilina+Clavulánico									1	12,5%							8	12,9%		
Cotrimoxazol			1	9,1%	2	40,0%	2	33,3%	3	37,5%	1	100,0%								
Norfloxacino			2	18,2%	1	20,0%	1	16,7%									2	3,2%		
Ofloxacino																	6	9,7%		
Cefuroxima													4	50,0%					1	11,1%
Amoxicilina-Clavulánico/Tobramicina					1	20,0%	2	33,3%												
Ciprofloxacino/Gentamicina																	1	1,6%	1	11,1%
Ceftriaxona																			1	11,1%
Doxiciclina					1	20,0%														
Fosfomicina							1	16,7%												
Amoxicilina-Clavulánico/Ciprofloxacino																	1	1,6%		
Cefuroxima/Gentamicina													1	12,5%						
Cefuroxima/Tobramicina													1	12,5%						
Ciprofloxacino/Cefuroxima			1	9,1%																
Ciprofloxacino/Tobramicina			1	9,1%																
Levofloxacino/Fosfomicina															1	100,0%				
No Atb			1	9,1%															1	11,1%
No Especificado									1	12,5%							1	1,6%		

* Heterogeneidad significativa (p<0,0001)

2.8. Sepsis de origen urinario.

La Tabla 47 expone y la Figura 15 ilustra la distribución de antibióticos en el grupo sepsis de origen urinario. El antibiótico más prescrito fue amoxicilina-clavulánico seguido de ceftriaxona y levofloxacino. No se registraron casos de sepsis en todos los centros los días de muestreo.

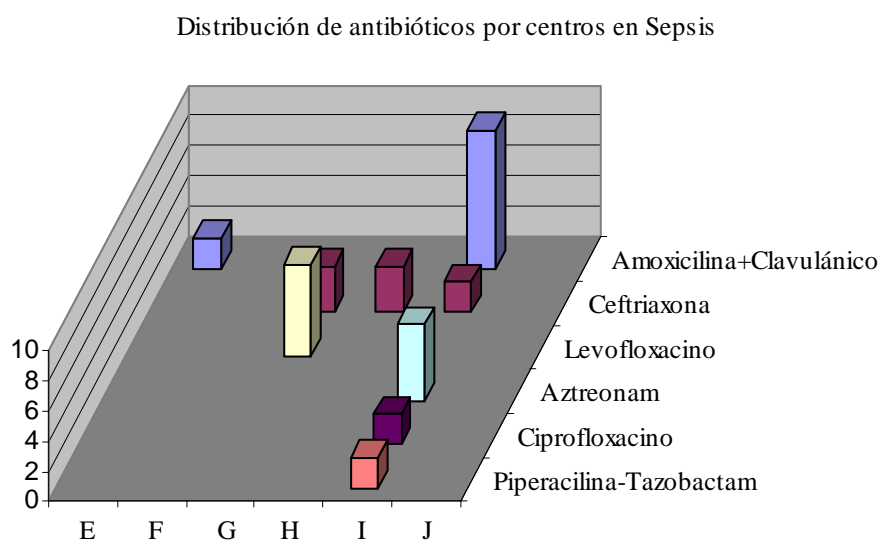


Figura 15. Distribución de antibióticos por centros en el grupo Sepsis

Tabla 47. Distribución de antibióticos por centros participantes en Sepsis

	Hosp E		Hosp F		Hosp G		Hosp H		Hosp I		Hosp J	
Amoxicilina+Clavulánico	2	50,0%							9	39,1%		
Ceftriaxona					3	20,0%	3	60,0%	2	8,7%		
Levofloxacino					6	40,0%						
Aztreonam									5	21,7%		
Ciprofloxacino									2	8,7%		
Piperacilina-Tazobactam									2	8,7%		
Gentamicina	1	25,0%										
Imipenem-Cilastatina					1	6,7%						
Amoxicilina-Clavulánico/Aztreonam									1	4,3%		
Amoxicilina-Clavulánico/Diritrom					1	6,7%						
Ampicilina/Cefuroxima									1	4,3%		
Aztreonam/Imipenem									1	4,3%		
Ceftacidima/Amikacina	1	25,0%										
Ceftriaxona/Ciprofloxacino					1	6,7%						
Ceftriaxona/Clindamicina					1	6,7%						
Ceftriaxona/Gentamicina					1	6,7%						
Cefuroxima/Piperacililina					1	6,7%						
No Atb							1	20,0%			1	100,0%
No Especificado			2	100,0%			1	20,0%				

- Heterogeneidad significativa (p=0,00046)

3. IDONEIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN FUNCIÓN DE LAS FOCALIDADES ATENDIDAS

Tras comprobar la adecuación en la prescripción antibiótica a las recomendaciones de la conferencia de consenso, se clasificaron todas ellas en las prescripciones de primera elección, alternativas y uso inapropiado. El porcentaje global mayor fue el de uso alternativo con un 44%, seguido del de primera elección con un 42% y mucho menor el uso inapropiado, con un 14% de las prescripciones.

La Figura 16 representa los porcentajes de idoneidad de la prescripción antibiótica de forma global, en todos los hospitales.

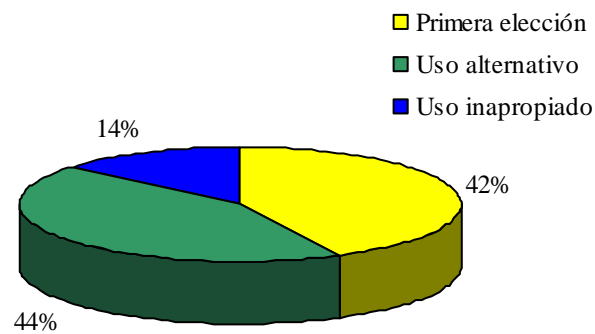


Figura 16. Porcentajes de idoneidad de la prescripción antibiótica

En la Tabla 48 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes de idoneidad por hospitales en la prescripción antibiótica global

Tabla 48. Idoneidad global por centros (heterogeneidad $p < 0,0001$).

Centro	Idoneidad Global					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp A	122	41,1%	147	49,5%	28	9,4%
Hosp B	147	37,9%	178	45,9%	63	16,2%
Hosp C	52	38,8%	42	31,3%	40	29,9%
Hosp D	201	41,4%	173	35,7%	111	22,9%
Hosp E	276	54,9%	192	38,2%	35	7,0%
Hosp F	43	35,2%	60	49,2%	19	15,6%
Hosp G	63	37,7%	87	52,1%	17	10,2%
Hosp H	48	40,7%	46	39,0%	24	20,3%
Hosp I	184	56,1%	114	34,8%	30	9,1%
Hosp j	101	36,7%	145	52,7%	29	10,5%
Total	1237	43,9%	1184	42,0%	396	14,1%

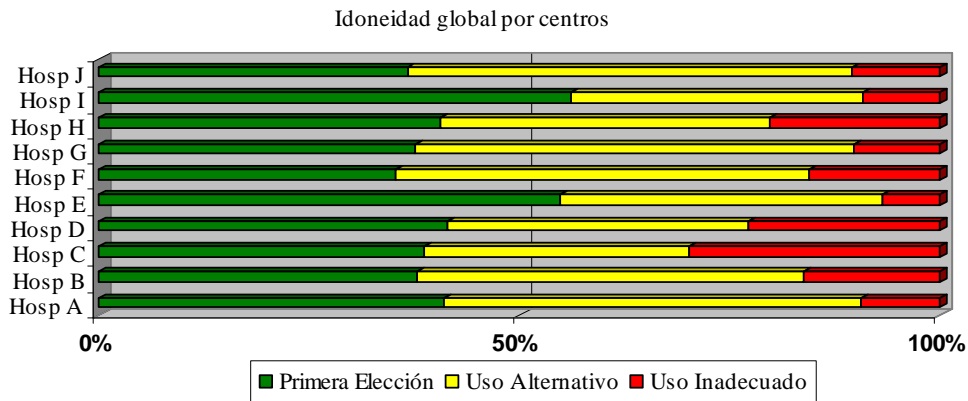


Figura 17. Idoneidad global por centros

El porcentaje de idoneidad de la prescripción considerado como de primera elección osciló entre el 35,2% (hospital F) y el 56,1% (hospital I). Por lo que hace referencia al uso inadecuado el porcentaje osciló entre el 7% (hospital E) y el 29,9% (hospital C). La heterogeneidad entre hospitales resultó altamente significativa ($p < 0.0001$)

3.1 Idoneidad en la prescripción antibiótica en ITU baja en mujeres menores de 65 años.

La Tabla 49 expone la idoneidad en la prescripción antibiótica en cistitis de mujeres de menos de 65 años en los hospitales valorados, con una estimación de heterogeneidad muy significativa ($p < 0.0001$).

El porcentaje de idoneidad de la prescripción antibiótica considerado como de primera elección se encuentra entre el 41,3% y 81% siendo mucho más elevado que el documentado en otras focalidades.

Tabla 49. Idoneidad para el grupo ITU baja en mujeres menores de 65 años sin factores de riesgo. ($p < 0,0001$).

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hospital A	58	77,3%	14	18,7%	3	4,0%
Hospital B	85	81,0%	14	13,3%	6	5,7%
Hospital C	25	54,3%	10	21,7%	11	23,9%
Hospital D	105	51,7%	64	31,5%	34	16,7%
Hospital E	59	41,3%	80	55,9%	4	2,8%
Hospital F	29	74,4%	7	17,9%	3	7,7%
Hospital G	85	50,0%	70	41,2%	15	8,8%
Hospital H	21	56,8%	14	37,8%	2	5,4%
Hospital I	61	65,6%	32	34,4%		
Hospital J	59	80,8%	9	12,3%	5	6,8%

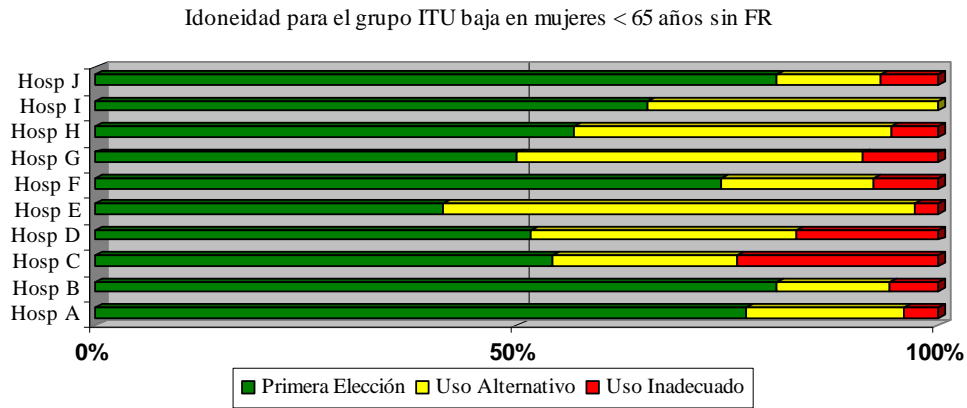


Figura 18. Idoneidad para el grupo ITU baja en mujeres menores de 65 años, sin factores de riesgo. ($p < 0,0001$).

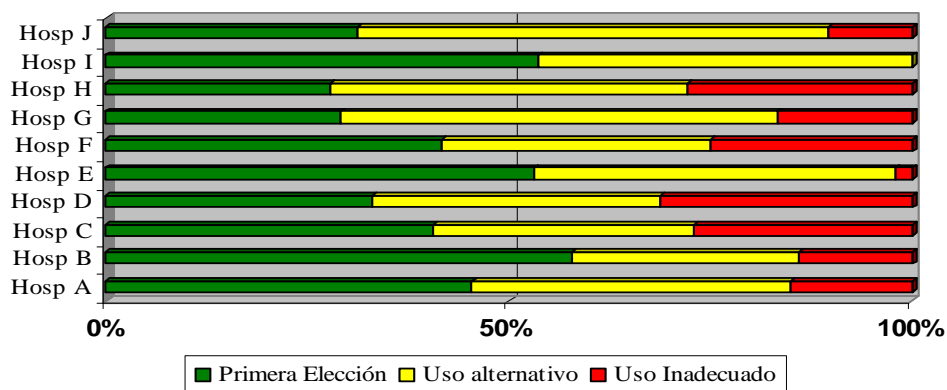
3.2 Idoneidad en la prescripción antibiótica del grupo ITU baja en varones.

El porcentaje de antibióticos prescritos de primera elección oscila entre 27.8% y 57.9%. El porcentajes de antibióticos considerado como uso inapropiado oscila entre 0 y 31.2%. La prescripción inadecuada fue superior al grupo mujeres menores de 65 años sin factores de riesgo. Los datos se muestran en la Tabla 50 y la Figura 19.

Tabla 50. Idoneidad para el grupo ITU baja en varones. ($p=0,0001$).

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hospital A	15	45,5%	13	39,4%	5	15,2%
Hospital B	33	57,9%	16	28,1%	8	14,0%
Hospital C	15	40,5%	12	32,4%	10	27,0%
Hospital D	36	33,0%	39	35,8%	34	31,2%
Hospital E	25	53,2%	21	44,7%	1	2,1%
Hospital F	5	41,7%	4	33,3%	3	25,0%
Hospital G	14	29,2%	26	54,2%	8	16,7%
Hospital H	5	27,8%	8	44,4%	5	27,8%
Hospital I	15	53,6%	13	46,4%		
Hospital J	15	31,3%	28	58,3%	5	10,4%

Idoneidad para el grupo de ITU baja en varones

Figura 19. Idoneidad para el grupo ITU baja en varones ($p=0,0001$).

3.3. Idoneidad para el grupo ITU baja con factores de riesgo.

El porcentaje de antibióticos prescritos como primera elección osciló entre el 9,5% y el 63%. Es de resaltar el hecho de que los porcentajes de primera elección son

inferiores a los hallados en otras focalidades, en ocho de los diez hospitales no superó el 35% de las prescripciones. La mayoría de las prescripciones fueron de tipo alternativo, aunque algunos centros como el hospital C superaron el 30% de prescripciones de tipo inadecuado. Los datos se muestran en la Tabla 51 y la Figura 20.

Tabla 51. Idoneidad para el grupo ITU baja con F.Riesgo ($p < 0,0001$)

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp A	25	21,2%	80	67,8%	13	11,0%
Hosp B	16	10,0%	112	70,0%	32	20,0%
Hosp C	8	21,1%	18	47,4%	12	31,6%
Hosp D	29	25,7%	52	46,0%	32	28,3%
Hosp E	116	63,4%	51	27,9%	16	8,7%
Hosp F	4	9,5%	34	81,0%	4	9,5%
Hosp G	17	16,2%	66	62,9%	22	21,0%
Hosp H	10	28,6%	15	42,9%	10	28,6%
Hosp I	56	32,4%	80	46,2%	37	21,4%
Hosp J	8	10,8%	54	73,0%	12	16,2%

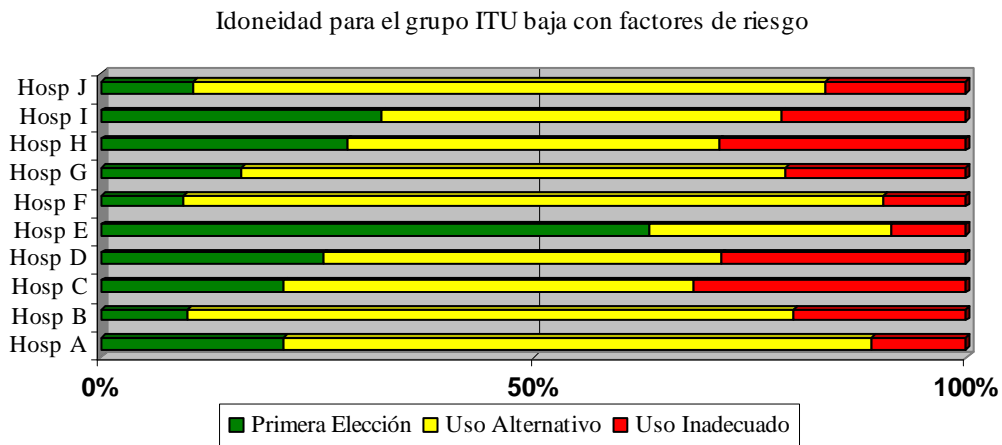


Figura 20. Idoneidad para el grupo ITU baja con factores de riesgo ($p < 0,0001$).

3.4 Idoneidad para el grupo ITU mujeres mayores de 65 años.

El porcentaje de antibióticos prescritos de primera elección osciló entre el 2,2% y el 60,8%. La prescripción inadecuada osciló entre el 9,5% y el 35,7%. Cabe reseñar que existen centros con proporciones de prescripción de primera elección muy bajas, concretamente cuatro centros no llegan al 10% de las prescripciones. No obstante, cuando la idoneidad se refiere conjuntamente a la consideración de fármacos de primera elección y uso alternativo, los porcentajes crecen notoriamente y superan siempre a los descritos como de uso inapropiado, independientemente del centro que se considere. Estos datos se muestran en la Tabla 52 y en la Figura 21.

Tabla 52. Idoneidad para el grupo ITU baja Mujeres mayores de 65 años.
($p < 0,0001$)

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp A	10	23,3%	24	55,8%	9	20,9%
Hosp B	2	5,9%	22	64,7%	10	29,4%
Hosp C	1	8,3%	7	58,3%	4	33,3%
Hosp D	11	25,6%	25	58,1%	7	16,3%
Hosp E	45	60,8%	22	29,7%	7	9,5%
Hosp F	1	7,1%	8	57,1%	5	35,7%
Hosp G	17	30,9%	26	47,3%	12	21,8%
Hosp H	5	29,4%	6	35,3%	6	35,3%
Hosp I	19	43,2%	18	40,9%	7	15,9%
Hosp J	1	2,2%	38	82,6%	7	15,2%

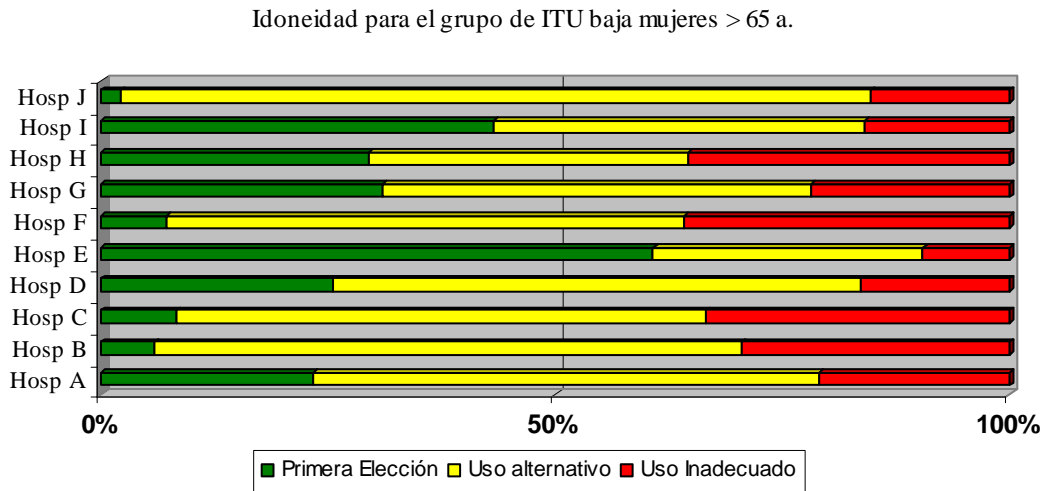


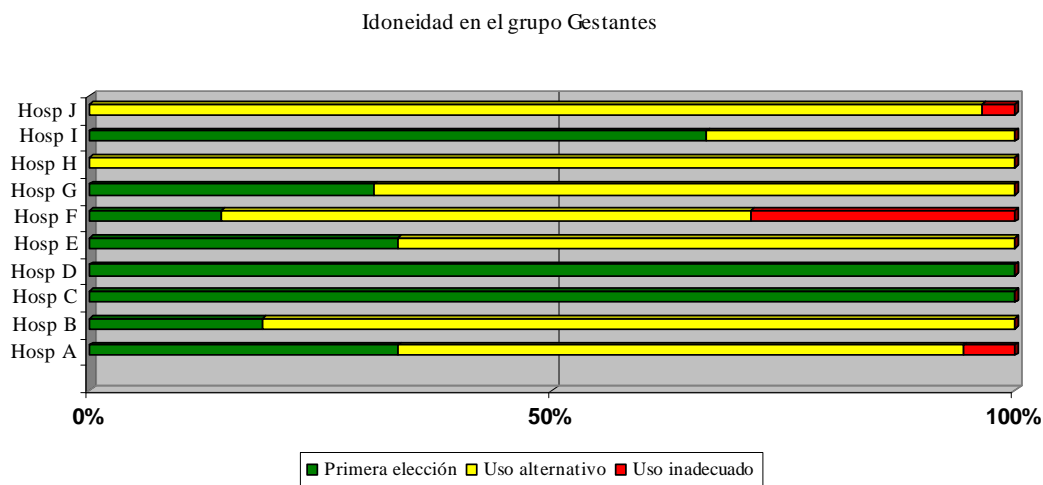
Figura 21. Idoneidad para el grupo ITU baja mujeres mayores de 65 años. ($p < 0,0001$)

3.5. Idoneidad en el grupo Gestantes.

En este grupo los porcentajes de primera elección oscilaron entre el 0 y el 100%. La prescripción inadecuada osciló entre el 0 y el 28%. Puede apreciarse que el mayor peso corresponde al porcentaje en la prescripción de uso alternativo, con valores que oscilan entre un 0 % y un 100%. En dos de los diez hospitales estudiados no se objetivó ninguna prescripción caracterizada como de primera elección En tres hospitales se registraron casos de prescripción inadecuada.

Tabla 53. Idoneidad en el grupo Gestantes

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp A	6	33,3%	11	61,1%	1	5,6%
Hosp B	6	18,8%	26	81,3%		
Hosp C	1	100,0%				
Hosp D	3	100,0%				
Hosp E	1	33,3%	2	66,7%		
Hosp F	1	14,3%	4	57,1%	2	28,6%
Hosp G	4	30,8%	9	69,2%		
Hosp H			1	100,0%		
Hosp I	2	66,7%	1	33,3%		
Hosp J			28	96,6%	1	3,4%

Figura 22. Idoneidad en el grupo Gestantes ($p < 0,001$)

3.6. Idoneidad en el grupo Pielonefritis

En el análisis pormenorizado por centros es de destacar que el 60% de los mismos superan las proporciones del 50% en prescripciones de primera elección, lo que supone una proporción mayor a la hallada en otros grupos. El porcentaje de prescripción inadecuada osciló entre el 0% (tres hospitales no prescribieron ningún antibiótico inadecuado) y el 30% del hospital B. La Tabla 54 y la Figura 23 vienen a completar y remarcar el análisis de este subgrupo, donde se observa clara mejoría en la idoneidad de la prescripción con respecto a otros grupos.

Tabla 54. Idoneidad para el grupo Pielonefritis (p<0,0001).

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp A	6	46,2%	7	53,8%		
Hosp B	6	46,2%	3	23,1%	4	30,8%
Hosp C	4	100,0%				
Hosp D	24	75,0%	5	15,6%	3	9,4%
Hosp E	26	61,9%	13	31,0%	3	7,1%
Hosp F	4	40,0%	5	50,0%	1	10,0%
Hosp G	15	32,6%	30	65,2%	1	2,2%
Hosp H	4	66,7%	1	16,7%	1	16,7%
Hosp I	76	59,4%	50	39,1%	2	1,6%
Hosp J	17	81,0%	4	19,0%		

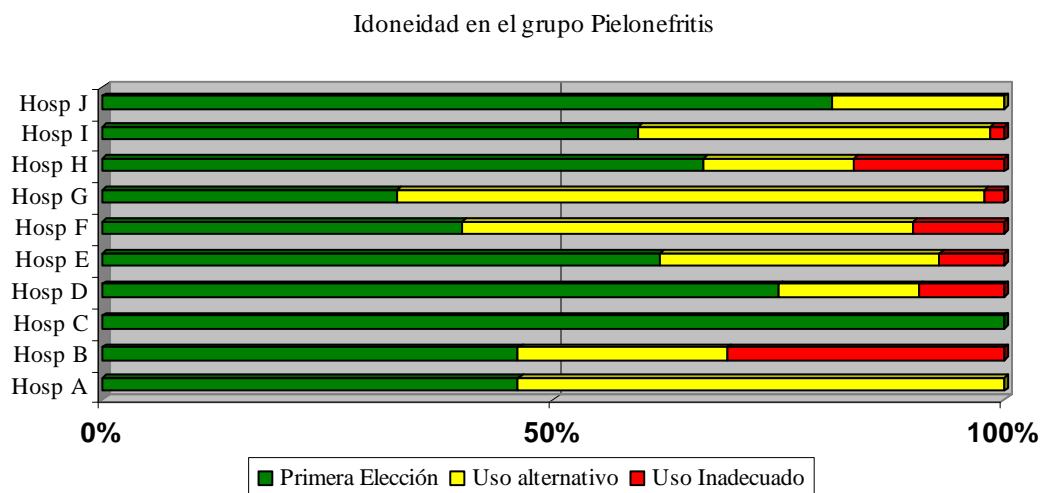


Figura 23. Idoneidad para el grupo Pielonefritis ($p < 0,0001$).

3.7. Idoneidad en el grupo Prostatitis

Debido al bajo número de casos en muchos de los centros encontramos grandes diferencias en la prescripción. Los hospitales A, F y H registraron el 100% de sus prescripciones de primera elección, uso inadecuado y uso alternativo respectivamente. El hospital I, que registró la mayoría de los casos, con un número de pacientes superior a la suma de los de los demás centros, presentó un 80,3 % de las prescripciones de primera elección, un 16,4 % de uso alternativo y un 3,3% de prescripción inadecuada.

Tabla 55.- Idoneidad para el grupo Prostatitis ($p < 0,0001$)

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp A	2	100,0%				
Hosp B	5	50,0%	2	20,0%	3	30,0%
Hosp C			1	20,0%	4	80,0%
Hosp D			2	33,3%	4	66,7%
Hosp E	3	42,9%	1	14,3%	3	42,9%
Hosp F					1	100,0%
Hosp G	2	25,0%	6	75,0%		
Hosp H			1	100,0%		
Hosp I	49	80,3%	10	16,4%	2	3,3%
Hosp J	6	75,0%	2	25,0%		

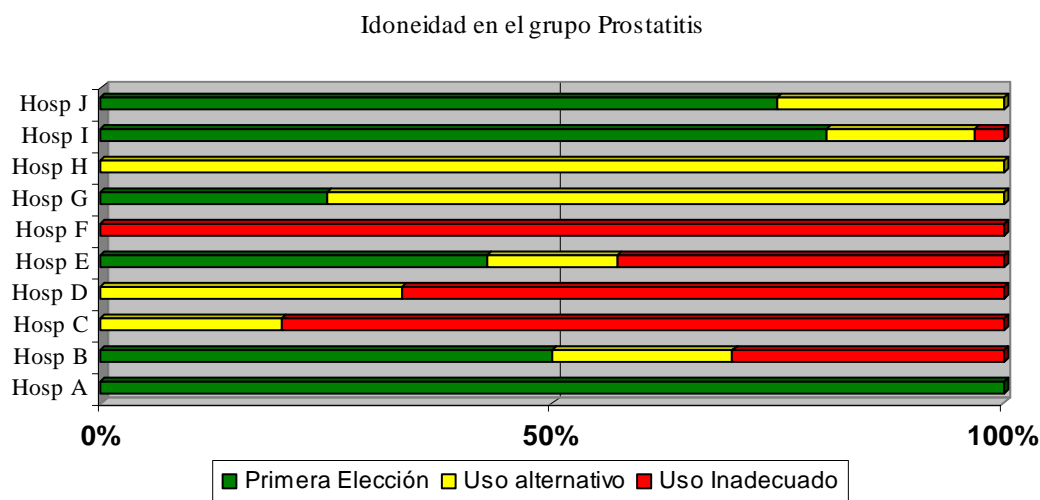


Figura 24. Idoneidad para el grupo Prostatitis ($p < 0,0001$).

3.8. Idoneidad en el grupo Sepsis de origen urinario

Sólo cuatro de los diez centros registraron casos de sepsis de origen urinario. Dos de ellos no realizaron ninguna prescripción inadecuada, entre ellos el hospital I, con el mayor número de casos de sepsis. Sin embargo, a pesar de registrar este centro más de la mitad de los casos, realizó el 91,3% de las prescripciones de uso alternativo. El centro G, también con un número alto de registros, presentó un 6,3% de prescripción inadecuada. La Tabla 56 y la Figura 25 muestran la idoneidad en este grupo.

Tabla 56. Idoneidad para el grupo Sepsis.

Centro	Idoneidad incluido No Esp					
	Primera Elección		Uso Alternativo		Uso Inadecuado	
Hosp E	1	25,0%	2	50,0%	1	25,0%
Hosp G	6	40,0%	8	53,3%	1	6,7%
Hosp H	3	100,0%				
Hosp I	2	8,7%	21	91,3%		

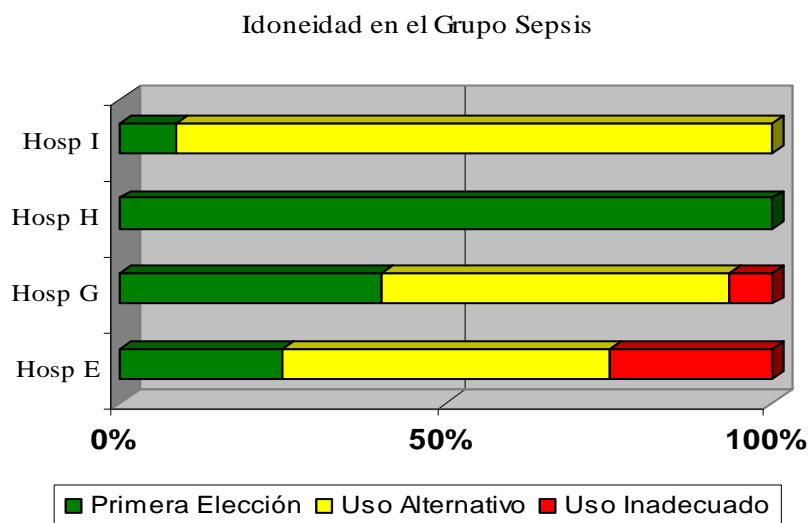


Figura 25. Idoneidad en el grupo Sepsis ($p < 0,001$)

La Figura 26 resume las frecuencias de idoneidad en porcentajes de la prescripción antibiótica por grupos de ITU. Los grupos de ITU con mayor proporción de prescripciones de primera elección fueron; ITU baja en mujeres sin factores de riesgo, prostatitis y pielonefritis, y el de menor proporción el de gestantes. Los grupos con mayor proporción de prescripción inadecuada fueron el de ITU baja en varones o en mujeres complicada, donde se prescribió con frecuencia fosfomicina y norfloxacino, ambos de uso inadecuado.

Este gráfico se ha realizado considerando como una sola categoría los siguientes grupos; 1) por un lado, el grupo ITU baja complicada (en varones y/o con factores de riesgo), y, 2) por otro lado, el grupo ITU en mujeres mayores de 65 años con el de menores de 65 años, debido a que compartían criterios de idoneidad similares en el tratamiento en las directrices iniciales del panel.

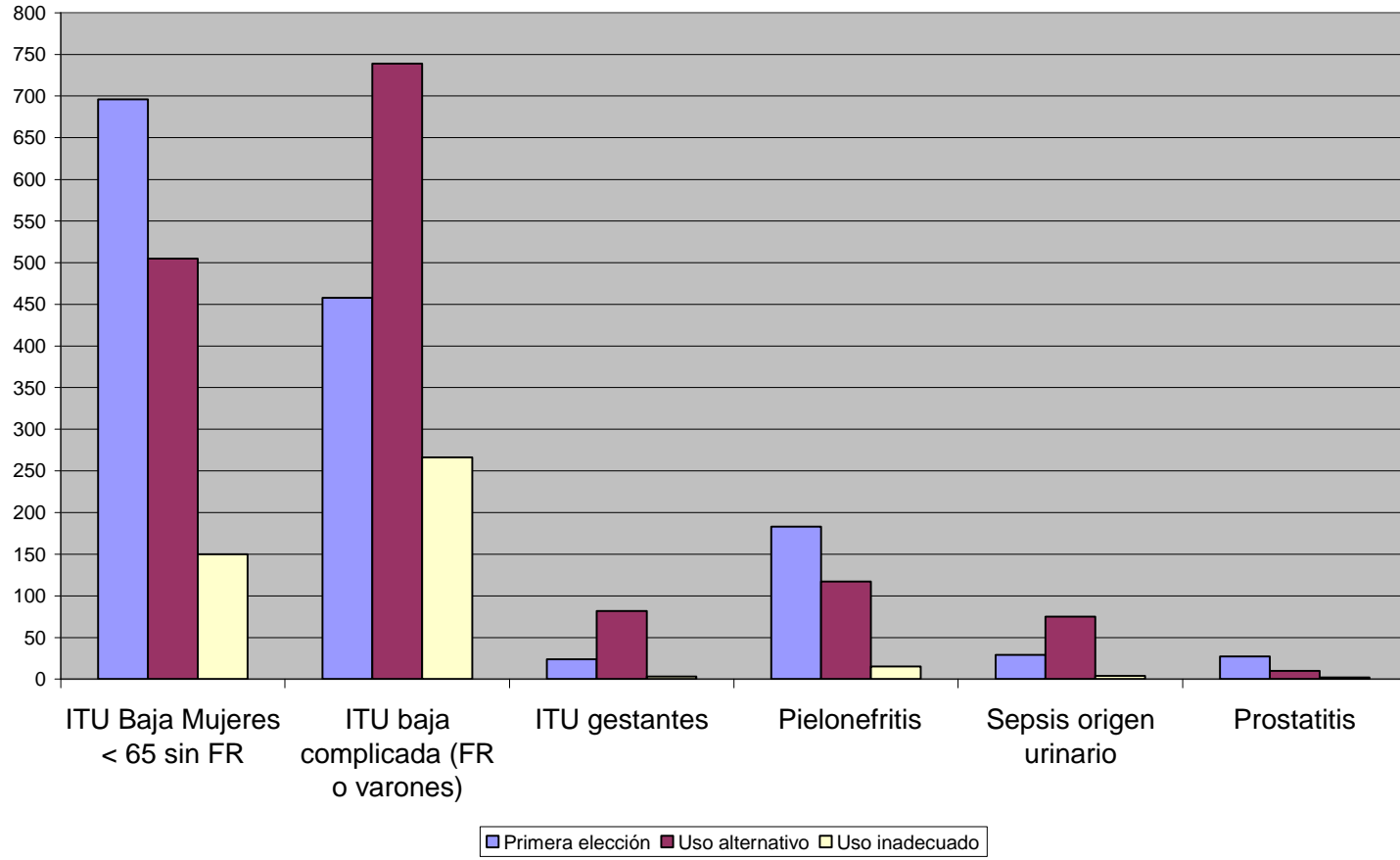


Figura 26. Frecuencias de idoneidad por grupos de ITU.

La Tabla 57 nos muestra el análisis univariante de los factores que influyen en la idoneidad de la prescripción. Para la prescripción de Primera Elección las variables no ingreso, no antibiótico previo, MIR, sexo femenino, la no existencia de factores predisponentes y los grupos ITU baja en mujeres menores de 65 años sin factores de riesgo, prostatitis y pielonefritis se asocian de forma positiva significativa ($p < 0,001$). Para la Prescripción Inadecuada se asocian de forma significativa las variables no ingreso, MIR, antibiótico previo, sexo masculino, ITU baja en varones o en mujeres con factores de riesgo, prostatitis e ITU en mujeres mayores, así como la existencia de factores predisponentes ($p < 0,001$)

3.9. Idoneidad en análisis univariante, por ingreso, médico, antibiótico previo, centro, sexo masculino, grupo ITU.

Tabla 57. Distribución de la idoneidad de la prescripción en función de otras covariables

Covariables	1ª Elección		Uso alternativo		Uso Inadecuado		p
	N	%	N	%	N	%	
Ingreso							<0,001
No	1319	45,0%	1194	40,7%	421	14,3%	
Si	96	31,9%	190	63,1%	15	5,0%	
Médico prescriptor							<0,001
MIR	870	47,5%	673	36,7%	290	15,8%	
Plantilla	356	41,9%	405	47,6%	89	10,5%	
Mixto	64	32,3%	120	60,6%	14	7,1%	
Antibiótico previo							<0,001
No	1295	44,4%	1251	42,9%	369	12,7%	
Si	120	37,5%	133	41,6%	67	20,9%	
Sexo							<0,001
masculino	379	37,6%	476	47,2%	154	15,2%	
femenino	1034	46,5%	907	40,8%	282	12,7%	
Grupo de ITU							<0,001
ITU baja en mujeres < 65	573	59,7%	307	32,0%	80	8,3%	
ITU baja en varones	167	41,0%	163	40,0%	77	19,0%	
ITU baja con factores de riesgo	279	29,1%	509	53,1%	171	17,8%	
ITU baja mujeres > 65	109	31,1%	175	49,9%	67	19,0%	
Gestantes	24	22,0%	81	74,3%	4	3,7%	
Pielonefritis	181	59,5%	106	34,9%	17	5,6%	
Prostatitis	70	66,7%	17	16,2%	18	17,1%	
Factores predisponentes							<0,001
No	1032	50,2%	774	37,7%	249	12,1%	
Si	383	32,5%	610	51,7%	187	15,8%	

4. ANÁLISIS MEDIANTE MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LAS VARIABLES QUE SE ASOCIAN A LA IDONEIDAD DE PRESCRIPCIÓN.

En las Tablas 58 y 59 se recogen los resultados de los análisis mediante regresión logística no condicional para la estimación de seis variables sobre el porcentaje de idoneidad en la prescripción global. Este tipo de análisis nos permite realizar una estimación del grado de idoneidad de cada centro controlando o ajustando por diferencias en otras variables que influyen en la idoneidad (significativas en análisis univariante previo o importantes epidemiológicamente).

4.1. Resultados de la regresión logística múltiple no condicional de la contribución sobre el porcentaje de idoneidad (PRIMERA ELECCION) en la prescripción global de las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, centro, sexo, factores predisponentes, edad (<65 años), grupo de ITU.

Las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, sexo, factores predisponentes y edad fueron codificadas como variables indicadoras, siendo referencia la ausencia de ingreso, el prescriptor mixto, la ausencia de antibioterapia previa, el sexo femenino, la ausencia de factores predisponentes y la edad < 65 años; centro y grupo de ITU se codificaron como tipo “desviación”, que toman como referencia el valor medio de todas las categorías.

En la Tabla 58 el porcentaje de idoneidad se estima como prescripción de primera elección y en ella se presentan los valores de los coeficientes β (B en la tabla), los del error típico de los coeficientes (E.T.) con su significación estadística y también los valores de Odds Ratio (OR)

La interpretación directa para la variable Edad al valorar la OR de Primera Elección (1,34) traduce que los menores de 65 años tienen un 34 % más de idoneidad en la medicación prescrita que los mayores de 65 años.

Del mismo modo, la interpretación directa para variable Factores predisponentes al valorar la OR de Primera Elección (0,64) traduce que la existencia de estos condiciona que tengan una probabilidad 1,5 veces menor de recibir prescripciones de Primera Elección.

Con esta tabla se puede deducir que las variables con OR mayor de 1 se asocian a mayor probabilidad de recibir prescripciones de idoneidad de Primera Elección, que las variables de valor igual a 1 son independientes, y las menores de 1 tienen menor probabilidad de recibirla.

Los coeficientes de los subgrupos que faltan en las variables Hospital (Hospital J) y Grupo de ITU (Sepsis de origen urinario) se calculan sumando el resto de los coeficientes cambiados de signo.

4.2. Resultados de la regresión logística múltiple no condicional para la estimación de la contribución sobre el porcentaje de USO INAPROPIADO en la prescripción global de las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, centro, sexo, factores predisponentes, edad (> 65 años), grupo de ITU.

Las variables ingreso, médico prescriptor, antibiótico previo, sexo, factores predisponentes, y edad fueron codificadas como variables indicadoras, siendo referencia la ausencia de ingreso, el prescriptor mixto, la ausencia de antibioterapia previa, el sexo femenino, la ausencia de factores predisponentes y la edad <65 años; centro y grupo de ITU se codificaron como tipo “desviación”, que toman como referencias el valor medio de todas las categorías.

En la Tabla 59 el porcentaje de idoneidad se estima como prescripción de uso inadecuado y en ella se presentan los valores de los coeficientes β (B en la tabla), los del error típico de los coeficientes (E.T.) con su significación estadística y también los valores de Odds Ratio (OR)

La interpretación directa para la variable Antibiótico Previo al valorar la OR de Uso Inadecuado (2,20) traduce que los pacientes que han sido tratados previamente con antibióticos tienen 2,2 veces más probabilidad de recibir una prescripción inadecuada.

Tabla 58. Modelo de regresión logística para analizar las diferencias en Prescripción de Primera Elección por centros controlando por otras covariables.

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
					OR		
Ingreso	-0,7387	0,1783	17,1557	0,0000	0,4777	0,3368	0,6776
Médico prescriptor			16,3948	0,0003			
MIR	0,6625	0,1908	12,0566	0,0005	1,9396	1,3345	2,8192
Plantilla	0,7445	0,1842	16,3343	0,0001	2,1054	1,4674	3,0208
Factores predisponentes	-0,4460	0,2470	4,2020	0,0400	0,6400	0,4180	0,9810
Centro			84,9627				
Hospital A	0,2350	0,1242	3,5776	0,0586	1,2650	0,9920	1,6140
Hospital B	-0,0225	0,1199	0,0352	0,8512	0,9778	0,7730	1,2368
Hospital C	-0,3700	0,1751	4,4667	0,0346	0,6907	0,4901	0,9736
Hospital D	-0,2963	0,1046	8,0211	0,0046	0,7436	0,6057	0,9128
Hospital E	0,6493	0,1044	38,6731	0,0000	1,9142	1,5600	2,3488
Hospital F	-0,2440	0,1828	1,7827	0,1818	0,7835	0,5476	1,1211
Hospital G	-0,4108	0,1333	9,4917	0,0021	0,6631	0,5107	0,8611
Hospital H	0,1170	0,1880	0,3875	0,5336	1,1241	0,7776	1,6250
Hospital I	0,5060	0,1100	21,1751	0,0000	1,6586	1,3370	2,0577
Grupo de ITU			99,5916	0,0000			
ITU Baja en mujeres < 65 años sin FR	0,3341	0,1260	7,0299	0,0080	1,3967	1,0910	1,7879
ITU baja varones	-0,2423	0,1388	3,0490	0,0808	0,7848	0,5979	1,0302
ITU baja con FR	-0,4793	0,1791	7,1641	0,0074	0,6192	0,4359	0,8796
ITU mujeres > 65 años	-0,6416	0,1642	15,2734	0,0001	0,5264	0,3816	0,7263
Gestantes	-0,9148	0,2491	13,4926	0,0002	0,4006	0,2458	0,6527
Pielonefritis	0,7534	0,1394	29,1956	0,0000	2,1242	1,6164	2,7916
Prostatitis	0,8125	0,2073	15,3660	0,0001	2,2535	1,5011	3,3832
Edad >65 años	-0,2930	0,1110	6,9560	0,0080	1,3400	1,0780	1,6660
Constante	-0,648	0,204	10,128	0,0010			

Tabla 59. Modelo de regresión logística para analizar las diferencias en Prescripción Inadecuada por centros controlando por otras covariables.

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						OR	Inferior
Ingreso	-1,0567	0,3643	8,4150	0,0037	0,3476	0,1702	0,7099
Médico prescriptor			6,7689	0,0339			
MIR	0,0643	0,2957	0,0472	0,8279	1,0664	0,5973	1,9038
Plantilla	0,4637	0,2924	2,5153	0,1127	1,5899	0,8964	2,8202
Antibiótico previo	0,7900	0,1619	23,8120	0,0000	2,2034	1,6043	3,0262
Centro			92,4727	0,0000			
Hospital A	-0,2945	0,1888	2,4332	0,1188	0,7449	0,5145	1,0785
Hospital B	0,2868	0,1635	3,0753	0,0795	1,3322	0,9669	1,8354
Hospital C	0,8299	0,1909	18,8899	0,0000	2,2931	1,5773	3,3336
Hospital D	0,6050	0,1307	21,4172	0,0000	1,8313	1,4174	2,3659
Hospital E	-0,9843	0,1806	29,7128	0,0000	0,3737	0,2623	0,5324
Hospital F	0,1640	0,2395	0,4689	0,4935	1,1782	0,7368	1,8840
Hospital G	-0,0271	0,1851	0,0214	0,8836	0,9733	0,6771	1,3989
Hospital H	0,4036	0,2332	2,9940	0,0836	1,4972	0,9479	2,3647
Hospital I	-0,6108	0,1673	13,3340	0,0003	0,5429	0,3911	0,7536
Sexo masculino	-0,6381	0,1763	13,1037	0,0003	0,5283	0,3739	0,7464
Grupo de ITU			87,3827	0,0000			
ITU baja mujeres sin FR <65 años	-0,9313	0,1906	23,8730	0,0000	0,3940	0,2712	0,5725
ITU baja varones	0,4671	0,2158	4,6840	0,0304	1,5954	1,0451	2,4353
ITU baja con FR	0,4136	0,1582	6,8379	0,0089	1,5123	1,1091	2,0620
ITU baja mujeres > 65 años	0,2729	0,1966	1,9270	0,1651	1,3138	0,8937	1,9314
Gestantes	-1,2621	0,4784	6,9613	0,0083	0,2831	0,1108	0,7229
Pielonefritis	-0,7304	0,2706	7,2869	0,0069	0,4817	0,2834	0,8187
Prostatitis	1,0433	0,2996	12,1281	0,0005	2,8386	1,5779	5,1065
Constante	-1,9590	0,3110	39,7290	0,0000			

4.3 Cálculo de las proporciones ajustadas, mediante regresión logística múltiple, de prescripción de Primera Elección e Inadecuada en cada centro.

En la Tabla 60 se reflejan las Proporciones ajustadas mediante regresión logística múltiple, tanto de prescripción de Primera Elección, Uso alternativo y Uso Inadecuado en cada centro. En ella puede observarse un amplio rango entre hospitales para las tres categorías analizadas. La interpretación de los porcentajes reseñados debe realizarse considerando que son la proporción de prescripción de Primera Elección, Uso alternativo o Inadecuado de cada hospital, ajustando diferencias en función de otras covariables (tipo de infección, ingreso hospitalario y comorbilidad). En esta tabla, a diferencia de la Tabla 48, los datos de idoneidad son los realmente atribuibles a cada centro, como si todos tuvieran el mismo tipo de pacientes y circunstancias.

En la Figura 27 se representa gráficamente el porcentaje ponderado global de primera elección junto a los porcentajes ajustado de cada centro y sus intervalos de confianza. En ella podemos observar como los porcentajes ponderados de prescripción de primera elección de los centros B, C, D, F, G y J se encuentran por debajo de la media, y que el hospital E es el único que tiene un porcentaje por encima de la media. Los hospitales A, H, e I no difieren de la media. En la Figura 28 se representa el porcentaje ponderado global de uso inadecuado junto a los porcentajes ajustados de cada centro y sus intervalos de confianza. En ella podemos observar como los porcentajes ponderados de prescripción inadecuada de los centros A, E, I y J se encuentran por debajo de la media, y que los hospitales C y D tienen un porcentaje por encima de la media. Los hospitales B, F, G y H no difieren de la media.

Tabla 60. Idoneidad en la prescripción antibiótica global por hospitales

Centro	Primera elección			Uso alternativo		Uso inapropiado		
	N	%	% ajustado (IC 95%)	N	%	N	%	% ajustado (IC 95%)
Hosp A	122	41,1	39,8 (34,2-45,8)	149	49,5	31	10,3	9,5 (6,8-13,2)
Hosp B	153	37,9	33,8 (28,8-39,3)	195	45,9	63	15,3	15,8 (12-20,6)
Hosp C	54	38,8	26,5 (20,4-33,7)	48	31,3	41	28,7	24,4 (18,2-32,0)
Hosp D	208	41,4	28,0 (24,1-32,3)	187	35,7	114	22,4	20,5 (16,7-25)
Hosp E	276	54,9	50,0 (44,9-55,1)	192	38,2	35	7,0	5,0 (3,6-7,0)
Hosp F	44	35,2	29,1 (22,3-37,0)	62	49,2	19	15,2	14,2 (9,4-21,0)
Hosp G	160	37,7	25,8 (21,1-31,1)	241	52,1	59	12,8	12,1 (8,7-16,5)
Hosp H	48	40,7	37,0 (28,9-45,9)	46	39,0	24	20,3	17,4 (11,8-25,0)
Hosp I	280	56,1	46,5 (41,2-51,8)	225	34,8	48	8,7	7,1 (4,2-9,6)
Hosp J	106	36,7	30,8 (24,6-37,6)	163	52,7	30	10,0	8,9 (5,7-13,5)
TOTAL	1451	42,4		1508	44,1	464	13,6	

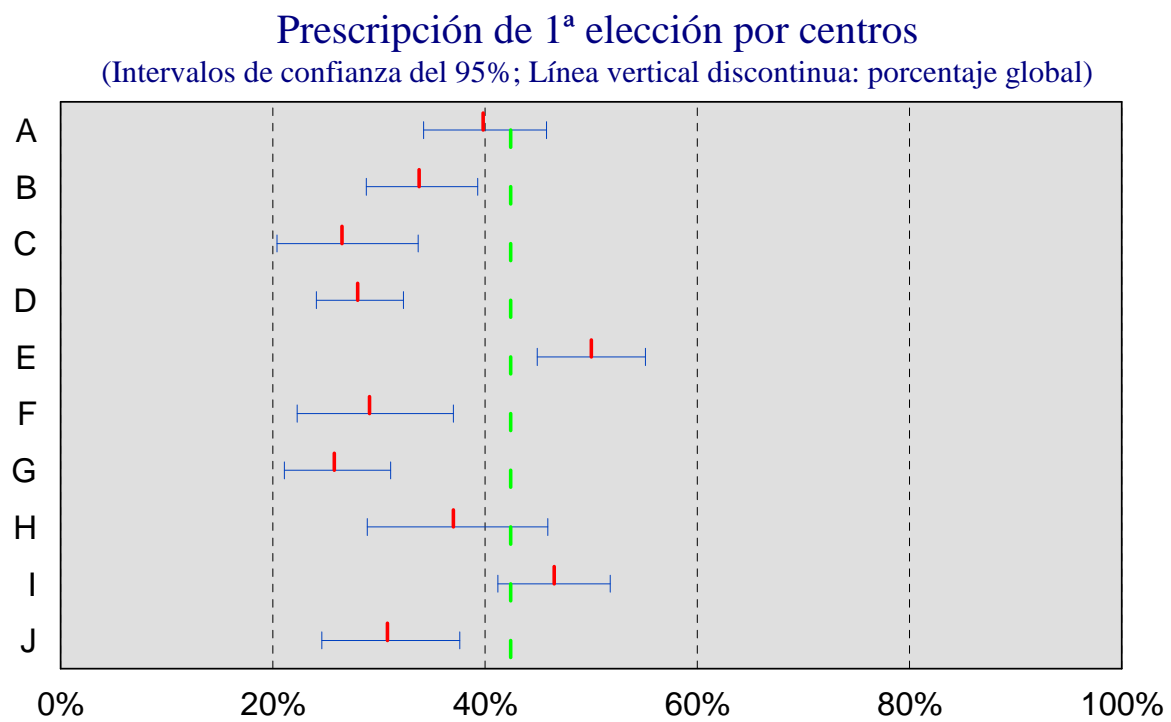


Figura 27. Intervalos de confianza de prescripción de primera elección

Prescripción Inadecuada por centros
 (Intervalos de confianza del 95%; Línea vertical discontinua: porcentaje global)

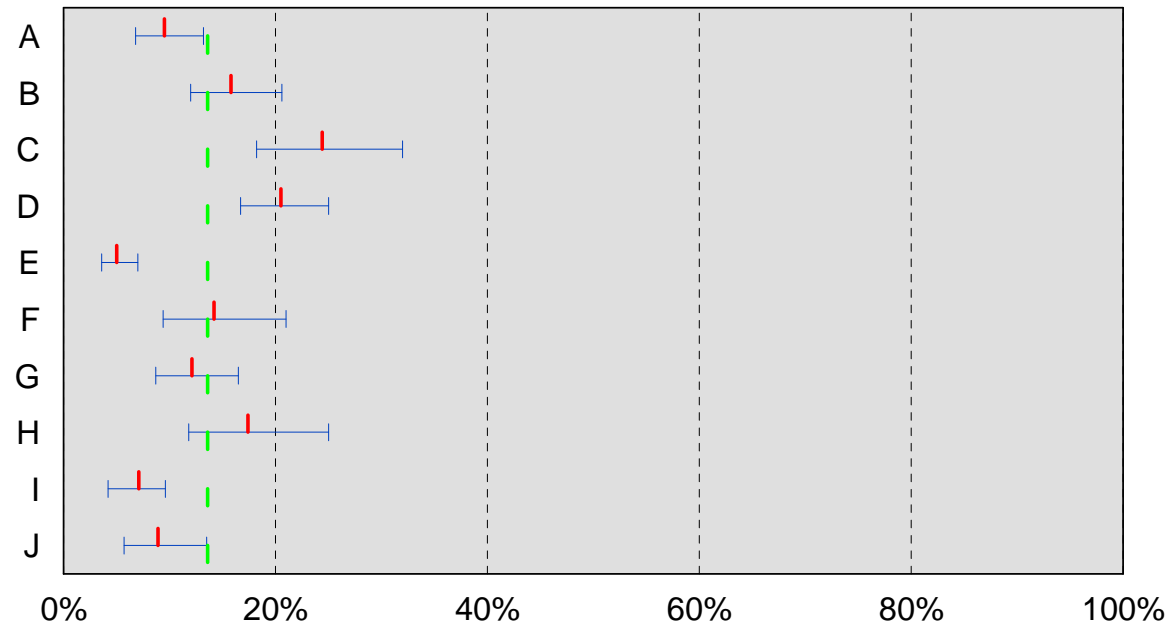


Figura 28. Intervalos de confianza de prescripción inadecuada por centro

4.4 Representación de la correlación existente entre el número de IRA atendidas en cada hospital y la idoneidad de la prescripción

En última instancia, en la Figura 29 se representa la correlación existente entre el número de ITU atendidas en cada hospital y los porcentajes de Prescripción de Primera Elección con sus coeficientes correspondientes y su significación estadística. En dicha figura se puede comprobar que el porcentaje de prescripciones idóneas aumenta conforme lo hace el número de pacientes que se atienden, ocurriendo el fenómeno inverso con la prescripción inadecuada. Esta última variable proporciona una estimación indirecta del tamaño del hospital, y por lo tanto, de la disponibilidad de recursos humanos y técnicos del mismo. Los grandes hospitales españoles son, por lo general, académicos y forman residentes, mientras que los pequeños no lo hacen. Los coeficientes de correlación de Spearman, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos: $r = 0,09$ ($p=0,80$) y $r = -0,40$. ($p= 0,24$), respectivamente.

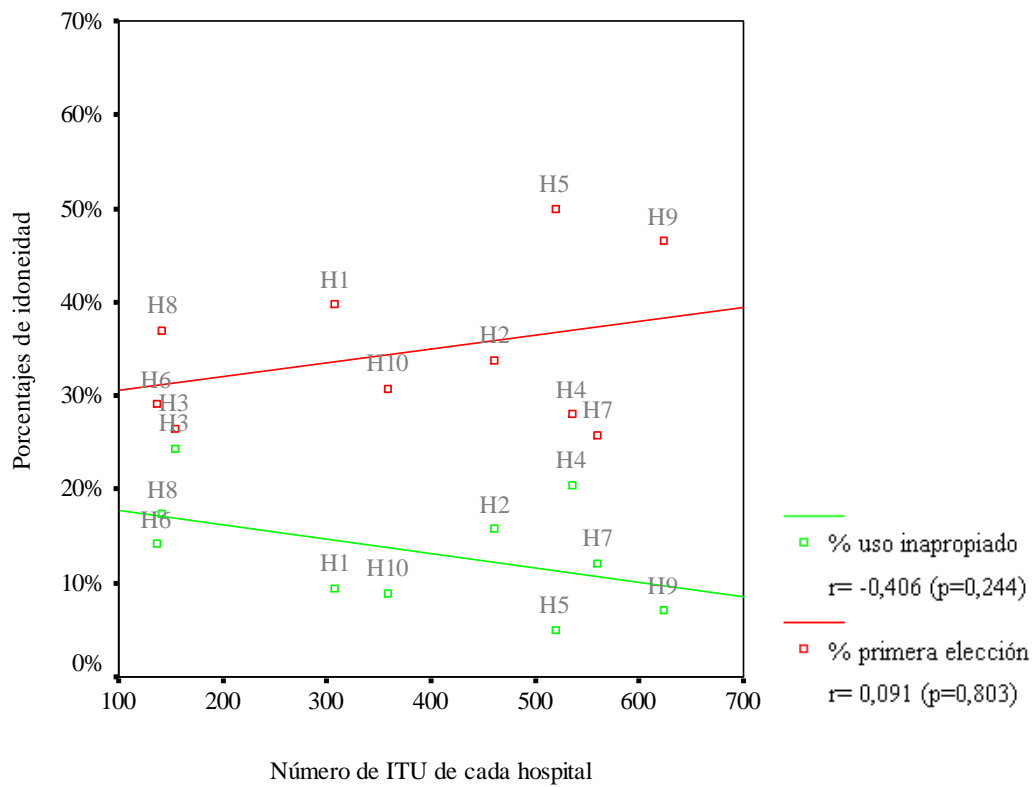


Figura 29. Correlación existente entre número de IRA atendidas en cada hospital y los porcentajes de idoneidad en la prescripción de cada centro

DISCUSIÓN

El hecho de que las infecciones del tracto urinario sean uno de los grupos de enfermedades infecciosas más frecuentes (representan la segunda causa de infección comunitaria (12%) tras las infecciones respiratorias (34%) y constituyen el 2-5% de las consultas en Atención Primaria) justifica nuestra preocupación por intentar adecuar el tratamiento antibiótico empleado en ellas. La incidencia de infección urinaria ha ido cambiando en la última década. Según el estudio EPINE²²⁵, la prevalencia parcial de ITU comunitaria aumentó de un 2,02% en 1991 a un 2,38% en 2003 (OR = 1,008 [1,004-1,012]; $p < 0,005$), probablemente debido al aumento de la esperanza de vida, lo que a su vez aumenta la población susceptible.

El tratamiento empírico de elección varía en función de los patrones de resistencia locales, del tipo de infección urinaria y de la población afectada. El conocimiento de la epidemiología de la infección urinaria y especialmente el perfil de uso de antibióticos puede ayudarnos a optimizar el manejo global de esta entidad²²⁶.

Nuestro trabajo se enmarca en una de las líneas más atractivas de cuantas se desarrollan en la práctica médica asistencial: describir la situación real de la prescripción de antibióticos en la interfase “comunidad - hospital”. De manera global, su aportación enlaza directamente con otros campos aplicados como son el conocimiento de los agentes infecciosos y el estado de su sensibilidad a los antimicrobianos.

Por otro lado, el incremento del consumo de antibióticos²²⁷ es una de las principales causas reconocidas del aumento de las resistencias bacterianas a los mismos.

En este sentido, España fue el quinto país en ventas de quinolonas de la Unión Europea en el año 2002. No en vano las cifras de resistencia a quinolonas en nuestro país superan a las de otros países europeos.

Haciendo hincapié en este mismo aspecto²²⁷, la presidencia del “Health Consumer Powerhouse” en la presentación del Índice de Consumidores de la Sanidad Europea 2007 (EHCI), incidió en el hecho de que España “tiene un alto índice de infecciones resistentes a los antibióticos” y a pesar de reconocer que “la posibilidad de adquirir cualquier tipo de antibióticos sin receta médica (aunque en teoría no es así ya que las farmacias sólo deberían facilitar el antibiótico si se acude con receta) puede parecer atractiva desde el punto de vista del consumidor, la propagación de infecciones mortales es un precio muy alto que se paga por ello”. Algún otro estudio²²⁹ sugiere que es probable que España esté a la cabeza del consumo de antibióticos en el ámbito extrahospitalario europeo si a los datos obtenidos de las prescripciones con cargo al Sistema Nacional de Salud se suman la dispensación sin receta, la automedicación y la prescripción privada. Todos estos hechos hacen que la prescripción y consumo de antibióticos sea un tema de máximo interés.

Un aspecto innovador de nuestro trabajo fue la elaboración de patrones de prescripción de referencia a partir de la evidencia científica disponible y de la opinión de expertos. Dichos patrones nos permitieron clasificar las distintas prescripciones en función de su idoneidad, estimar la calidad de la prescripción antibiótica de nuestros médicos y explorar la forma en que ésta variaba por hospitales y por tipos de ITU. Es preciso advertir que dichos patrones de prescripción fueron realizadas en el año 2003,

por lo que algunas recomendaciones contenidas en ellos, válidas en el periodo de estudio, podrían no serlo en la actualidad.

La contribución de nuestro estudio es aportar información de interés sobre un aspecto básico de la investigación clínico-epidemiológica: el estudio de la variabilidad e idoneidad de la práctica clínica. A pesar del auge que en las últimas décadas han experimentado estos estudios, sorprende la relativamente escasa información existente sobre apartados de la práctica clínica tan importantes como la prescripción antibiótica. Por lo tanto, el análisis de la variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica es especialmente prioritario en nuestro país.

No hemos aportado datos sobre los microorganismos responsables de las ITU en nuestro país, ni sobre su sensibilidad al tratamiento antibiótico pautado, ya que no era el objetivo de nuestro estudio, sin embargo algunos estudios recientes como el ARESC²²⁹, que fue realizado en 9 hospitales españoles, e incluyó de forma consecutiva 803 mujeres, de edades entre 18 y 65 años, con cistitis no complicada, nos aporta datos actuales al respecto. Por orden decreciente los microorganismos aislados en dicho estudio fueron: *E. coli* (79,2%), seguido por *S. saprophyticus* (4,4%), *P. mirabilis* (4,35%), *Enterococcus faecalis* (3,2%) y *K. pneumoniae* (2,3%). La sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina en este estudio fue elevada, del 97,2%, de igual forma que a nitrofurantoína (94,1%), y algo menor a ciprofloxacino (88,1%). Este estudio muestra que *E. coli*, aquí sigue presentando unos porcentajes elevados de resistencia a ampicilina (65%) y cotrimoxazol (34%), y aproximadamente un 25% de las cepas son resistentes a amoxicilina clavulánico y cefuroxima. Estos altos porcentajes de resistencia hacen que ni ampicilina ni cotrimoxazol sean recomendados para uso empírico.

Debido a estas diferencias en la tasa de resistencia antibiótica, muchos países prescriben cotrimoxazol como tratamiento de primera línea en las ITU. En EEUU, la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)²³⁰ lo recomienda salvo en zonas geográficas con porcentajes de resistencia superiores al 10-20%. Sin embargo se puede observar una tendencia creciente de la resistencia a cotrimoxazol en la mayoría de los países. En EEUU²³¹ se estima que la resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol aumentó de porcentajes del 0 al 5 % en 1990 a cifras del 16% en 2001, existiendo también diferencias importantes entre distintas zonas del país (en el nordeste los porcentajes de resistencia son en torno al 10% mientras que en el suroeste rondan el 22%).

El panel de expertos, debido al porcentaje de resistencia hallado en España, ni siquiera considera este fármaco adecuado para el tratamiento empírico de los procesos más benignos, como la cistitis en mujeres sanas no gestantes, ni tampoco en las prostatitis, a pesar de la buena penetrancia que presenta este fármaco en tejido prostático, respecto otros grupos de antimicrobianos.

Los otros grupos antibióticos más frecuentemente empleados en el tratamiento de las infecciones urinarias son las fluoroquinolonas, los beta-lactámicos, la fosfomicina y la nitrofurantoína. En cuanto al grupo de las fluoroquinolonas²³², éste incluye un número de agentes relacionados estrechamente que funcionan primariamente por inhibición de la actividad de la ADN-girasa y de la topoisomerasa IV de muchas bacterias gram positivas y gram negativas. Su amplio espectro de acción, potencia bactericida, propiedades farmacocinéticas y buena tolerancia las ha convertido en uno

de los grupos antibióticos de mayor aceptación. Sin embargo en España, las cifras de resistencia se han disparado debido a su uso masivo en la práctica clínica.

En el estudio de Sánchez Merino et al.²³² publicado en 2004 encontraron porcentajes de resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas del 22 al 37%. Estos datos comparados con otro estudio realizado en Inglaterra y Gales²³³ por Livermore et al. durante el año 2002 avalan que en España los datos de resistencia antibiótica son alarmantes, ya que aunque en este se observaba también un aumento de los porcentajes de resistencia (durante 10 años) de *E. coli* a fluoroquinolonas (incrementándose de 0.8% al 3.7%), éstas cifras eran mucho menores a las obtenidas en nuestro país. Este último estudio refiere que la resistencia observada era mayor en los hombres y en determinados grupos de edad.

La preocupación por la aparición de resistencias a las fluoroquinolonas ha llevado a los prescriptores a dudar sobre la conveniencia del amplio uso que de ellas se hace para el tratamiento rutinario de las infecciones del tracto urinario, aunque no hay estudios publicados que demuestren que los tratamientos cortos originen la selección de microorganismos resistentes a las mismas²³⁴. Tampoco está claro que las resistencias descritas en series de urocultivos españoles sean representativas de las ITU comunitarias, que excepcionalmente se confirman mediante cultivo. En algunos países, sin embargo, la resistencia de *E. coli* a las quinolonas se ha incrementado más del 10%. En esta situación, se deben considerar fármacos orales alternativos para la terapia empírica.

La nitrofurantoína²³⁵ es un antimicrobiano sintético que ha sido empleado en el tratamiento de la ITU desde hace más de 50 años, presentando bajos niveles de

resistencia a pesar de ello. Tiene actividad contra numerosos uropatógenos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* y *Enterococcus*, pero no frente a *Pseudomonas* o *Proteus*. Aunque tiene mejor tolerabilidad que las sulfamidas, no logra alcanzar buena penetrancia en el parénquima del tracto urinario, ni alcanza concentraciones sanguíneas adecuadas, por lo que no se recomienda para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas. Además, sus efectos adversos son importantes, ya que puede producir fibrosis pulmonar y neuropatías, lo que ha ido limitando su uso en las ITU.

La fosfomicina trometamol se ha utilizado ampliamente en varios países europeos en dosis única para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas desde 1988, las tasas de resistencias a *E. coli* se han mantenido muy bajas sin la aparición de resistencias cruzadas²³⁴.

La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado en la práctica clínica. Las bacterias²³⁶ desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana, alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas). La modificación de la membrana externa, cuando es el único mecanismo implicado no suele ser importante, pero sí cuando se asocia a la producción de betalactamasas, siendo especialmente decisiva en los gram negativos, pues los betalactámicos entran a través de las porinas, que al modificarse o desaparecer pueden causar resistencia en *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y gonococo, los dos primeros implicados en las ITU. La producción de

enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas), es la causa más frecuente de resistencias. Las betalactamasas plasmídicas de gram negativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia a la práctica totalidad de los antibióticos betalactámicos. Desde que se puso de manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas, incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam, y tazobactam, sin embargo ya se han detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores. En el estudio ARESC²²⁹, antes citado, la sensibilidad de *E coli* a betalactámicos, en concreto a ampicilina, amoxicilina clavulánico y cefuroxima fue del 35, 77 y 75% respectivamente.

Al contrario de lo que pasa con la etiología, el desarrollo de resistencias en los uropatógenos es constante²²⁹ y diverso según las zonas geográficas, dependiendo en gran medida del consumo de antimicrobianos, aunque la mayoría de datos publicados pueden sobredimensionar los porcentajes de resistencias, ya que se realizan de acuerdo con infecciones en las que se solicita cultivo, correspondientes fundamentalmente a infecciones complicadas o resistentes al tratamiento. Como hemos referido, es de especial importancia el conocimiento de los mecanismos y los porcentajes de resistencia en *E. coli*, responsable de una amplia mayoría de ITU.

Considerando las recomendaciones del panel de expertos, hemos intentado evaluar la variabilidad de la prescripción en el uso de antibióticos de las ITU en los Servicios de Urgencias y correlacionarlo con los tratamientos adecuados a dichas entidades según las indicaciones del panel. Las recomendaciones que emite son muy similares a las

publicadas por las sociedades científicas españolas pero notablemente diferentes a las de otros países europeos y americanos.

En resumen; la necesidad de mejorar la prescripción de las infecciones urinarias se basa entre otras en las siguientes consideraciones²²⁵:

1) la mayoría de las ITU se trata de forma empírica lo que nos obliga a conocer el patrón de sensibilidad de los uropatógenos locales,

2) la instauración precoz del tratamiento constituye la medida más eficaz para limitar la duración del cuadro clínico y la posterior aparición de complicaciones,

3) la creciente aparición de resistencias a antibióticos comúnmente usados en las ITU como las quinolonas y cotrimoxazol y

4) el importante incremento de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En 2006, la prevalencia de *E coli* uropatógenos productores de BLEE en nuestro país se estableció en el 5,2%, con importantes variaciones geográficas.

En nuestro estudio analizamos las prescripciones realizadas en una muestra de 3949 infecciones urinarias agudas atendidas en Servicios de Urgencias hospitalarios. Estas ITU suponían el 1,8% de las urgencias, lo que constituye un porcentaje de la actividad asistencial algo menor que el observado en estudios extrahospitalarios.

De esos pacientes, un 41,3% presentaron ITU bajas complicadas, una proporción bastante más alta que las referidas en las series de Atención Primaria^{6, 187, 188}, debido a que la recogida de datos fue en los Servicios de Urgencias hospitalarios. Éstos, en nuestro sistema sanitario, reciben, junto a pacientes que verdaderamente requieren atención hospitalaria, un importante porcentaje de enfermos con afecciones propias del medio extrahospitalario. Pensamos que muchas de las ITU analizadas podían haberse manejado de forma correcta en atención primaria, excepto unos pocos casos que precisaron hospitalización (5,7%). Por otro lado, llama la atención la escasa solicitud de urocultivos (18%), especialmente en las ITU en las que se considera indicada.

Esta hipótesis sobre el manejo correcto de las ITU en el ámbito de la Atención Primaria es confirmada por Huang et al.²³⁷ en un estudio que trata sobre los hábitos de prescripción en las ITU en mujeres por parte de los médicos de atención primaria en EEUU a lo largo de una década, estudiando los años comprendidos entre 1989 y 1998. Se observó una tendencia creciente al manejo ambulatorio de las ITU sin evidencia del aumento de ITU recurrentes o complicadas. Por otro lado, y contradictoriamente, también encontramos estudios²³⁸ donde vemos que algunos pacientes, a pesar de que reciben tratamiento antibiótico inadecuado en el contexto de una ITU, evolucionan favorablemente, lo que nos orienta a pensar que la mayoría de las ITU y sobre todo las cistitis, presentan, en general, un carácter benigno.

Nuestro estudio muestra que los médicos de urgencias españoles prescriben pocos antibióticos inapropiados pero si muchos de uso alternativo en vez de los considerados de primera elección. El 89% de los pacientes no habían recibido tratamiento antibiótico previamente al episodio de infección urinaria, pero si el 11% restante, lo que pudo

condicionar la elección del antibiótico por los médicos de urgencias. Por otro lado, se observa que existe una variabilidad significativa en la prescripción de los hospitales de distintas regiones en todos los grupos de ITU que no es explicable por diferencias epidemiológicas objetivas entre los centros hospitalarios.

Pensamos que, en general, los factores que influyen en la prescripción antibiótica de los médicos extrahospitalarios son similares a los que condicionan la prescripción en los Servicios de Urgencias. No obstante, las pautas de prescripción de los médicos hospitalarios constituyen un modelo que es imitado con frecuencia en el medio extrahospitalario^{239, 240}. Los Servicios de Urgencias son probablemente centros “emisores” de buena, y desgraciadamente, también mala práctica médica.

Por estas razones consideramos que el análisis de nuestros resultados tiene interés para comprender el manejo de las ITU en cualquier ámbito. Un aspecto no contemplado por nosotros y que podrá ser objeto de futuras aproximaciones es, justamente, el de describir variables que condicionan hábitos pertinentes de prescripción.

Nunca se insistirá bastante, en un modelo sanitario de enfoque integral, en la importancia que reviste el hecho de adquirir desde el inicio de la práctica clínica un adecuado modelo/estrategia de prescripción, máxime, en un momento como el presente en el que el auge de la medicina basada en la evidencia está fuera de toda duda¹².

El sistema de recogida de información utilizado por nosotros (muestra aleatoria, recogida retrospectiva a partir de la historia clínica, sin intervención previa) ha perseguido garantizar la representatividad y validez de la muestra, evitando,

especialmente, modificaciones circunstanciales en la pauta de prescripción y sesgos de información. Los centros hospitalarios incluidos en el estudio, conforman una muestra representativa de los distintos tipos de hospitales existentes en nuestro país, aunque su selección se haya realizado por criterios de oportunidad.

La muestra permite explorar la variabilidad en la prescripción en distintas áreas sanitarias, donde sin duda influyen de forma heterogénea los múltiples factores involucrados en la prescripción antibiótica. Un hecho que avala la amplia representatividad de la muestra de pacientes estudiados es la dispersión geográfica de los diferentes hospitales en el contexto nacional. Tal y como puede comprobarse, junto a grandes hospitales de referencia de Madrid y Barcelona se han reclutado centros de tamaño medio de comunidades diversas como la Valenciana, Galicia o Castilla y León, y, al tiempo, centros de pequeño tamaño de otras Comunidades Autónomas. Este hecho, que no ha sido analizado pormenorizadamente en cuanto a su pura significación geográfica, avala la representatividad que en su conjunto tienen los más de tres millares de pacientes reclutados en todo el país.

Las preferencias de los distintos médicos por unos u otros antibióticos se ven reflejadas en la gran variabilidad observada en la prescripción. Aunque ciprofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico son los antibióticos más empleados globalmente, existen patrones homogéneos de prescripción en cada centro que originan en ellos altos porcentajes de prescripción de determinadas cefalosporinas de 3ª generación o levofloxacino. Estas preferencias se reflejan tanto en las ITU donde la prescripción es correcta (prostatitis, pielonefritis), como en las que claramente no lo son (cistitis no complicada, ITU en gestantes).

El panel de expertos recomienda un uso más racional de estos antibióticos de amplio espectro, altamente eficaces y caros, para enfermedades consideradas en principio leves. Otra decisión controvertida puede ser la exclusión de nitrofurantoína de los fármacos recomendados por el panel, porque, aunque los porcentajes de resistencia para *E. coli* y *S. saprophyticus* son todavía bajos en Europa, produce frecuentes efectos adversos y presenta una incómoda posología (cuatro veces al día durante siete días), lo que puede limitar la adherencia al tratamiento.

Pensamos que ciertos condicionantes ajenos al conocimiento médico, como la insistente oferta de información selectiva y la presión comercial de las compañías farmacéuticas, pueden influir en las distintas preferencias observadas entre los facultativos.

Nuestros datos descriptivos están en concordancia con los publicados en estudios de Atención Primaria¹⁸⁸, excepto por el mayor uso de amoxicilina clavulánico en nuestro estudio. Hay dos posibles explicaciones a este hecho; 1) que los episodios de ITU fueran más complicados que los atendidos en atención primaria y los facultativos están alertados sobre la mayor resistencia de *E coli* a fluorquinolonas en las ITU complicadas y 2) la proporción de mujeres gestantes es alta en nuestro estudio (11%), población en la que no están recomendadas las quinolonas.

Encontramos muy pocos estudios a nivel nacional sobre nuestro objeto de estudio. Uno de ellos es el de Velasco Arribas et al.²²⁶, que al igual que nosotros, han evaluado la adecuación del tratamiento de las infecciones urinarias en urgencias encontrando un 20% de inadecuación, un 6% mayor que el encontrado por nosotros. En la mayoría de los trabajos publicados sobre el tema no existe una descripción clínica

del espectro de infección, o bien son trabajos limitados a un determinado tipo de ITU, por lo general, las cistitis no complicadas.

Los grupos que se asociaron a un mayor porcentaje de adecuación del tratamiento antibiótico fueron las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes (51%), las pielonefritis (58%) y la prostatitis (61%), posiblemente porque cursan con un diagnóstico clínico más claro. Estos datos concuerdan con el estudio de Velasco Arribas²²⁶ et al. donde la adecuación en cistitis, pielonefritis y prostatitis fue del 100%, 93% y 70% respectivamente. Este hecho puede traducir que el médico es capaz de elegir el antibiótico correctamente en las entidades más fáciles de reconocer, y en las que la pauta de tratamiento empírico es más clara.

Los grupos diagnósticos con mayor porcentaje de prescripciones de segunda elección fueron, por orden decreciente: ITU en gestantes, cistitis complicadas, cistitis en varones e ITU baja en mujeres mayores de 65 años. Esto podría explicarse por el hecho de que los médicos olviden o no tengan en cuenta la presencia de factores predisponentes o el sexo, en el caso de los varones, y tratar las cistitis como no complicadas.

En cuanto a la inadecuación del tratamiento, los grupos en los que fue más frecuente fueron las cistitis complicadas y, curiosamente, las prostatitis. Este hecho es llamativo porque este grupo se asocia tanto a la primera elección como a la inadecuación, como luego comentaremos.

Nosotros hemos encontrado que el tratamiento antibiótico previo se asocia a la inadecuación en la prescripción, lo que también se ve en el estudio antes referido²²⁶.

Este último halla que la edad avanzada también se asocia al error en el tratamiento empírico. Sin embargo, en nuestro modelo de regresión logística nosotros encontramos que la edad mayor a 65 años (no el grupo cistitis en mujeres mayores de 65 años) se asocia a un 34% más de posibilidad de recibir tratamientos de primera elección. Debemos tener en cuenta que la edad avanzada se consideró criterio para seleccionar antibióticos de mayor espectro.

Hemos documentado también que el hecho de presentar factores predisponentes para padecer una ITU se asocia a una peor prescripción (tanto de segunda elección como de uso alternativo), mientras que la necesidad de ingreso hospitalario se asocia solamente a mayor uso de fármacos alternativos con menor porcentaje de tratamientos inadecuados. Esto es lógico, porque los especialistas en general, están habituados al uso de antibióticos más potentes y a la disponibilidad de tratamientos intravenosos, por lo tenderían a sobretratar las infecciones, pero no a elegir antibióticos equivocados.

En el grupo ITU no complicada los antibióticos más empleados fueron ciprofloxacino, amoxicilina clavulánico y fosfomicina, en este orden, siendo unos de los grupos donde mayor adecuación del tratamiento encontramos (Primera Elección 51%, Uso alternativo 48%). En contraste con los hábitos de prescripción españoles, los estudios sobre ITU no complicada desarrollados en Israel y norte de Europa²⁴¹⁻²⁴⁴ muestran un uso preferente de cotrimoxazol y pocas prescripciones de amoxicilina clavulánico o cefalosporinas de 2ª generación.

La mayoría de los estudios publicados sobre adecuación de la prescripción de las infecciones urinarias pertenecen a este grupo de infecciones urinarias bajas, no

complicadas, muchos de ellos realizados en el contexto de Atención primaria y Urgencias.

El tratamiento antibiótico recomendado en las infecciones urinarias en EEUU tampoco coincide con el de nuestro país. El estudio publicado en 2008 por Donald – Norris y Young²³¹ nos muestra los antibióticos recomendados en EEUU para el manejo de las ITU en Urgencias. En el caso de las cistitis no complicadas recomiendan cotrimoxazol, nitrofurantoína o ciprofloxacino, sólo este último coincide con los antibióticos recomendados por nuestro panel. Esto no sucede en otros tipos de ITU. No es el caso, por ejemplo, de las pielonefritis no complicadas, donde recomiendan ciprofloxacino, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de 3ª generación, los mismos antibióticos recomendados por nuestro panel.

En el estudio de Veninga et al.²⁴⁵, que describe la adherencia a las guías clínicas en los países nórdicos en la ITU baja no complicada, podemos observar las diferencias de las recomendaciones de nuestro país con tres países del Norte de Europa. En los Países Bajos los fármacos recomendados para el tratamiento de la ITU baja no complicada son trimetoprim, sulfametoxazol y nitrofurantoína, en Suecia trimetoprim, nitrofurantoína, aminociclina pivoxilo y cefalosporinas y en Noruega trimetoprim, nitrofurantoína, cotrimoxazol y aminopenicilinas. Ninguno de estos fármacos coincide con las recomendaciones de nuestro panel de expertos.

La adhesión a las guías clínicas en el estudio de Veninga et al.²⁴⁵ en los países nórdicos en lo que se refiere a la elección antibiótica (de fármacos de primera elección) fue muy alta (55% en Suecia, 83% en Países Bajos y 100% en Noruega), mientras que la adhesión a las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento fue más baja

(56%, 67%, 59% respectivamente). Nuestro estudio arroja cifras de adhesión al tratamiento de primera elección en este subgrupo del 51%. Esta mayor adhesión a las guías clínicas en Norueuropa comparado con nuestro estudio podría explicarse porque, en este estudio, no se hacen diferencias en cuanto a primera elección o uso alternativo. Si considerásemos como tratamiento adecuado en nuestro estudio, tanto la primera elección como el uso alternativo obtendríamos cifras de idoneidad en el grupo ITU baja sin factores de riesgo en torno al 89%.

Este estudio encuentra en Suecia como variable asociada a la mejoría en la prescripción el grado de conocimiento de los facultativos, en Noruega los años de experiencia, mientras que en los Países Bajos ninguna de estas dos variables se asocian a la mejoría en la prescripción. Las diferencias en la regulación, comercialización y distribución de los fármacos parecen tener una importancia mucho mayor.

En el estudio de Kahan et al.²⁴⁴, realizado sobre 7738 mujeres con ITU baja no complicada en mujeres no gestantes se observaron unos porcentajes de adhesión a las guías clínicas de Israel en torno al 40%. Cotrimoxazol fue prescrito en un 25,8% y nitrofurantoína en un 14,71%, siendo éstos los fármacos recomendados por las guías en Israel, mientras que un 22,82% de las prescripciones fueron las fluorquinolonas, fármacos no recomendados como de primera elección en dicho país. En este estudio se valoraron otras variables a tener en cuenta, como el sexo, especialidad y procedencia del facultativo, así como el lugar de trabajo, diferenciando entre centro y áreas periféricas del país. Los facultativos de origen rumano presentaron mayor adhesión a las guías, así como los médicos de atención primaria comparados con los internistas (debido a la costumbre de tratar pacientes hospitalizados, en principio más graves y con ello a usar

fármacos más potentes). Los hospitales periféricos también presentaron peores resultados, posiblemente porque la educación y cursos de formación al personal estén más centralizados en este país.

En España, la medicina de urgencias no es una especialidad per se y los médicos que trabajan suelen ser Especialistas en Medicina Familiar o residentes, por lo que tienen una forma similar de trabajar y unos hábitos de prescripción similares a los de Atención Primaria. De todos modos, y teniendo en cuenta el aumento en los últimos años de médicos residentes extranjeros en los hospitales españoles, también podría ser un objeto interesante de estudio en el futuro relacionar las características epidemiológicas de nuestros médicos con sus hábitos de prescripción.

En cuanto a la duración del tratamiento en la cistitis no complicada, en mujeres sanas adultas, no embarazadas, se ha visto que tanto trimetoprim, cotrimoxazol, norfloxacino y ciprofloxacino, administrados durante 3 días, son tan efectivos como los mismos antimicrobianos utilizados en períodos más largos (7 días). Los tratamientos prolongados muestran una tasa más alta de reacciones adversas. Una posible excepción sería la cistitis causada por *S. saprophyticus* que puede responder mejor a duraciones más prolongadas del tratamiento⁷⁵.

A pesar que no ha sido objeto de nuestro estudio evaluar la idoneidad en cuanto a la duración del tratamiento antibiótico, hemos obtenido datos descriptivos que apuntan a que en los Servicios de Urgencias españoles se utilizan tratamientos más prolongados a los recomendados (con medias de duración de 6 días en el caso de la cistitis no complicada). Los tratamientos de tres días para las cistitis bajas en mujeres, no complicadas, no son recomendados para el grupo de mujeres mayores de 65 años donde,

como ya afirmamos, el riesgo de recurrencia es mayor y tienen mayor probabilidad de presentar microorganismos atípicos.

Veninga et al.²⁴⁵, en su estudio antes comentado de 3 países noreuropeos, a pesar de sus altos porcentajes de adecuación de la elección de tratamiento, encuentran cifras más bajas en lo referente a la adecuación de la duración del mismo (56 al 67%).

La falta de adecuación en cuanto a la duración del tratamiento también se observa en el estudio de Saurel y Pavese²⁴⁶, quienes evalúan la correcta adherencia a las guías de tratamiento (incluyendo elección del tratamiento completo, vía de administración y duración), estimando una adecuación global del 50%, en cuanto a la elección del tratamiento, del 70,8% en cuanto a la dosis empleada y mayor del 90% en la vía de administración.

Otro aspecto a tener en cuenta de la duración del tratamiento recomendado es su repercusión en el gasto sanitario. En el estudio publicado por Kahan²⁴⁷ se muestra como la falta de adherencia a las guías, en cuanto a duración del tratamiento, se traduce en una pérdida de dinero importante (190000 USD anuales para la población israelí estimada en 6,5 millones de habitantes).

En lo referente al grupo ITU complicada (cistitis con factores de riesgo y cistitis en varones), el panel de expertos recomienda amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de tercera generación orales como tratamiento de primera elección, dejando las cefalosporinas de 2ª generación y las quinolonas para uso alternativo. Los antibióticos más prescritos en este grupo fueron por orden decreciente: ciprofloxacino, amoxicilina clavulánico y norfloxacino. Tan sólo amoxicilina clavulánico es de primera elección. En

el análisis univariante y en el modelo de regresión logística vemos como las ITU bajas complicadas, así como las de los varones y las mujeres mayores de 65 años, se asocian a una menor adecuación del tratamiento (tanto alternativo como inadecuado).

Las prescripciones terapéuticas están influidas por la presión de los pacientes y el temor del médico a no administrar el mejor tratamiento disponible, de amplio espectro y fácil cumplimiento, independientemente de que sea necesario, sin evaluar las consecuencias intangibles a corto y largo plazo que se derivan de su actuación. Es de destacar el papel que representa la industria farmacéutica en el consumo de antibióticos, incidiendo a través de diferentes mecanismos en la conducta terapéutica de los médicos. Los múltiples factores involucrados en la elección terapéutica se ven reflejados en la importante heterogeneidad demostrada por los distintos hospitales en la prescripción antibiótica.

Ya hemos aludido a la escasez de estudios que valoren la adecuación del tratamiento a las guías en otras focalidades aparte de la ITU baja en mujeres, no complicada. Comparando nuestros datos con un estudio multicéntrico español²⁴⁸, que incluyó a pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna, diagnosticados de ITU, la mayoría de edad avanzada (edad media 75,3 años), encontramos que el 78,3% de los pacientes presentaron factores de riesgo para ITU complicada, lo que supone el doble que en nuestro estudio. Presentaron más de tres veces que nuestros pacientes diabetes, sondaje vesical y más de dos veces inmunosupresión o antibioterapia en el mes previo. El único factor de riesgo para ITU que aparece con menor frecuencia es el de litiasis urinaria, sólo presente en 7,3% de los pacientes. Los antibióticos más empleados en este estudio, por orden de frecuencia fueron; amoxicilina clavulánico,

ceftriaxona, ciprofloxacino, con el 30,9%, 18% y 17,2% respectivamente. Ellos afirman que el grupo de las quinolonas debería ser evitado en este grupo poblacional, debido a la alta tasa de resistencias que presentan. Nuestro panel considera adecuado en el grupo cistitis agudas con factores de riesgo como tratamiento antibiótico de uso alternativo ciprofloxacino, levofloxacino y ofloxacino (3ª generación de quinolonas), solo considerando norfloxacino (2ª generación) como uso inapropiado, ya que las quinolonas de tercera generación tienen una mejor actividad frente a gram positivos y patógenos atípicos. En este estudio de García Viejo et al.²⁴⁸, a pesar de que el 77% de las ITU registradas se consideran comunitarias, los tipos de ITU presentados fueron de mucha mayor gravedad, con menos del 50% de ITU baja, un 21% de pielonefritis y un 17% de sepsis urinaria, lo que pudo haber justificado la recomendación de evitar las quinolonas como monofármaco en el tratamiento. A pesar de hallar un porcentaje mayor en este grupo poblacional de patógenos inusuales, *E coli* fue el responsable del 64,17% de las ITU, presentando sensibilidad intermedia o resistencia a ciprofloxacino en el 40%, a levofloxacino en el 34% y a amoxicilina clavulánico en el 22,8%. La resistencia a ceftriaxona se registró en el 12% de los casos, circunstancia que debe alertarnos sobre la probable presencia de *E coli* BLEE (este fue aislado en el 5% de los cultivos).

En el grupo ITU en gestantes, no hay apenas estudios sobre la adecuación del tratamiento de las infecciones urinarias en el embarazo, debido a los problemas éticos que conlleva. El panel de expertos recomienda fosfomicina, amoxicilina clavulánico o cefalosporinas de 2ª generación orales para el tratamiento de las cistitis en el embarazo y cefalosporinas de 3ª generación parenterales en caso de pielonefritis aguda.

Encontramos un alto porcentaje de prescripciones de uso alternativo en nuestros datos. Al analizar distintas focalidades (cistitis, pielonefritis) se encuentra una alta prescripción de segunda elección. Los porcentajes de prescripción inadecuada fueron bajos, como se esperaba, dadas las connotaciones especiales que tiene este grupo de población. Las prescripciones inadecuadas fueron por el uso de macrólidos o amoxicilina. No hubo ningún registro de fármacos potencialmente lesivo para el feto (quinolonas, aminoglucósidos o sulfamidas).

No se ha investigado sobre la presencia de bacteriuria asintomática en el embarazo. A diferencia de la mujer no gestante, en la embarazada la bacteriuria asintomática representa un significativo riesgo para su salud y la del bebé: existe un aumento de partos prematuros, de recién nacidos de bajo peso y la posibilidad de padecer pielonefritis aguda aumenta: hasta dos tercios de los casos de pielonefritis aparecen en gestantes con bacteriuria asintomática, y el 30% desarrollará esta complicación si no se trata. La bacteriuria asintomática es un proceso benigno en la mayoría de los pacientes, que no favorece la aparición de cicatrices ni daño renal. Esta se define como “la colonización de la orina por un germen en número significativo de colonias en dos muestras y en ausencia total de síntomas urinarios y generales”. En general, no precisa tratamiento salvo en determinados grupos de riesgo. Entre estos se hallan los niños menores de cinco años, las mujeres en el tercer trimestre de gestación y los enfermos que hayan sido intervenidos de cirugía urológica reciente o sean receptores de un trasplante renal. Fosfomicina-trometamol en monodosis o pauta corta resulta eficaz y segura para el tratamiento de la bacteriuria asintomática y la cistitis aguda en el embarazo. La pielonefritis aguda es la razón más frecuente de hospitalización por causa médica en la embarazada y puede complicarse en el 10% de los casos, poniendo en

riesgo la vida fetal y la materna. El tratamiento de la cistitis aguda también es similar al de la bacteriuria asintomática, y en la actualidad algunos autores como Herraiz²⁴⁹, entre las opciones admiten la utilización de fosfomicina-trometamol en monodosis de 3 g o en pauta corta de 2 días. Cuando se emplean betalactámicos considera suficiente pautas de 5 días, y se recomiendan 7 días en el caso de la nitrofurantoína.

La media de duración del tratamiento de nuestro estudio en mujeres embarazadas fue de 5 días. Las pautas con fosfomicina fueron de 2 días (mediana) y con betalactámicos o macrólidos de 7 días. Tampoco encontramos consenso en qué duración ha de tener el tratamiento en este grupo. La revisión sistemática de Vázquez y Villar¹⁵², publicada por la Cochrane Library, donde se seleccionaron ensayos que comparaban regímenes terapéuticos antimicrobianos de diferente duración (particularmente que comparaban dosis única con regímenes de mayor duración) en mujeres embarazadas con diagnóstico de bacteriuria asintomática, concluye que no existe evidencia para evaluar la equivalencia entre las pautas cortas y largas.

No obstante, existen muchos ensayos bien diseñados que demuestran una eficacia similar para las pautas cortas con fosfomicina-trometamol en comparación con un régimen de 7-10 días con nitrofurantoína o cotrimoxazol. Además, las pautas cortas resultan especialmente interesantes por su menor coste, mejor cumplimiento, menor dosis empleada, menor riesgo de selección de cepas resistentes, menor alteración de la flora intestinal y menor incidencia de candidiasis vaginal.

En lo referente a las prostatitis, la forma crónica es una entidad nosológica muy frecuente y por lo tanto, tiene un enorme impacto financiero en los sistemas de salud²⁵⁰, así como repercusiones negativas en la calidad de vida del paciente. Los síntomas son

ambiguos, los métodos de diagnóstico son controvertidos y los tratamientos son largos y producen resultados inconsistentes y, en consecuencia, aunque no pone en peligro la vida, la prostatitis crónica se ha convertido en una de esas enfermedades que es difícil tanto para el paciente como para el médico, que trata de ayudar, a veces sin éxito. Sin embargo, la prostatitis aguda constituye una emergencia urológica, lo que obliga a un diagnóstico y manejo rápido y apropiado, para evitar las complicaciones sépticas y la formación de abscesos.

El tratamiento antimicrobiano en pacientes con prostatitis bacteriana aguda o sepsis sistémica asociada se debe iniciar inmediatamente después de la obtención de cultivos de sangre y orina²⁵¹. Los pacientes pueden requerir ingreso en el hospital hasta que la enfermedad se controle y las posibles complicaciones se hayan descartado. El drenaje de la vejiga, si es necesario, debe ser suprapúbico para reducir el riesgo de absceso prostático y septicemia. Para la prostatitis aguda se recomienda realizar tratamiento parenteral hasta lograr la apirexia, con ceftriaxona o cefotaxima asociadas a gentamicina, así como quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino). Posteriormente, se realizará el paso a vía oral con quinolonas hasta completar 4 semanas de tratamiento. Las fluoroquinolonas son generalmente bien absorbidas desde el tracto gastrointestinal y tienen una penetración en el tejido prostático excelente, con favorables propiedades farmacocinéticas, un buen perfil de seguridad, y un amplio espectro de actividad antibacteriana frente a patógenos gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas*. Levofloxacino también es eficaz contra los patógenos gram-positivos, *Chlamydia* e infecciones por *Mycoplasma*.

Las recomendaciones del panel en el caso de las prostatitis agudas son ciprofloxacino o levofloxacino o cefalosporinas de 3ª generación más un aminoglucósido. Como uso alternativo se considera amoxicilina clavulánico o cefuroxima más un aminoglucósido. Debido al alto porcentaje de resistencias a cotrimoxazol, este fármaco no es frecuente dentro de las prescripciones de los médicos de nuestro país, a pesar de su buena penetrancia en el tejido prostático.

Los antibióticos más prescritos en nuestro estudio en el grupo prostatitis fueron por orden decreciente: ciprofloxacino (53%), amoxicilina clavulánico (8%) y cotrimoxazol (8%), seguidos de norfloxacino y cefuroxima.

El grupo de las prostatitis presenta un porcentaje alto de adecuación del tratamiento. (61% de primera, 23% uso alternativo, 15% inadecuado). Sin embargo, los resultados de la regresión logística muestran que este grupo se asocia de forma muy positiva tanto a la prescripción de 1ª elección como a la de uso inadecuado, lo que se explica por el alto número de prescripciones de ciprofloxacino (más de la mitad) y porque del resto de antibióticos prescritos son inadecuados exceptuando amoxicilina-clavulánico.

En el grupo de pielonefritis los antibióticos más prescritos fueron amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, levofloxacino y ceftriaxona, todos ellos considerados de primera elección. De hecho, este grupo es el segundo más asociado a idoneidad en la prescripción, por detrás de las prostatitis; sin embargo, las pielonefritis no se asocian a prescripción inadecuada.

En el grupo sepsis de origen urinario encontramos un 27% de tratamientos de primera elección, un 69% de uso alternativo y un 15% de inadecuación del tratamiento. Solamente las cefalosporinas de 3ª generación asociadas o no a un aminoglucósido fueron consideradas como tratamiento de primera elección, de ahí el alto porcentaje de prescripciones de uso alternativo. Este grupo representó el de menor casuística, con un porcentaje del 1,3% del total de los pacientes reclutados. Se define como sepsis urinaria²⁵² la existencia de sospecha clínica de infección urinaria, con evidencia de respuesta inflamatoria sistémica, dada por dos o más de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucocitopenia, taquicardia y taquipnea. La sepsis²⁵³ sigue teniendo una cifra elevada de mortalidad, que alcanza más del 40% en las formas de sepsis grave o *shock* séptico, a pesar de los esfuerzos realizados por la instauración de protocolos uniformes de actuación²⁵². Diversas sociedades científicas conscientes de esta situación, lanzaron una campaña en el año 2002, revisada posteriormente en 2004 y 2008, que lleva por lema «Campaña para sobrevivir a la sepsis». El gran avance de esta campaña ha sido la aplicación de unos paquetes de medidas en función del tiempo de evolución. El paquete de reanimación, en las primeras 6 horas, incluye: la determinación de lactato arterial y administración de antimicrobianos (previa extracción de hemocultivos) en la primera hora o a las 3 horas, adecuada reposición de volumen, vasopresores, presiones venosas centrales (PVC) > 8 mmHg y saturación venosa central de oxígeno (SVO₂) > 70%. Asimismo, se recomienda un paquete de medidas en las primeras 24h consistente en: administración de hidrocortisona y proteína C activada (PCA), glucemias inferiores a 150 mg/dl y ventilación mecánica con una presión *plateau* media < 30 cmH₂O.

La epidemiología de la sepsis varía en cada región: en Estados Unidos, entre 1979 y 2000 hubo un incremento anual de la incidencia de sepsis del 8,7%, que correspondió a pasar de 164.000 (82,7/100.000 habitantes) a casi 660.000 casos (240,4/100.000 habitantes), con una disminución en la mortalidad intrahospitalaria del 27,8 al 17,9%. En Francia, un registro de 22 hospitales durante 8 años (1993-2000) encontró que la incidencia del *shock* séptico también se había incrementado de 8,2/100 admisiones en 1993 a 9,7/100 admisiones en 2000.

Las infecciones urinarias originan el 5–7% de las sepsis graves que precisan ingreso en UCI, donde no es infrecuente encontrar casos con evolución rápida a fallo multiorgánico en pacientes previamente sanos²⁵⁴. Las ITU son la causa más frecuente de bacteriemia de origen comunitario, por encima de las neumonías. Las cepas bacterianas que producen ITU en pacientes previamente sanos requieren unos factores de virulencia específicos para provocar estos cuadros, que, además, suelen afectar al parénquima renal y pueden ser extraordinariamente graves. Las cepas implicadas en las infecciones que desarrollan los pacientes con alteraciones funcionales o estructurales del sistema excretor, no exhiben necesariamente dichos factores, que incluyen: a) «Pili» o fimbrias, que median la adherencia a células de vagina y urotelio; b) resistencia a los factores bactericidas del suero; c) producción de hemolisinas; d) presencia de aerobactina cromosómica o una mayor cantidad de antígeno capsular K de *E. coli*. La adhesión está mediada por ligandos bacterianos específicos a los receptores carbohidratos de la pared celular del huésped. La protección más importante del huésped se debe a la producción y eliminación de orina, que diluye y elimina el inóculo. La orina residual vesical, debida a alteraciones funcionales o estructurales en la eliminación, aumenta en gran medida las posibilidades de infección. El pH ácido, la concentración de urea y la osmolalidad

extrema de la orina, son un ambiente hostil para el crecimiento de microorganismos anaerobios y otros muchos agentes bacterianos. La producción de la proteína Tamm-Horsfall en las células epiteliales renales supone una barrera para la infección, al tener un alto contenido en manosa, que liga las adhesinas de las enterobacterias competitivamente y dificulta por lo tanto su adhesión al epitelio.

Podemos terminar resumiendo que los resultados de nuestro estudio muestran una alta proporción de antibióticos de segunda elección en casi todos los tipos de ITU. Esto se debe fundamentalmente al uso de amoxicilina clavulánico y cefuroxima en mujeres no gestantes sin factores de riesgo y al uso de fluorquinolonas en ITU complicadas, porque a pesar de que el primero es de los grupos con mayor adecuación, los dos constituyen los grupos más numerosos (78,4%). Como era de esperar el porcentaje de prescripción de cotrimoxazol fue muy bajo (2%).

Asimismo, hemos encontrado que existe una importante variabilidad en la elección de antibióticos entre los centros, que no responde a diferencias epidemiológicas objetivas, sino que parece relacionada con la existencia de preferencias subjetivas por antimicrobianos concretos. También hemos podido observar cómo la variabilidad en la prescripción es distinta en función del nivel de idoneidad considerado: tratamientos de primera elección, uso alternativo o uso inadecuado. Encontramos una correlación positiva entre el número de ITU de cada hospital (los hospitales con mayor número son habitualmente universitarios) y el porcentaje de prescripción de primera elección, y una correlación negativa con la prescripción inadecuada, lo que sugiere la existencia de mejores hábitos de prescripción en los hospitales más grandes; sin embargo, este contraste de hipótesis no fue estadísticamente significativo.

Nuestro estudio debe constituir una llamada de atención sobre la necesidad de mejorar la prescripción antibiótica en nuestro país. La optimización en la utilización de los antibióticos es un problema de extrema complejidad. Los trabajos como el presente que no vayan acompañados de otras medidas adicionales probablemente tengan un impacto muy pequeño. No obstante, son necesarios para cuantificar la magnitud del problema y valorar su evolución. Es importante, por lo tanto, identificar en futuros proyectos los factores que contribuyen a su uso inadecuado e instaurar las medidas oportunas para subsanarlos. En este sentido, los programas educacionales tendentes a una utilización racional de los mismos y a una prescripción eficiente representarán un logro en el uso racional de los antibióticos. Otras consecuencias del uso indiscriminado de antibióticos son el aumento de la incidencia de efectos secundarios y del coste del gasto farmacéutico.

CONCLUSIONES

1. Las infecciones urinarias agudas atendidas en adultos que acuden a los servicios de urgencias representan un porcentaje pequeño de las urgencias (1,8%), menor al observado en otros estudios a nivel extrahospitalario.
2. En nuestra serie las focalidades infecciosas más frecuentemente atendidas por orden decreciente de frecuencia han sido: infección urinaria baja complicada (con factores de riesgo asociado o en varones), infección urinaria baja no complicada en mujeres jóvenes, pielonefritis, infección urinaria no especificada, ITU en gestantes, prostatitis y sepsis de origen urinario
3. Los factores de riesgo asociados más frecuentes fueron la infección urinaria recurrente, la litiasis renal, la diabetes mellitus y la hiperplasia benigna de próstata. Sólo precisaron ingreso hospitalario el 5,7% de las ITU atendidas, con una gran variabilidad en función del tipo de focalidad infecciosa atendida. Se solicitó urocultivo sólo en el 18% de los casos, un porcentaje menor del que correspondería si se hubiese pedido en todas las ITU en las que se considera indicado
4. Se prescribieron antibióticos en todas las infecciones urinarias atendidas. Los antibióticos más frecuentemente empleados fueron ciprofloxacino, amoxicilina clavulánico, fosfomicina, norfloxacino, cefuroxima y levofloxacino, variando las

- preferencias por los mismos entre hospitales de manera significativa. Casi todas las prescripciones de antimicrobianos fueron empíricas.
5. Los antibióticos más prescritos en relación a las focalidades reseñadas fueron: ciprofloxacino: ITU baja para todas las categorías y Prostatitis; amoxicilina clavulánico: Pielonefritis y Sepsis de origen urinario; fosfomicina: ITU en gestantes. Las preferencias por unos u otros antibióticos variaron de forma significativa entre hospitales para una misma focalidad infecciosa.
 6. En el 42% de los casos se catalogó la prescripción de antibióticos como de Primera Elección. En este ámbito, la cistitis no complicada en mujeres jóvenes sin factores de riesgo, las pielonefritis y las prostatitis representaron los cuadros donde las prescripciones de Primera Elección fueron mayoritarias, siendo las más bajas para las cistitis complicadas y la ITU en gestantes. Estos dos grupos presentaron el porcentaje más alto de prescripción de Uso Alternativo. La prescripción global de Uso Alternativo supuso el 44% de las prescripciones, siendo mayoritaria. Por lo que hace referencia a los cuadros catalogados como Prescripción Inadecuada (14% del total de prescripciones), la proporción más elevada estuvo integrada por las cistitis complicadas (en varones o con factores de riesgo) y las prostatitis; en la proporción más baja de Prescripción Inadecuada se sitúan las ITU en gestantes, las pielonefritis y las cistitis no complicadas
 7. Existe correlación, aunque no significativa, entre la proporción de prescripción de Primera Elección y el número de casos recogido en cada hospital. Este hecho sugiere que los hospitales más grandes, habitualmente universitarios o con

servicios de urgencias más estructurados, podrían presentar mejores patrones de prescripción.

8. Las variables asociadas positivamente a la prescripción de Primera Elección fueron: médico prescriptor de plantilla frente a MIR, la no existencia de factores predisponentes, la edad mayor de 65 años y los grupos cistitis no complicadas en mujeres jóvenes, prostatitis y pielonefritis.
9. Las variables asociadas a la Prescripción inadecuada fueron: el no ingreso hospitalario, el tratamiento con antibióticos previo, el sexo femenino y los grupos prostatitis, cistitis complicada (en varones o en aquellos pacientes con factores de riesgo) y cistitis en mujeres mayores de 65 años.
10. Nuestro estudio debe constituir una llamada de atención sobre la necesidad de mejorar la prescripción antibiótica en las infecciones urinarias agudas. Pueden contribuir a ello, estudios de práctica clínica como el nuestro, la realización de revisiones sistemáticas de la evidencia científica disponibles, así como la elaboración y difusión de recomendaciones terapéuticas en forma de guías de práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. De la Rosa M, De Cueto M. Infecciones del tracto urinario. En García-Rodríguez JA, Picazo JJ, editores. *Microbiología Médica 2*. Madrid: Mosby/Doyma Libros S.A. 1992. pág. 607-612
2. Grupo de trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles: 1990-1999. Sociedad Española de Higiene y Medicina preventiva Hospitalarias. Barcelona, 2001.
3. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl 1):23-27.
4. Latorre C, Noguero M, Mira A. Evaluación de la tira reactiva para el diagnóstico de infección urinaria en niños y adultos. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 286-289.
5. Kahlmeter G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens. Interim report. *Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl 1):15-22.
6. Rodríguez C, Muro V, Daviu A, et al. Uso de antibióticos en atención primaria. Tratamiento de la infección urinaria. *Aten Primaria* 1996; 17: 309-316.
7. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs, a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557- 561.
8. Peña C, Albareda JM, Pallarés R, et al. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *E.coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 520-524.

9. Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2000. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2001; 25: 78-82.
10. Phelps CE. The methodologic foundations of studies of the appropriateness of medical care. *N Engl J Med* 1993; 329: 1241-1245.
11. Juncosa S, Ledesma A, Carvajal JA. Calidad del tratamiento antibiótico en la atención primaria de la comarca de Osona (Barcelona). *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 252-257.
12. Guerra L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 377-382.
13. Foxman B, Barlow R, D' Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509-15.
14. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: *Vital Health Stat* 13. 1999; 143: 1-39.
15. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1177-1182.
16. Nicolle LE, Harding GKM, Preiksaitis J, et al. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982; 146: 574-583.
17. Sourander LB. Urinary tract infection in the aged — an epidemiological study. *Ann Med Intern Fenn Suppl* 1966; 45: 7-55.
18. Brocklehurst JC, Dillane JB, Griffith L, et al. The prevalence and symptomatology of urinary infection in an aged population. *Gerontol Clin (Basel)* 1968; 10: 242-53.
19. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-268.
20. Fihn SD. Acute urinary tract infection in women. *NEJM* 2003; 349: 259-266.

21. Villar J, Baeza JE, De Diego E, et al. Bacteriología y resistencia en las infecciones urinarias ambulatorias. *Aten Primaria* 1996; 18: 315-317.
22. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113: (Suppl 1A):14S-19S.
23. Gómez-Martínez J, Marco F, Mensa J, et al. Actividad in vitro de fluorquinolonas y antibióticos betalactámicos administrados por vía oral frente a aislamientos clínicos de E.Coli. *Rev Esp Quimio* 1999; 12: 54-57.
24. Alonso M, Abad M I. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de E. coli en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin* 2003; 120: 361-364.
25. Garau M, de la Torre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 462 – 466.
26. Warren JW, Abrtyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-758.
27. Mensa J, Gatell JM, García Sánchez, et al. Cistitis. En: Guía de terapéutica antimicrobiana. 20^a ed. Barcelona: Editorial Antares; 2009: 390-392
28. Tice AD. Short-course therapy of acute cistitis: a brief review of therapeutic strategies. *J Antimicrob Ther* 1999; 43: 85-93
29. Hooton TM, Winter C, Tiu F, et al. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995; 273: 41–45
30. Saginur R, Nicolle LE, Canadian Infectious Diseases Society Clinical Trials Study Group. Single-dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1233–7.

31. Iravani A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose norfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med* 1993; 94 (suppl 3A): 89S–96S.
32. Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 619–624.
33. Piippo T, Pitkajarvi T, Salo SA. Three-day versus seven-day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Curr Ther Res* 1990; 47: 644–653.
34. Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2220-2201.
35. Fang LS, Tolkoff-Rubin NE, Rubin NH. Efficacy of single dose and conventional amoxicilin therapy in urinary tract infection localized by the antibody-coated bacteria technic. *N Engl J Med* 1978; 298: 413-416.
36. Savard-Fenton M, Fenton BW, Reller LB, et al. Single-dose amoxicillin therapy with follow-up urine culture. Effective initial management for acute uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med* 1982; 73: 808-813.
37. Rubin RH, Fang LS, Jones SR, et al. Single-dose amoxicillin therapy for urinary tract infection. Multicenter trial using antibody-coated bacteria localization technique. *JAMA* 1980; 244: 561– 564.
38. Greenberg RN, Sanders CV, Lewis AC, et al. Single-dose cefaclor therapy of urinary tract infection. Evaluation of antibody-coated bacteria test and C-reactive protein assay as predictors of cure. *Am J Med* 1981; 71: 841–845.

39. Iravani A, Richard GA. Single-dose cefuroxime axetil versus multipledose cefaclor in the treatment of acute urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1212–1216.
40. Pitkajarvi T, Pyykonen ML, Kannisto K, et al. Pivmecillinam treatment in acute cystitis. Three versus seven days study. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 1156–1158.
41. Sigurdsson JA, Ahlmen J, Berglund L. Three-day regimen of acute lower urinary tract infection in women. A double-blind study with amoxicilina and cotrimazina. *Acta Med Scan* 1983; 213: 55-60.
42. McCarty JM, Richard G, Huck W, et al. Randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med.* 1999; 106: 292-299.
43. Henry D, Ellison W, Sullivan J, et al. The Sparfloxacin Multi Center UUTI Study Group. Treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection with sparfloxacin versus ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2262-2266.
44. Neringer R, Forsgren A, Hansson C, et al. South Swedish Lolex Study Group. Lomefloxacin versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: three-day versus seven-day treatment. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 773–780.
45. Block JM, Walstad RA, Bjertnaes A. Ofloxacin versus trimethoprim sulphamethoxazole in acute cystitis. *Drugs* 1987; 34(suppl 1): 100–106.
46. Naber KG. Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1): S49-S52.

47. Menday AP. Comparison of pivmecillinam and cefalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 183-187.
48. Leigh AP, Nemeth MA, Keyserling CH, et al. Cefnidir versus cefaclor in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 2000; 22: 818-825.
49. Raz R, Rottensterich E, Leshem Y, et al. Double-blind study comparing 3-day regimens of cefixime and ofloxacin in treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1176-1177.
50. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 897-900.
51. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*; 170: 469–473.
52. Kremery S, Hromec J, Gulla D. Pefloxacin versus cefuroxime axetil for single-dose therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *J Chemother* 1995; 7(Suppl 4): 168-169.
53. Swedish Urinary Tract Infection Study Group. Interpretation of the bacteriologic outcome of antibiotic treatment of uncomplicated cystitis: impact of the definition of significant bacteriuria in a comparison of ritipenem acoxil with norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 507-513.
54. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, et al. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 1998; 10: 39-47.

55. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21: 1864-1872.
56. Crocchiolo P. Single-dose fosfomicin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990; 36 (suppl 1): 37– 40.
57. Harvard Davis R, Dowd TCO, Holmes W, et al. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomicin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990; 36 (suppl 1): 34–36.
58. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/ cotrimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990; 18: 70–76.
59. Neu HC. Fosfomicin trometamol versus amoxicillin-single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36: 19 –23.
60. Ronald AR, Harding GK. Complicated urinary tract infections. *Clin Infect Dis North Am* 1997; 11 583-592.
61. Pigrau. C Protocolo terapéutico de la infección urinaria complicada. *Medicine (Barcelona)* 2002; 8: 3425-3428.
62. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, et al. Protocolos clínicos S.E.I.M.C. Disponible desde Internet en <[http:// www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/](http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/)> [Con acceso el 8 de Noviembre de 2011]
63. Jiménez JF, Fuster A. Infección urinaria: actualización de conceptos con implicaciones terapéuticas. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 180-185.

64. Tomera KM, Burdman EA, Reyna OG, et al. and Protocol 014 Study Group. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 2895-2900.
65. Mombello G, Pezozoli R, Pinoja-Lutz G. Oral versus intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infection. *Arch Intern Med* 1999; 159: 53-58.
66. Cox CE, Marbury TC, Pittman WG, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of gatifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and pyelonephritis. *Clin Ther.* 2002; 24: 223-236.
67. Ho MW, Wang FD, Fung CP, et al. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001; 34: 185-189.
68. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, et al; Protocol 021 Study Group. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology.* 2002; 60: 16-22.
69. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19: 95-103
70. Gaston de Iriarte E, Carcamo Valor P, Diez-Enciso M, et al. Cefminox versus cefotaxime in the treatment of complicated urinary tract infection. *Actas Urol Esp.* 1995; 19: 635-641.

71. Verzasconi R, Rodoni P, Monotti R, et al. Amoxicillin and clavulanic acid versus amoxicillin plus gentamicin in the empirical initial treatment of urinary tract infections in hospitalized patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995; 125: 1533-1539.
72. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 86-92.
73. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1217-1228.
74. Cox CE. Comparison of intravenous fleroxacin with ceftazidime for treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med.* 1993; 94 (3A): 118S-125S.
75. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al. European Association of Urology guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol.* 2001; 40: 576-588.
76. Meilard R, Geerlings SE, Hoepelman AI. Management of urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1859-1868.
77. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2001. *J Antimicrob Agents* 2001; 17: 287-292.
78. Melekos MD, Skoutelis A, Chryssanthopoulos C et al. A comparative study on aztreonam, ceftazidime and amikacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Chemother.* 1991; 3: 376-382.
79. Hextall A, Cardozo L. Managing postmenopausal cystitis. *Hosp Pract.* 1997; 32: 191-198.

80. Gomariz M, Vicente D, Perez Trallero E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sis Nac Salud* 1996; 22: 133-141.
81. Maloney C. Estrogen & recurrent UTI in postmenopausal women. *Am J Nurs* 2002; 102: 44-52.
82. Privette M, Cade R, Peterson J, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1998; 50: 24-27.
83. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya A M, et al for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: Effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045-1052
84. Pfau A, Sacks TG. Single dose Quinolone treatment in acute uncomplicated urinary tract infection in women. *J Urol* 1993; 149: 532-534.
85. Smith P; Estrogens and the urogenital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993; 72 (Suppl 157): 5-26.
86. Sanchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, et al. Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp* 2003; 27: 783-787.
87. Queipo Zaragoza JA, Jiménez Martí MJ, Diosdado Orquin N, et al. Cistitis aguda en la mujer. Sensibilidad microbiana actual en nuestro medio. *Actas Urol Esp* 2001; 25: 567-572.
88. Lutters M, Vogt-Ferrier N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst. Rev:* CD001535.

89. Bjerklund Johansen TE, Gr lneberg RN, Guibert J, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998; 34:457-466.
90. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, et al. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology* 1997; 49: 809- 819.
91. Leigh DA: Prostatitis--an increasing clinical problem for diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 (Suppl A): 1-9.
92. Meares EM, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5: 492-518.
93. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 82: 236-237.
94. Nickel J C. Prostatitis: Evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 737-751.
95. Nickel JC, Nyberg LM, Hermenfent M for the International Prostatitis Collaborative Network. Research guidelines for chronic prostatitis: Consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology* 1999; 54: 229-233.
96. Nickel JC, Siemens DR, Lundie MJ. Allopurinol for prostatitis: where is the evidence. *Lancet* 1996 Jun 22; 347: 1711-1712.
97. Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. *J Urol* 1996 ; 155: 1950-1954.
98. Nickel JC. Prostatitis: considerations for the next millenium. *Curr Opin Urol* 1998; 8: 31-32.

99. Nickel JC. Prostatitis: lessons from the 20th century. *BJU International* 2000; 85: 179-185
100. Nickel JC. Rational management of non-bacterial prostatitis and prostatodynia. *Curr Opin Urol* 1996;6:53-58
101. Andriole VT. Use of quinolones in treatment of prostatitis and lower urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 342-350.
102. Suzuki K, Tamai H, Naide Y, et al. Laboratory and clinical study of ofloxacin in the treatment of bacterial prostatitis. *Hinyokika Kyo* 1984; 30: 1505-1518.
103. Remy G, Rouger C, Chavanet P, et al. Use of ofloxacin for prostatitis. *Rev Infect Dis* 1988; 10(suppl 1): 173-174.
104. Katoh N, Ono Y, Ohshima S, et al. Diffusion of cefmenoxime and latamoxef into prostatic fluid in the patients with acute bacterial prostatitis. *Urol Int* 1992; 48: 191-194.
105. Meares EM Jr. Acute and chronic prostatitis: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 855-873
106. Weidner W, Schiefer HG, Dalhoff A. Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin. Results of a one-year follow-up study. *Am J Med* 1987; 82: 280-283.
107. Weidner W, Schiefer HG, Braehler E: Refractory chronic bacterial prostatitis: a re-evaluation of ciprofloxacin treatment after a median followup of 30 months. *J Urol* 1991; 146: 350-352.
108. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis* 1986; 18 (Suppl 48): 48-53.

109. Paulson DF, White RD. Trimethoprium-sulfamethoxazole and minocycline-hydrochloride in the treatment of culture-proved bacterial prostatitis. *J Urol* 1978; 120: 184-185
110. Naber KG. The role of quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Infection* 1991; 19 (Suppl 3): S170-177.
111. Milingos S, Creatsas G, Messinis J, et al. Treatment of chronic prostatitis by consecutive per os administration of doxycycline, sulfamethoxazole/trimethoprim, and cephalexin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21: 301-305.
112. Childs SJ. Ciprofloxacin in treatment of chronic bacterial prostatitis. *Urology*. 1990; 35 (Suppl 1): 15-18.
113. McNaughton C, Mac Donald R, Wilt T. Interventions for chronic abacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002080.
114. Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. *J Infect Dis* 1983; 147: 807-813.
115. Colleen S, Mardh PA. Effect of metacycline treatment on non-acute prostatitis. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9: 198-204.
116. Bergman B, Wedren H, Holm SE. Long-term antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis. Effect on bacterial flora. *Br J Urol* 1989; 63: 503-507.
117. Thin RN, Simmons PD. Review of results of four regimens for treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *Br J Urol* 1983; 55: 519-521.
118. Pavone-Macaluso M, di Trapani D, Pavone C. Prostatitis, prostatic and prostatic pain. Psychogenic or organic disease. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 138: 77-82.

119. Joly-Guillon ML, Lasry S. Practical recommendations for the drug treatment of bacterial infections of the male genital tract including urethritis, epididymitis and prostatitis. *Drugs* 1999; 57: 743-750.
120. Le Conte P, Simon N, Bourrier P, et al. Acute pyelonephritis. Randomized multicenter double-blind study comparing ciprofloxacin with combined ciprofloxacin and tobramycin. *Presse Med.* 2001; 30: 11-15
121. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J.* 2002; 19: 19-22.
122. Cronberg S, Banke S, Bergman B, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 339-343.
123. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: A randomized trial. *JAMA.* 2000; 283: 1583-1590.
124. Moreno-Martinez A, Mensa J, Martinez JA, et al. Cefixime versus amoxicillin plus netilmicin in the treatment of community-acquired non-complicated acute pyelonephritis. *Med Clin (Barc).* 1998; 111: 521-524.
125. Bach D, van den Berg-Segers A, Hubner A, et al. Rufloxacin once daily versus ciprofloxacin twice daily in the treatment of patients with acute uncomplicated pyelonephritis. *J Urol.* 1995; 154: 19-24.
126. Vallés J; Rello J; Ochagavía A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-1624.

127. Stamm WE. Infecciones urinarias y pielonefritis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Vol. 1. Madrid: Mc Graw Hill; 2001: 1892–1900.
128. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia. Lippincot Williams&Wilkins; 2000: 773–805.
129. Pigrau C, Pahissa A. Treatment of community acquired acute uncomplicated pyelonephritis. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112: 558-559.
130. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, et al. Prospective, randomised, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrology* 1996; 46: 183-186.
131. Jaspers CA, Kieft H, Speelberg B, et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 1233-1238.
132. Huang C-, Chen Y-S, Lee SS-J, et al. Safety and efficacy of cefepime versus ceftazidime in the treatment of severe infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 159-167.
133. Legua P, Lema J, Moll J. Safety and local tolerability of intramuscularly administered ertapenem diluted in lidocaine: A prospective, randomized, double-blind study versus intramuscular ceftriaxone. *Clin Therapeutics* 2002; 24: 434-444.
134. McNeeley SG Jr. Treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 480-487.
135. Wait RB. Urinary tract infection during pregnancy. Asymptomatic bacteriuria, acute cystitis, and acute pyelonephritis. *Postgrad Med* 1984; 75: 153-157.

136. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 713-721
137. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 13-26.
138. Connolly A, Thorp JM Jr. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 779-787.
139. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol* 1997; 80: 10-13.
140. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl 1): 29-34.
141. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 248-251.
142. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* Philadelphia. Lippincot Williams & Wilkins; 2008: 2029-2045.
143. Torres La Rosa JA, Oliva C, del Pozo C, et al. Antimicrobianos. *MEDISAN* 2001; 5: 76-88.
144. Romero R, Oyzrzum E, Mazor M, et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576-582.
145. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 593-608.
146. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD000490. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD000490.

147. Harris RE, Gilstrap LC. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 578-580.
148. Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 409-413.
149. Miller JM, Kaimer KA. Urinary tract infections and pyelonephritis in pregnancy. En: Pastoreg JG. *Obstetric and gynecologic infections disease*. Raven Press, New York 1994; 283-293.
150. Wing DA. Pielonefritis. *Clin Obst Ginecol* 1998; 3: 481-491.
151. Committee on educational bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Antimicrobial Therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin. March 1998, n° 245, pag 1-10.
152. Vazquez JC, Villar J. C Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD002256. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1): CD002256
153. Whalley P, Cunningham FG. Short term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 262-265.
154. Bailey RR, Bishop V, Peddie BA. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1983; 23: 139-141.
155. Gerstner GJ, Muller G, Nahler G. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 84-87.
156. Olsen L, Nielsen IK, Zachariassen A, et al. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Dan Med Bull* 1989; 36: 486-487.

157. Stray-Pedersen B, Solberg VM, Torkildesen E, et al. Postpartum bacteriuria. A multicenter evaluation of different screening procedures and a controlled short-course treatment trial with amoxycillin. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 31: 163-171.
158. Brumfitt W, Franklin I, Hamilton-Miller J, et al. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1979; 11: 275-279.
159. Brumfitt W, Hamilton-Miller J, Franklin I, et al. Conventional and two-dose amoxycillin treatment of bacteriuria in pregnancy and recurrent bacteriuria: a comparative dose. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 239-248.
160. Pedler SJ, Bint AJ. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 508-510.
161. Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium – a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 498-505.
162. De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl 1): 108-113.
163. Zinner S. Fosfomicin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 50-52.
164. Adelson MD, Graves WL, Osborne NG. Treatment of urinary infections in pregnancy using single versus 10-day dosing. *J Natl Med Assoc* 1992; 84: 73-75.
165. Calderon Jaimes E, Arredondo Garcia JL, Olvera Salinas J et al. Acute cystourethritis during pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 1989; 57: 57-63.

166. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 279-282.
167. Angel JI, O'Brein WF, Finam MA, et al. Acute pyelonefritis in pregnancy. A prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 28-32.
168. Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, et al. Pyelonefritis in pregnancy: once a day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 129-133.
169. Wing DA, Hendershott CM, Debuqye L, et al. A randomised trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 249-253.
170. Ovalle A, Martinez MA, Wolff M, et al. Prospective, randomized, comparative study of the efficacy, safety and cost of cefuroxime versus cephradine in acute pyelonephritis during pregnancy. *Rev Med Chil* 2000; 128: 749-757.
171. Millar LK, Wing DA, Pual RH, et al. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 560-564.
172. Wing DA, Hendershott CM, Debuqye L, et al. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 683-688.
173. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 89-94.
174. Goldstein FW, the Multicentre Study Group. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 112-117

175. Friedman R, Hamburger R, Shulman C, et al. Antimicrobial susceptibilities of urinary pathogens in a multidisciplinary long-term care facility. *Diagn Microb Infect Dis* 2003; 46: 217-222
176. Mozota Duarte J, Sarsa Gómez AM. Infecciones urinarias en un centro de salud: gérmenes y resistencias antibióticas. *Aten Primaria* 1991; 8: 520-521.
177. Vinyes-Miralpeix i Gassó A, Targa Piñol X. Infecciones urinarias. Sensibilidad hospitalaria a los antibióticos en la provincia de Girona. *Aten Primaria* 1992; 10: 534-538.
178. Garriga Badía A, Soler Costa M, Barnosell Hernández M, et al. Bacteriología y resistencias en las infecciones urinarias ambulatorias. *Aten Primaria* 1997; 19: 108-109.
179. Villar Gil J, Baeza Berruti JE, de Diego Sierra D, et al. Bacteriología y resistencias en las infecciones urinarias ambulatorias. *Aten Primaria* 1996; 18: 315-317.
180. Wagenlehner FME, Niemetz A, Dalhoff A, et al. Spectrum and Antibiotic Resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 557-564.
181. Jones RN, Kugler KC, Pfaller MA, et al. and the Sentry Surveillance Group, North America. Characteristics of Pathogens Causing Urinary Tract Infections in Hospitals in North America: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Diagn Microb Infect Dis* 1999; 35: 55-63.
182. Gales AC, Sader HS, Jones RN. The Sentry Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microb Infect Dis* 2002; 44: 289-299.

183. Ferrer Ruscadella F, Elía S, García Sánchez E, et al. Estudio de prevalencia de la infección urinaria en la comunidad y su sensibilidad a la cefixima. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 41-47.
184. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, et al. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemotherap* 2001; 47: 773-780.
185. Alonso R, Fernández-Aranguiz A, Colom K, et al. Perfil de aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Estudio multicéntrico mediante corte de un día. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 384-393.
186. Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 211-215.
187. Mur Martí T, Jorba Casellas E, Díez-Caballero Murua M. Estudio de la infección urinaria en un área de Terrassa. *Atención Primaria* 2002; 30: 333-334.
188. León González E, Calderón Úbeda J, Hernández Martín P, et al. Uso racional del medicamento en el tratamiento de infecciones urinarias en el Área de Talavera de la Reina. *Atención Primaria* 2002; 29: 481-485.
189. Andreu A, Alós JI, de la Rosa M, García Rodríguez JA, y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Estudio multicéntrico de sensibilidad de los patógenos urinarios aislados en el ámbito de la atención primaria a los antibióticos de uso habitual. Estudio MON-EP-02 (versión 2). Laboratorios Zambón SA-Madrid, Pharmazam SA, 2002.
190. Andreu A, Pigrau C. Guía diagnóstico-terapéutica de la infección urinaria baja en el ámbito extrahospitalario. Taller de Expertos sobre "Actualización terapéutica y

- recomendaciones para un uso racional de antibióticos en las infecciones urinarias de vías bajas". VII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia. Junio 2003.
191. Queipo Zaragoza JA, Budia Alba A, Mascaros García E, et al. Evolución de la resistencia microbiana a fluorquinolonas en un hospital terciario. *Actas Urol Esp* 2000; 24: 381-387.
192. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.
193. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, et al. Antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2000; 77: 147-152.
194. Gordon KA, Jones RN, SENTRY Participant Groups (Europe LA, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microb Infect Dis* 2003; 45: 295-301.
195. Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, America. TSPGN. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infection in 1,510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 129-136.
196. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, et al. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 10-17.

197. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, et al. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003; 46: 94-100.
198. Millán Rodríguez F, Orsola de los Santos A, Vayreda Martija JM et al. Manejo de la prostatitis aguda: experiencia con 84 pacientes. *Arch Esp Urol* 1995 48: 129-136.
199. Alós Cortés JI, Balas Fuertes D, Gómez Garcés JL, y Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria. Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 167-171.
200. Cantón R, Baquero F, Orden B, et al. Actividad in vitro de pefloxacino y otras fluoroquinolonas frente a patógenos urinarios. *Rev Esp Quimioterap* 1995; 8: 207-215
201. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of E.coli from Female Outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemotherap* 2002; 46: 2540-2545.
202. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 462-466.
203. Alonso Sanz M, Abad Bécquer M I. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin* 2003; 120: 361-364.

204. Pérez-Trallero E, Urbietta M, Jimenez D, et al. Ten-year survey of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 349-351.
205. Alós JI, Gómez-Garcés JL, García-Bermejo I, et al. Prevalencia de susceptibilidad de *Escherichia coli* a quinolonas y otros antibióticos en bacteriurias extrahospitalarias de Madrid. *Med Clin* 1993; 101: 87-90.
206. García Rodríguez JA. Bacteriological comparison of cefixime in patients with noncomplicated urinary tract infection in Spain. Preliminary results. *Chemotherapy* 1998; 44 (Suppl 1): 28-30.
207. Atienza Morales MP, Castellote Varona FJ, Romero Portilla C. Infección urinaria y sensibilidad antibiótica en el sur de la provincia de Albacete. *An Med Interna* 1999; 16: 236-238.
208. Gomez-Martinez J, Marco F, Mensa J, et al. Actividad in vitro de fluoroquinolonas y antibióticos betalactámicos administrados por vía oral frente a aislamientos clínicos de *Escherichia coli*. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 54-57.
209. Colomina Avilés J, Fuentes Luri S, Cascales Ramos P, et al. Infección urinaria y resistencia bacteriana en urocultivos de pacientes ambulatorios. *An Med Interna* 2000; 17: 506-507.
210. Wright SW, Wrenn KD, Haynes ML. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliforms. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 606-609
211. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002; 113 (Supl.1A): 1S-4S.
212. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168: 1720-1722.

213. Carss O, Mostad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2000; 357: 1851-1853.
214. Shortliffe LD, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med* 2002; 113 (Supl.1A): 55S-66S.
215. Smith PW, Seip CW, Schaefer SC, et al. Microbiologic survey of long-term care facilities. *Am J Infect Control* 2000; 28: 8-13.
216. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002; 113 (Supl.1A): 80S-84S.
217. Lye WC, Chan RK, Lee EJ. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. *J Infect* 1992; 24: 169-174.
218. Hansen DS, Gottschau A, Kolmos HJ. Epidemiology of Klebsiella bacteraemia: a case control study using Escherichia coli bacteraemia as control. *J Hosp Infect* 1998; 38: 119-132.
219. Wright SW, Wrenn KD, Haynes M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 143-146.
220. Wilde MH. Urinary tract infection in people with long-term urinary catheters. *J WOCN* 2003; 30: 314-323.
221. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* 1999; 106: 327-334.
222. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 461 patients. *Infection* 1991; 19 (Supl.3): 119-125.

223. Ulleryd P, Lincoln K, Scheutz, et al. Virulence characteristics of *Escherichia coli* in relation to host response in men with symptomatic urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 579-584.
224. Domingue GJ, Hellstrom WJG. Prostatitis. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:604-613
225. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Microbiological diagnosis of urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 52-57.
226. Velasco Arribas M, Rubio Cirilo L, Casas Martín A, et al. Appropriateness of empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in emergency room. *Rev Clin Esp*. 2010; 210: 11-16.
227. Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, et al. Evolución de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* en muestras de orina procedentes de la comunidad *Arch. Esp. Urol*.2008; 61: 776-780.
228. Lázaro, E.; Oteo, J. “Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España”. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud*. 2006; 30: 10-19
229. Palou J, Pigrau C, Molina I, et al; Grupo Colaborador Español del Estudio ARESC. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en las infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC); implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 1-7.
230. Gupta K, Hooton TM, Miller L; on behalf of the Uncomplicated UTI IDSA Guideline Committee. Managing Uncomplicated Urinary Tract Infection--Making Sense Out of Resistance Data. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 1041-1042.
231. Norris DL 2nd, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2008; 26: 413-430.

232. Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, et al. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolated from bacteriurias in Bierzo health area during 2003. *J.Actas Urol Esp.* 2004; 28: 588-593.
233. Livermore DM, Nichols T, Lamagni TL, et al. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52 : 1040-1042.
234. Palou Redorta J. Millán Rodríguez F, Brenes Bermúdez F, et al. Cistitis no complicada en la mujer. Guía multidisciplinar Asociación Española de Urología Disponible desde Internet en: <<http://www.aeu.es/UserFiles/Guia28.pdf>>. [Con acceso el 8 de Noviembre de 2011].
235. Nickel JC Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2--Modern management. *J Urol.* 2005; 173: 27-32.
236. Daza Pérez R.M. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 57-67
237. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 41-47.
238. Ramos-Martínez A, Alonso-Moralejo R, Ortega-Mercader P, et al. Prognosis of urinary tract infections with discordant antibiotic treatment. *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 545-549.
239. Danti G, Castellani L. La prescripción inducida en medicina general. Investigación orientada a la reflexión sobre los estudios de utilización de fármacos. *Farm Clín.* 1991; 8: 236-252.

240. Pons Pons L, Ucar Hernández F, Betorz Latorre JJ, et al. Control de calidad de los tratamientos prolongados en un centro de salud. *Control Calidad Asist.* 1990; 5: 33-37.
241. Andre M, Molstad S, Lundborg CS, et al. Swedish Study Group on Antibiotic Use. Management of urinary tract infections in primary care: a repeated 1-week diagnosis-prescribing study in five counties in Sweden in 2000 and 2002. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 134-138.
242. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, et al. Management of urinary tract infections in female general practice patients. *Fam Pract* 2005; 22: 71-77.
243. Newell A, Bunting P, Anson K, et al; South Thames GU Medicine Audit Group. Multicentre audit of the treatment of uncomplicated urinary tract infection in South Thames. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 74-77.
244. Kahan E, Kahan NR, Chinitz DP. Urinary tract infection in women-physician's preferences for treatment and adherence to guidelines: a national drug utilization study in a managed care setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 663-668
245. Veninga CC, Lundborg CS, Lagerløv P, et al. Treatment of uncomplicated urinary tract infections: exploring differences in adherence to guidelines between three European countries. Drug Education Project Group. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 19-26.
246. Saurel N, Pavese P, Boyer L, et al. Adequacy of antibiotic therapy to guidelines for urinary tract infection in hospital. *Med Mal Infect.* 2006; 36: 369-374.
247. Kahan NR, Chinitz DP, Kahan E. Longer than recommended empiric antibiotic treatment of urinary tract infection in women: an avoidable waste of money. *J Clin Pharm Ther.* 2004; 29: 59-63.

248. García Viejo MA, Noguero Asensio A; Grupo de Trabajo de las Infecciones Urinarias del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Interna. Urinary tract infections in internal medicine. *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 537-544.
249. Herráiz MA, Hernández A, Asenjo E, et al. Urinary tract infections in pregnancy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 (Suppl 4) : 40- 46
250. Jimenez Cruz JF, Broseta-Rico E. Classification, etiology, diagnosis and treatment of prostatitis. Other types of prostatitis. Acute and chronic prostatitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 (Suppl 4): 47-56
251. Ramakrishnan K, Salinas RC Prostatitis: acute and chronic. *Prim Care.* 2010; 37: 547-563.
252. Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, et al. Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia. EPISEPSIS Colombia. *Med Intensiva.* 2011; 35: 75-83.
253. Casanova MP, Peña JM, Rodríguez V, et al. Severe sepsis and septic shock. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2007; 54: 484-498.
254. Blanquer J, Solé-Violán J, Carvajal J, et al. Community infections that require admission to the ICU. *Med Intensiva.* 2010; 34: 388-396.

