

ORIGINAL

Factores clínicos predictivos de resistencia a ceftriaxona en microorganismos causantes de infección del tracto urinario febril en hombres

Javier Ramos Lázaro, Alex Smithson, Neus Jovè Vidal, María Teresa Batida Vila

Objetivo. Las elevadas tasas de resistencia a fluoroquinolonas han hecho de la ceftriaxona una de las principales opciones terapéuticas en las infecciones del tracto urinario febriles (ITUF). El objetivo del estudio es identificar factores predictivos de infección por microorganismos resistentes a ceftriaxona (MRC) en ITUF comunitaria en hombres.

Métodos. Estudio transversal ambispectivo en el que se incluyeron hombres con ITUF atendidos en el servicio de urgencias de un hospital comarcal.

Resultados. Se incluyeron 552 episodios de ITUF, 103 (18,6%) causadas por MRC. Los pacientes con ITUF por MRC tenían mayor edad, más frecuencia de ITUF relacionada con la atención sanitaria (ITUF-AS), demencia, diabetes mellitus, neoplasia, ITU previa, patología urológica, ITUF complicada y antecedente de tratamiento antibiótico reciente. Las variables independientemente asociadas a ITUF por MRC fueron la cirrosis hepática (OR 6,00; IC 95%: 1,25-28; $p = 0,025$), tener una ITUF-AS (OR 2,3; IC 95%: 1,23-4,27; $p = 0,009$) y el consumo previo de antibióticos (OR 2,15; IC 95%: 1,23-3,76; $p = 0,007$). Entre los componentes de la ITUF-AS, el antecedente de estancia en centro larga estancia (OR 2,90; IC 95%: 1,21-7,16; $p = 0,017$) y entre los antibióticos el consumo de penicilinas con/sin inhibidores de betalactamasa (OR 2,16; IC 95%: 1,05-4,42; $p = 0,035$) se asociaron a ITUF por MRC.

Conclusiones. La cirrosis, presentar una ITUF-AS, especialmente provenir de un centro de larga estancia, y el consumo reciente de antibióticos, principalmente de penicilinas con/sin inhibidores de betalactamasa, son factores de riesgo de ITUF por MRC en hombres.

Palabras clave: Resistencia. Ceftriaxona. Infección tracto urinaria febril. Hombres.

Clinical predictors of ceftriaxone resistance in microorganisms causing febrile urinary tract infections in men

Background and objectives. Because of high rates of resistance to fluoroquinolones, ceftriaxone has become one of the main options for treating febrile urinary tract infection (FUTI). This study aimed to identify predictors of ceftriaxone resistance in community-acquired FUTIs in men.

Methods. Cross-sectional ambispective study enrolling men with FUTIs treated in the emergency department of a local area hospital in Spain.

Results. A total of 552 FUTI episodes were studied; 103 (18.6%) were caused by a ceftriaxone-resistant microorganism. Variables associated with a ceftriaxone-resistant FUTI were older age, health care-associated FUTI, dementia, diabetes mellitus, neoplasms, a history of UTIs, urologic disease, and complicated FUTI. Patients with ceftriaxone-resistant FUTIs also had higher rates of recent antibiotic treatment. Independent variables associated with FUTI due to a ceftriaxone-resistant microorganism were cirrhosis of the liver (odds ratio [OR], 6.00 95% CI, 1.25–28; $P = .025$), health care-associated FUTI (OR, 2.3 95% CI, 1.23–4.27; $P = .009$), and prior treatment with antibiotics (OR, 2.15; 95% CI, 1.23–3.76 $P = .007$). Components of health care-associated FUTI were a history of admission to a long-term residence (OR, 2.90 95% CI, 1.21–7.16; $P = .017$) and use of penicillins with or without beta-lactamase inhibitors (OR, 2.16; 95% CI, 1.05–4.42; $P = .035$).

Conclusion. Cirrhosis of the liver; history of health care-associated FUTI, especially in patients residing in a long-term care facility; and recent use of antibiotics, mainly penicillins with or without beta-lactamase inhibitors, are risk factors for ceftriaxone-resistant FUTI in men.

Keywords: Resistance. Ceftriaxone. Febrile urinary tract infection. Men.

Introducción

Las infecciones urinarias ocupan el segundo lugar, tras las respiratorias, entre las infecciones más prevalentes en los servicios de urgencias (SU) hospitalarios¹. La

cistitis aguda constituye la forma más habitual de presentación seguida de la pielonefritis aguda (PNA). La prostatitis aguda (PA) ocuparía el tercer lugar¹, si bien su frecuencia podría ser mayor. La utilización de diferentes métodos diagnósticos en hombres con infección

Filiación de los autores:
Servicio Medicina Interna,
Fundació Hospital de l'Esperit
Sant, Santa Coloma de Gramenet,
Barcelona, España.

Contribución de los autores:
Todos los autores han confirmado
su autoría en el documento de
responsabilidades del autor,
acuerdo de publicación y cesión
de los derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:
Alex Smithson
Unidad de Infecciones
Fundació Hospital de l'Esperit Sant.
C/Avinguda Mossen Pons i
Rabadà, s/n, 08923 Santa Coloma
Gramenet, Barcelona, España.

Correo electrónico:
asa30412@hotmail.com

Información del artículo:
Recibido: 4-5-2017
Aceptado: 2-7-2017
Online: 6-10-2017

Editor responsable:
Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.

del tracto urinario febril (ITUF) ha demostrado que un elevado porcentaje tienen afectación prostática, por lo que se deberían considerar como PA^{2,3}. Dado que las fluoroquinolonas (FQ) presentan una adecuada penetración en el tejido prostático, se las considera el tratamiento de elección en las PA⁴.

La mayor parte de las ITUF en hombres están causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*), con tasas de resistencia a FQ que oscilan entre el 26% en las ITUF de adquisición comunitaria (ITUF-AC) hasta el 71% en las relacionadas con la atención sanitaria (ITUF-AS)⁵. Tasas de resistencia superiores al 10% desaconsejan la utilización empírica de FQ⁶.

Ceftriaxona constituye una alternativa terapéutica, ya que alcanza una adecuada concentración prostática, especialmente en las fases iniciales de la infección⁴. Al precisar una única administración diaria, constituye una opción de gran interés para el tratamiento de las ITUF en unidades de tratamiento antibiótico parenteral extra-hospitalario (TAPE)⁷. Además, se muestra activa frente a la mayoría de las cepas de *E. coli* causantes de ITUF en hombres, con tasas de resistencia en torno al 5%⁸. Sin embargo, en los últimos años se ha detectado un incremento progresivo de la resistencia a ceftriaxona en Europa, principalmente por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)⁹. Recientemente se ha descrito la presencia de BLEE en un 10,8% de las cepas de *E. coli* causantes de PA¹⁰. En la valoración etiológica de las ITUF, además, hay que considerar la posible participación de otros microorganismos con resistencia natural a la ceftriaxona, como *Enterococcus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). La inadecuación de la antibioterapia en los SU tiene un impacto negativo tanto en la estancia hospitalaria como en la morbilidad y mortalidad de los pacientes¹¹. La administración de ceftriaxona en PNA causadas por *E. coli* con BLEE se ha asociado con fiebre persistente y prolongación del ingreso hospitalario¹². La identificación de los factores de riesgo de inadecuación del tratamiento antibiótico resulta clave para la elaboración de guías de tratamiento antibiótico en el marco de los programas de optimización de uso de antimicrobianos. El objetivo de este estudio es la identificación de variables clínicas predictivas de presentar una ITUF por microorganismos resistentes a ceftriaxona (MRC).

Método

Estudio transversal ambispectivo en el que se analizaron los episodios de ITUF de procedencia comunitaria en hombres de 18 años o más atendidos entre enero de 2008 y diciembre de 2015 en el SU de un hospital comarcal. La ITUF se definió como la presencia de una temperatura axilar igual o superior a 38°C, uno o más síntomas de ITU (urgencia miccional, polaquiuria o disuria) y un cultivo de orina positivo. En pacientes sin síntomas urinarios, se aceptó el diagnóstico de ITUF en ausencia de otros focos de infección. En caso de ITUF

recurrente, solo se analizó el primer episodio. Se excluyeron las ITUF nosocomiales y aquellas con cultivo de orina negativo o polimicrobiano. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de La Fundació Unió Catalana d'Hospitals.

Por cada episodio de ITUF se recogieron las siguientes variables: edad, lugar de adquisición de la infección (ITUF-AC o ITUF-AS), demencia, diabetes mellitus, insuficiencia renal, cirrosis hepática, neoplasia, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca, uso de inmunosupresores o de antibioticoterapia en los 30 días previos, índice de Charlson, patología urológica y antecedentes de infecciones urinarias previas.

Se consideró como ITUF complicada (ITUFc) la presencia de anomalías urológicas, catéter urinario, manipulación urinaria reciente o de determinadas enfermedades como la diabetes mellitus. Los criterios diagnósticos de sepsis grave y *shock* séptico fueron los establecidos en 2001¹³.

Basándonos en las definiciones de bacteriemia relacionada con la atención sanitaria¹⁴, la ITUF-AS se definió en presencia de cualquiera de los siguientes criterios: ingreso en un hospital de agudos durante 2 o más días en los 90 días previos; provenir de un centro de larga estancia (CLE); tratamiento endovenoso en domicilio o en hospital de día, hemodiálisis, cuidados de enfermería especializados o procedimientos invasivos del tracto urinario en los 30 días previos; y pacientes portadores de sonda urinaria o retirada en las 48 horas previas a la ITUF. En ausencia de los criterios anteriores, se consideró que el paciente presentaba una ITUF-AC.

Las muestras de orina se obtuvieron por micción media espontánea o a través de catéteres urinarios y se cultivaron en medio CLED y en agar MacConkey. Se consideró el cultivo de orina como positivo ante recuentos bacterianos iguales o superiores a 10³ unidades formadoras de colonias (UFC)/mL. La identificación microbiológica se efectuó por medios bioquímicos convencionales. La susceptibilidad a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, ceftriaxona, imipenem, gentamicina, ácido pipemídico, ciprofloxacino, cotrimoxazol y fosfomicina se determinó mediante técnicas de difusión en disco, siguiendo los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Las cepas resistentes o con susceptibilidad intermedia se agruparon para su análisis estadístico. La identificación fenotípica de las BLEE se realizó en caso de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (C3G), susceptibilidad a cefoxitina y evidencia de sinergismo entre amoxicilina-clavulánico y las C3G. Las AmpC se identificaron en caso de resistencia a C3G, resistencia a cefoxitina y sinergismo entre cloxacilina o ácido borónico y las C3G. En caso de sospechar la presencia de una carbapenemasa se practicó el test de Hodge. Se consideró que el paciente presentaba una ITUF por MRC si la infección estaba causada por microorganismos con susceptibilidad disminuida (*Staphylococcus spp.*), resistencia natural (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*) o adquirida a la ceftriaxona. Se definió como tratamiento antibiótico inapropiado (TAI) si el microor-

ganismo causal era resistente al primer antimicrobiano administrado.

Los datos cualitativos se expresaron como número de pacientes (porcentajes) y los cuantitativos en forma de media y desviación estándar (DE). El estudio de la asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de ji cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables continuas se compararon con la t de Student o la U de Mann-Whitney. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar las variables asociadas a ITUF por MRC, incluyendo aquellas variables con una $p < 0,1$ en el análisis univariado. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 552 hombres atendidos en el SU por una ITUF. Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1. En las ITUF-AS, el ingreso hospitalario y la manipulación urológica previa fueron las formas más habituales de contacto con el sistema sanitario. De los pacientes que fueron tratados con antibióticos en el mes previo, la mayoría recibieron un betalactámico con o sin inhibidor de betalactamasas (IB) o una FQ. *E. coli* fue el principal microorganismo aislado, seguido de *Klebsiella spp.* (Tabla 2). De los pacientes incluidos, 103 (18,6%) presentaban una ITUF por MRC. Los MRC aislados, por orden decreciente de frecuencia, fueron: microorganismos con resistencia na-

Tabla 1. Descripción de los pacientes incluidos en el estudio y análisis univariado de los casos según tuvieran o no una infección por microorganismos resistentes a la ceftriaxona

Variable	Total N = 552 n (%)	ITUF MSC N = 449 n (%)	ITUF MRC N = 103 n (%)	Valor de p
Características basales				
Edad en años [media (DE)]	66 (17)	65 (17)	73 (14)	< 0,001
ITUF-AS	203 (36,8)	135 (30,1)	68 (66)	< 0,001
Ingreso hospitalario	130 (23,6)	91 (20,3)	39 (37,9)	< 0,001
Centro larga estancia	46 (8,3)	23 (5,1)	23 (22,3)	< 0,001
Tratamiento IV-EH	70 (12,7)	46 (10,2)	24 (23,3)	< 0,001
Cuidados enfermería	7 (1,3)	6 (1,3)	1 (1)	1
Manipulación urológica	110 (19,9)	78 (17,4)	32 (31,1)	0,002
Sonda urinaria	77 (13,9)	51 (11,4)	26 (25,2)	< 0,001
Demencia	64 (11,6)	44 (9,8)	20 (19,4)	0,006
Diabetes mellitus	148 (26,8)	110 (24,5)	38 (36,9)	0,01
Insuficiencia renal crónica	54 (9,8)	41 (9,1)	13 (12,6)	0,28
Cirrosis hepática	9 (1,6)	5 (1,1)	4 (3,9)	0,067
Neoplasia activa	81 (14,7)	58 (12,9)	23 (22,3)	0,015
Insuficiencia cardíaca	8 (1,4)	5 (1,1)	3 (2,9)	0,17
EPOC	100 (18,1)	75 (16,7)	25 (24,3)	0,072
Tratamiento inmunosupresor	11 (2)	10 (2,2)	1 (1)	0,70
Índice de Charlson puntos [media (DE)]	3,6 (2,5)	3,3 (2,4)	4,7 (2,4)	< 0,001
ITU previa	222 (45,5)	171 (42,4)	51 (60)	0,003
Patología urológica	339 (61,5)	266 (59,2)	73 (71,6)	0,021
ITUFc	375 (68,1)	292 (65,2)	83 (80,6)	0,002
Tratamiento antibiótico previo	179 (32,6)	124 (27,7)	55 (53,9)	< 0,001
Penicilinas con/sin IB	60 (11)	42 (9,5)	18 (17,6)	0,018
Fluoroquinolonas	54 (9,9)	35 (7,9)	19 (18,6)	0,001
C3G	16 (2,9)	9 (2)	7 (6,9)	0,017
Fosfomicina	10 (1,8)	6 (1,4)	4 (3,9)	0,098
Clínica presentación				
Sepsis grave o shock séptico	17 (3,1)	11 (2,4)	6 (5,8)	0,10
Síndrome miccional	359 (65,3)	318 (71)	41 (40,2)	< 0,001
Lumbalgia	89 (16,2)	76 (17)	13 (12,7)	0,29
Exploración física				
Presión arterial media en mmHg [media (DE)]	93,4 (15,3)	94,3 (15,5)	89,5 (14,1)	0,003
PPL positiva	94 (22,1)	79 (22,4)	15 (20,5)	0,73
TR doloroso	81 (42,6)	74 (44)	7 (31,8)	0,27
Laboratorio				
Creatinina en mg/dl [media (DE)]	1,2 (0,7)	1,2 (0,5)	1,5 (1)	0,015
PCR en mg/l [media (DE)]	142,8 (81,3)	145,3 (78,3)	135,1 (90,5)	0,45
Bacteriemia	120 (31,6)	93 (30,6)	27 (35,5)	0,40
Evolución				
Ingreso convencional	266 (48,2)	196 (43,7)	70 (68)	< 0,001
Ingreso en TAPE	71 (12,9)	47 (10,5)	24 (23,3)	< 0,001
Días ingreso [media (DE)]*	3,5 (5,2)	2,5 (4,1)	7,5 (7)	< 0,001

*En planta de hospitalización convencional o en unidad de tratamiento antibiótico parenteral extrahospitalario.

DE: desviación estándar; ITU: infección del tracto urinario; ITUF: infección tracto urinario febril; MSC: microorganismos sensibles a ceftriaxona; MRC: microorganismos resistentes a ceftriaxona; ITUF-AS: ITUF relacionada con la atención sanitaria; IV-EH: intravenoso-extrahospitalario; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ITUFc: ITUF complicada; C3G: cefalosporinas 3ª generación; IB; inhibidor de betalactamasas; PPL: puñopercusión lumbar; PCR: proteína C reactiva; TR: tacto rectal; TAPE: tratamiento antibiótico parenteral extrahospitalario.

Tabla 2. Uropatógenos aislados y tasa de resistencia antimicrobiana

	Total N = 552 n (%)	ITUF MSC N = 449 n (%)	ITUF MRC N = 103 n (%)	Valor de p
<i>Escherichia coli</i>	393 (71,2)	358 (79,7)	35 (34)	< 0,001
Amoxicilina	254 (69,2)	220 (66,1)	34 (100)	< 0,001
Amoxicilina-clavulánico	52 (13,3)	33 (9,2)	19 (55,9)	< 0,001
Cefuroxima	38 (9,7)	3 (0,8)	35 (100)	< 0,001
Ceftriaxona ¹	35 (8,9)	0	35 (100)	CS
Gentamicina	30 (7,7)	18 (5)	12 (34,3)	< 0,001
Fluoroquinolonas	152 (38,7)	122 (34,1)	30 (85,7)	< 0,001
Cotrimoxazol	102 (26,9)	80 (23,3)	22 (62,9)	< 0,001
Fosfomicina	15 (4)	9 (2,6)	6 (18,8)	0,001
<i>Klebsiella spp.</i> ²	56 (10,1)	44 (9,8)	12 (11,7)	0,57
Amoxicilina-clavulánico	13 (23,2)	4 (9,1)	9 (75)	< 0,001
Ceftriaxona ³	12 (21,4)	0	12 (100)	CS
Fluoroquinolonas	15 (26,8)	5 (11,4)	10 (83,3)	< 0,001
Cotrimoxazol	11 (20,8)	2 (4,9)	9 (75)	< 0,001
<i>Enterobacter spp.</i> ⁴	21 (3,8)	16 (3,6)	5 (4,9)	0,56
Ceftriaxona	5 (23,8)	0	5 (100)	CS
Fluoroquinolonas	0	0	0	–
<i>Serratia spp.</i>	4 (0,7)	4 (0,9)	0	1
<i>Citrobacter spp.</i>	4 (0,7)	4 (0,9)	0	1
<i>Morganella spp.</i>	5 (0,9)	5 (1,1)	0	0,59
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (3,1)	17 (3,8)	0	0,053
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	25 (4,5)	0	25 (24,3)	CS
Fluoroquinolonas	7 (28)	0	7 (28)	CS
Otras bacterias Gram negativas ⁵	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (1)	0,34
Bacterias Gram positivas	22 (4)	0	22 (21,4)	CS
Enterococcus spp. ⁶	16 (2,9)	0	16 (15,5)	CS
Staphylococcus spp. ⁷	6 (1,1)	0	6 (5,8)	CS
Candida spp. ⁸	3 (0,5)	0	3 (2,9)	CS

¹Incluye 32 (91,4%) cepas productoras de BLEE y 3 (8,6%) cepas productoras de AmpC. ²Incluye 47 (84%) cepas de *K. pneumoniae* y 9 (16%) de *K. oxytoca*. ³Incluyen 9 (75%) cepas productoras de BLEE y 3 (25%) cepas productoras de AmpC. ⁴Incluye 18 (85,7%) cepas de *E. cloacae* y 3 (14,3%) de *E. aerogenes*. ⁵Una cepa de *P. stuartii* en el grupo de MSC y 1 cepa de *A. baumannii* en el grupo de MRC. ⁶Incluye 11 cepas (68,7%) de *E. faecalis*, 4 (25%) cepas de *Enterococcus spp.* y 1 (6,3%) cepa de *E. faecium*. ⁷Incluye 5 cepas de *S. aureus* (83,3%) y 1 (16,7%) cepa de *S. capitis*. ⁸Incluye 2 (66,7%) cepas de *C. albicans* y 1 cepa (33,3%) de *C. tropicalis*.

ITUF: infección tracto urinario febril; MSC: microorganismos sensibles a ceftriaxona; MRC: microorganismos resistentes a ceftriaxona; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CS: criterio de selección.

tural (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*) o susceptibilidad disminuida a la ceftriaxona (*Staphylococcus spp.*) en 51 (49,5%) de los casos, resistencia adquirida a ceftriaxona (*E. coli*, *Klebsiella spp.*) en 47 (45,6%) y infección por microorganismos con AmpC inducibles (*Enterobacter spp.*) en 5 (4,9%) pacientes. Los casos con una infección por MRC tenían mayor edad, una frecuencia incrementada de ITUF-AS, demencia, diabetes mellitus y neoplasia. Ninguno de los pacientes recibía hemodiálisis. La frecuencia de infección urinaria previa, de patología urológica, ITUFc y tratamiento antibiótico reciente fue significativamente más elevada en las infecciones por MRC.

El resultado de los cultivos y el patrón de resistencia antimicrobiana se detalla en la Tabla 2. *E. coli* se aisló con menor frecuencia entre los pacientes con una ITUF por MRC. Las tasas de resistencia a los diferentes antibióticos no utilizados como criterios de selección fueron más elevadas entre las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* aisladas de los pacientes con infección por MRC. La mayor parte de las ITUF causadas por cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* resistentes a ceftriaxona se debió a la producción de BLEE. No se identificaron cepas con carbapenemasas. Un 23,8% de las cepas de *Enterobacter spp.* se mostró resistentes a ceftriaxona.

Del total de pacientes evaluados, 286 (51,8%) se manejaron exclusivamente desde el SU. De ellos 141 (49,3%) fueron dados de alta desde el SU y 121 (42,3%) desde el área de observación. De los 24 pacientes restantes, 5 (1,7%) requirieron traslado y 19 (6,6%) ingresaron en unidades de TAPE. De los 266 (48,2%) pacientes hospitalizados, 1 (0,4%) se trasladó y 52 (19,5%) ingresaron en unidades de TAPE. Los pacientes con ITUF por MRC precisaron con mayor frecuencia ingreso en planta de hospitalización convencional o en unidades de TAPE, y la duración del ingreso fue superior (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento antibiótico empírico administrado, 307 (55,6%) pacientes recibieron una C3G, 98 (17,7%) una FQ, 59 (10,7%) un carbapenem o piperacilina-tazobactam, 51 (9,2%) amoxicilina-clavulánico y 37 (6,7%) otros antibióticos o tratamientos combinados. Un total de 95 pacientes (17,2%) recibió un TAI. La Tabla 3 muestra los principales motivos de TAI y su impacto en la evolución de los pacientes. El tratamiento con C3G fue la principal causa de TAI. La duración del ingreso hospitalario, la mortalidad global y la relacionada con la ITUF fueron superiores entre los pacientes que recibieron un TAI.

En relación al papel de la ceftriaxona como la opción terapéutica más utilizada y principal causa de TAI,

Tabla 3. Tratamiento empírico administrado y evolución de los pacientes con tratamiento antibiótico inadecuado

	Total N = 552 n (%)	No TAI N = 457 n (%)	TAI N = 95 n (%)	Valor de p
Tratamiento empírico				
Cefalosporinas de 3ª generación	307 (55,6)	258 (56,5)	49 (51,6)	0,38
Fluoroquinolonas	98 (17,8)	75 (16,4)	23 (24,2)	0,07
Amoxicilina-clavulánico	51 (9,2)	39 (8,5)	12 (12,6)	0,21
Carbapenemes o PT	59 (10,7)	55 (12)	4 (4,2)	0,025
Tratamiento combinado	12 (2,2)	11 (2,4)	1 (1,1)	0,70
Otros	25 (4,5)	19 (4,2)	6 (6,3)	0,41
Evolución				
Sepsis grave o <i>shock</i> séptico	17 (3,1)	13 (2,8)	4 (4,2)	0,51
Bacteriemia	120 (31,6)	104 (33)	16 (24,6)	0,18
Ingreso hospitalario*	285 (51,6)	232 (50,8)	53 (55,8)	0,37
Duración ingreso hospitalario en días [media (DE)]	3,5 (5,2)	3,2 (5,1)	4,7 (5,8)	0,016
Duración tratamiento antibiótico en días [media (DE)]	16,3 (6,7)	16,4 (7)	15,7 (5)	0,56
Mortalidad hospitalaria global	15 (2,7)	7 (1,5)	8 (8,4)	0,001
Mortalidad hospitalaria relacionada con la ITUF	8 (1,4)	3 (0,7)	5 (5,3)	0,005

*En planta de hospitalización convencional o en unidad de tratamiento antibiótico parenteral extrahospitalario.

TAI: tratamiento antibiótico inapropiado; ITUF: infección tracto urinario febril; PT: piperacilina-tazobactam; DE: desviación estándar.

se realizó un análisis multivariado a fin de determinar las variables independientemente asociadas a ITUF por MRC (Tabla 4). En el análisis multivariado general, el tener una ITUF-AS, la cirrosis hepática y el consumo previo de antibióticos se asociaron a ITUF por MRC. En un segundo modelo, de los componentes definitorios de ITUF-AS con una $p < 0,1$ en el análisis univariado, únicamente el antecedente de estancia en CLE se asoció a infección por MRC. En el tercer modelo, entre los diferentes antibióticos con una $p < 0,1$ en el análisis univariado, solamente el consumo de penicilinas con o sin IB se asoció a ITUF por MRC.

Discusión

La ceftriaxona constituye uno de los antibióticos más ampliamente utilizados para el tratamiento de las ITUF en los SU¹⁵. Los factores de riesgo de resistencia a C3G en *E. coli* ya han sido evaluados en la literatura. Nuestro estudio pretende responder a la duda terapéutica más habitual del *urgenciólogo* ante un hombre con una ITUF: ¿puedo tratar al paciente con ceftriaxona o debo utilizar antibióticos de más amplio espectro? Un 18,6% de las ITUF analizadas estaban causadas por MRC, datos similares a los encontrados en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), entidad en la que las C3G, como en las ITUF, representan la principal opción terapéutica¹⁶.

En cuanto a las características de los pacientes, aquellos con una ITUF por MRC eran de mayor edad además de presentar índices de Charlson y de patología urológica más elevados. Estos datos probablemente reflejan la mayor frecuencia de ITUF-AS entre las infecciones por MRC¹⁷. Un aspecto interesante es la capacidad de los criterios de ITUFc o de ITUF-AS de predecir infección por MRC. En nuestro estudio ambos se mostraron igualmente útiles, a diferencia de lo observado recientemente en la que la frecuencia de enterobacterias con BLEE no resultó ser superior entre las ITUFc¹⁵. Destacar

que no se han considerado como complicadas las ITUF por el simple hecho de producirse en hombres, en consonancia con las últimas guías¹⁸. La exposición reciente a antibióticos también fue más frecuente entre las ITUF por MRC. La capacidad del tratamiento antibiótico de

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores asociados a infección del tracto urinario febril por microorganismos resistentes a ceftriaxona

Modelo ¹	OR (IC 95%)	Valor de p
Modelo general		
Edad (años)		NS
ITUF-AS	2,30 (1,23-4,27)	0,009
Demencia		NS
Diabetes mellitus		NS
Cirrosis hepática	6,00 (1,25-28)	0,025
Neoplasia activa		NS
EPOC		NS
ITU previa		NS
Patología urológica		NS
Antibiótico previo	2,15 (1,23-3,76)	0,007
Modelo con los diferentes componentes de ITUF-AS²		
Cirrosis hepática		NS
Ingreso hospitalario		NS
Residencia o CLE	2,90 (1,21-7,16)	0,017
Tratamiento IV-EH		NS
Manipulación urológica		NS
Sonda urinaria		NS
Modelo con los diferentes antibióticos³		
Cirrosis hepática	6,14 (1,33-28,25)	0,02
Penicilinas con/sin IB	2,16 (1,05-4,42)	0,035
Fluoroquinolonas		NS
Cefalosporinas 3ª generación		NS
Fosfomicina		NS

¹Se presentan tres modelos. En el modelo general, la "ITUF-AS" y el "Antibiótico previo" se analizaron como variables dicotómicas. En los otros dos modelos, estas dos variables se substituyeron por los componentes de ITUF-AS y por el consumo de los diferentes antibióticos que alcanzaron una $P < 0,1$ en el análisis univariado. ²El resto de variables significativas en el modelo general no se muestran al presentar OR y P similares.

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; ITUF-AS: infección tracto urinario febril relacionada con la atención sanitaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CLE: centro larga estancia; IV-EH: intravenoso-extrahospitalario; IB: inhibidores de betalactamasas; NS: no significativo.

seleccionar microorganismos resistentes está bien establecida, y el efecto es directamente proporcional a la duración y al número de ciclos de tratamiento previo¹⁹.

E. coli fue el principal microorganismo aislado en las infecciones por MRC. La tasa de resistencia a la ceftriaxona entre las cepas de *E. coli* fue similar a la observada previamente en pacientes con PA y PBE y se debió principalmente a la presencia de BLEE^{10,16}. Los índices de resistencia al resto de antibióticos en las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* resistentes a C3G fueron más elevados, debido a la coexistencia de otros mecanismos de resistencia entre los aislados con BLEE²⁰. Las tasas de resistencia a ceftriaxona entre las cepas de *Enterobacter spp.* fueron inferiores a las descritas^{16,21}. *P. aeruginosa* fue el segundo microorganismo más frecuentemente aislado en las ITUF por MRC, y se mostró mayoritariamente sensible a las FQ.

La mitad de los pacientes se manejaron desde el SU, con un papel relevante del área de observación. Estudios previos han demostrado como estas áreas pueden disminuir los ingresos en las PNA²². También fue relevante el número de pacientes que ingresaron en unidades de TAPE. La mayor parte de los ingresos en estas unidades se suelen realizar desde las áreas de hospitalización, seguidas de los SU²³, datos similares a los observados en nuestro estudio. Además de reducir los costes, el TAPE ha demostrado ser una opción segura en el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes^{24,25}. En nuestro estudio, las ITUF por MRC precisaron con mayor frecuencia ingreso en unidades de TAPE, con el potencial ahorro de costes y de transmisión cruzada de microorganismos multirresistentes entre los pacientes.

En cuanto al tratamiento empírico, la mayor parte de los pacientes recibieron una C3G, en línea con lo recomendado en las PNA¹⁸. La ceftriaxona es uno de los antibióticos más ampliamente utilizados para el tratamiento de las ITUF en los SU, por lo que resulta importante establecer los factores de riesgo de infección por MRC. Cabe recordar que el TAI, tal y como hemos constatado, se asocia a prolongación del ingreso hospitalario^{11,12,26}. La relación observada entre el TAI y la mortalidad en las ITUF no ha podido demostrarse en otros estudios^{12,26}.

En el modelo multivariado general, las variables independientemente asociadas a infección por MRC fueron la cirrosis, el tener una ITUF-AS y el consumo previo de antibióticos. Existen pocos trabajos que hayan establecido la asociación entre cirrosis e infección por MRC. En uno de ellos, la cirrosis se asoció a colonización por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productor de BLEE en pacientes ingresados, lo que podría explicar la mayor frecuencia de infección por MRC entre las PBE de adquisición nosocomial^{16,27}. El tener una ITUF-AS y la exposición previa a antibióticos son factores de riesgo de infección por MRC y, en especial, por enterobacterias con BLEE^{17,19,20}.

De los componentes definitorios de ITUF-AS, el antecedente de estancia en CLE, como en estudios previos, se asoció a infección por MRC²⁰. En este sentido se ha observado que un 36% de los residentes en CLE son

portadores de microorganismos multirresistentes²⁸. En relación a la exposición a antibióticos, la asociación entre el consumo de FQ o de C3G y la infección por enterobacterias BLEE está bien documentada^{16,20,29}. A pesar de ello, en el modelo multivariado con los diferentes antibióticos, únicamente la exposición a penicilinas con o sin IB se asoció a ITUF por MRC, lo que quizá podría explicarse por la infradocumentación del consumo de antimicrobianos en los informes. En cualquier caso, dicha asociación no es nueva, ya que la toma de amoxicilina-clavulánico en la comunidad se ha asociado a infección por enterobacterias con BLEE³⁰.

Este estudio presenta distintas limitaciones. En primer lugar se ha realizado en un único hospital a lo largo de varios años e incluye un componente retrospectivo. En segundo lugar, desafortunadamente no se realizó cultivo de orina en todas las ITUF durante el periodo del estudio, lo que podría haber generado un sesgo de selección. Por último, los uropatógenos aislados y su patrón de resistencia podrían ser diferentes de los encontrados en otras zonas geográficas.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los hombres con una ITUF por MRC tienen diferentes características clínicas. La cirrosis, las ITUF-AS, especialmente si el paciente proviene de un CLE, y el consumo reciente de antibióticos, principalmente de penicilinas con o sin IB, son factores de riesgo de ITUF por MRC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Financiación

Los autores declaran que no se ha recibido financiación externa para la realización de este trabajo.

Responsabilidades éticas

El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica de La Fundació Unió Catalana d'Hospitals (CEIC 16/58).

Todos los pacientes incluidos de forma prospectiva dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidad del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78.

- 2 Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(Supl 2):89-93.
- 3 Smithson A, Ramos J, Netto C, Adrian MJ, Bruno C, Bastida MJ. Infección urinaria febril en hombres: rentabilidad del tacto rectal para el diagnóstico de prostatitis aguda en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:292-5.
- 4 Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1641-52.
- 5 Smithson A, Ramos J, Bastida MT, Bernal S, Jove N, Niño E, et al. Differential characteristics of health-care-associated compared to community-acquired febrile urinary tract infections in males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2395-402.
- 6 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the infectious disease society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103-e120.
- 7 Lee B, Tam I, Weigel B 4th, Breeze JL, Paulus JK, Nelson J, et al. Comparative outcomes of B-lactam antibiotics in outpatient parenteral antibiotic therapy: treatment success, readmissions and antibiotic switches. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2389-96.
- 8 Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, et al. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:423-30.
- 9 Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET) 2015. (Consultado 23 Febrero 2017). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- 10 Ferre C, Llopis F, Jacob J. Microbiología, sensibilidad a antibióticos y factores asociados a bacteriemia en la prostatitis aguda. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:190-4.
- 11 Solís-Ovando F, López-Forero WE, Dionisio-Coronel YB, Julián-Jiménez A. Consideraciones sobre la inadecuación de la antibioterapia en el servicio de urgencias. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2017;35:393-7.
- 12 Lee S, Song DY, Cho SH, Kwon KT. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb Drug Resistance*. 2014;20:39-44.
- 13 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
- 14 Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
- 15 Delgado Vicente M, Lecaroz Agara MC, Barrio Andres JL, Canut Blasco A. Pielonefritis aguda complicada y no complicada en urgencias: indicadores de proceso y resultado. *Emergencias*. 2017;29:27-32.
- 16 Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2012;56:825-32.
- 17 Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Gamallo R, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicenter cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:962-8.
- 18 De Cueto M, Aliaga L, Alos JL, Canut A, Los-Arcos I, Martinez, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2017;35:314-20.
- 19 Castelleo C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systemic review and metaanalysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
- 20 Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arsian H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae in non hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:682-90.
- 21 Harris PN, Peri AM, Pelecanos AM, Hughes CM, Paterson DL, Ferguson JK. Risk factors for relapse or persistence of bacteriemia caused by *Enterobacter spp.*: a case control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:14.
- 22 Schrock JW, Reznikova S, Weller S. The effect of an observation unit on the rate of ED admission and discharge for pyelonephritis. *Am J Emerg Med*. 2010;28:682-8.
- 23 Mirón-Rubio M, González Ramallo V, Estrada-Cuixart O, Sanroma-Mendizabal P, Segado-Soriano A, Mujal-Martinez A, et al. Intravenous antimicrobial therapy in the hospital-at-home setting: data from the Spanish Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Registry. *Future Microbiol*. 2016;11:375-90.
- 24 González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, Estrada O, Forne C, Aragón B, et al. Costs of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) administered by Hospital at Home Units in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:114-8.
- 25 Mujal A, Sola J, Hernández M, Villarino MA, Machado ML, Baylina M, et al. Safety of home intravenous antibiotic therapy for multi-drug-resistant bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1125-33.
- 26 Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteriemic acute pyelonephritis. *J Infect*. 2011;62:159-64.
- 27 Han JH, Nachamkin I, Zaoutis TE, Coffin SE, Linkin DR, Fishman NO, et al. Risk factors for gastrointestinal tract colonization with extended-spectrum B-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:1242-5.
- 28 Del Rosario-Quintana C, Tosco-Núñez T, Lorenzo L, Martín-Sánchez AM, Molina Cabrilla J. Prevalencia y factores asociados a la colonización de microorganismos multiresistentes en centros de larga estancia de Gran Canaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:232-6.
- 29 Asensio A, Álvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, et al. Trends in yearly prevalence of third generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain 1999 to 2010. *Euro Surveill*. 2011;16:19983.
- 30 Aldeyab MA, Harbath S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhaji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:171-9.