



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



TESIS DOCTORAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

***Infección del tracto urinario en el anciano:
aspectos epidemiológicos, clínicos
y morbimortalidad***

Elisa Álvarez Artero

Salamanca, 2021

Se presenta este documento de Tesis Doctoral en la modalidad de Tesis por compendio de artículos para optar al Título de “Doctor en Medicina” por la Universidad de Salamanca, aportando tres artículos publicados y uno en fase de publicación en revistas científicas del ámbito de la especialidad del trabajo desarrollado en la Tesis e indexadas en el Journal Citation Reports, que en conjunto adquieren una adecuada relevancia, originalidad y excelencia, siendo la Doctoranda primera autora de los cuatro trabajos:

ARTÍCULO PRIMERO

Infección urinaria en el anciano.

AUTORES: Elisa Álvarez Artero, Amaia Campo Núñez, Moisés García Bravo, Olaia Cores Calvo, Moncef Belhassen Garcia y Javier Pardo Lledías.

Revista clínica española. DOI: 10.1016/j.rce.2018.10.009

ARTÍCULO SEGUNDO

Utilidad del hemocultivo en la infección urinaria en el anciano.

AUTORES: Elisa Álvarez Artero, Amaia Campo Núñez, Moisés García Bravo, Inmaculada García García, Moncef Belhassen Garcia, Javier Pardo Lledías.

Revista Española de Quimioterapia. DOI:10.37201/req/156.2020

ARTÍCULO TERCERO

Infección urinaria por enterococos: Factores de riesgo y mortalidad. Estudio observacional

AUTORES: Elisa Álvarez Artero, Amaia Campo Nuñez, Inmaculada García García, Moisés García Bravo, Olaia Cores Calvo, Inmaculada Galindo Pérez, Luis José Pendones Ulerio, Amparo López Bernus, Moncef Belhassen García y Javier Pardo Lledías.

Revista Clínica Española. DOI:10.1016/j.rce.2020.09.005

ARTÍCULO CUARTO

Infección del tracto urinario en el anciano hospitalizado: uso antibiótico habitual y adecuación a las guías.

AUTORES: Elisa Álvarez Artero, Amaia Campo Nuñez, Moisés García Bravo, Inmaculada García García, Moncef Belhassen Garcia y Javier Pardo Lledías.

Medicina Clínica Práctica, pendiente de publicación.

D. JAVIER PARDO LLEDIAS, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que **D^a. ELISA ALVAREZ ARTERO**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada “Infección del tracto urinario: aspectos epidemiológicos, clínicos y morbimortalidad.”, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, contenidos, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado en la modalidad de **Tesis por compendio** de publicaciones ante el Tribunal correspondiente para optar al **Grado de Doctor** por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Salamanca, a 5 de julio de 2021.

Fdo: J. Pardo Lledias

Fdo.: M. Belhassen García

A mis padres, por su cariño y apoyo toda la vida.

*A Jorge e Íñigo,
por ser los mejores
regalos que me ha dado la vida.*

*“El camino marca una dirección,
y una dirección es mucho más que un resultado”.*

Jorge Bucay.

A todos mis compañeros del Hospital Río Carrión de Palencia, por el acompañamiento diario, por la cercanía y todo lo aprendido juntos en los años de residencia, porque Río Carrión “siempre será casa”.

A esa familia de residentes: Román, Dani, Cristina, Luis, Gracia, Fran, Ana... Mayores y pequeños, todos amigos, por las horas compartidas trabajando y por todos esos ratos más distendidos.

A todos los coautores de los trabajos, por vuestra generosidad y ayuda. Una especial mención a “mi resi mayor”, Amaia Campo, por acompañarme y cuidarme en mis primeros meses de R1 y, sobre todo, por haber sido el germen de este bonito trabajo.

Al servicio de enfermedades infecciosas de Las Palmas: Michele, Nieves, Elena, Cristina y José Luis. Por agrandar las ganas de impregnarme de este “mundillo”, por todo lo aprendido y por la hospitalidad de aquellos meses.

Al equipo PROA del Hospital Universitario de Salamanca. A Amparo López Bernús, por tu disponibilidad y cariño, pero sobre todo a Moncef Belhassen, todo un descubrimiento, por tu entusiasmo y tus ganas, tu esfuerzo constante en que todo esté perfecto y tu maravilloso mundo de ideas. Gracias por ser un compañero incansable.

A mi director y amigo, Javier Pardo, mi tutor de la residencia y referente en el mundo médico, gracias por regalarme el primer año esa mochila en la que voy guardando todos mis aprendizajes. Y gracias por todos estos años de trabajo, motivación y, sobre todo, amistad aprendiendo día a día de ti.

Un agradecimiento especial a mi grupo de amigas de la Facultad de Medicina: Blanca, Ana, Iciar, Beli, Raquel, Neera y Sara. Con vosotras aprendí las bases de esta profesión tan bonita. Gracias por cuidarme y animarme tanto.

Gracias, por último, por ser los más importantes, a mi familia. Sin vosotros esto no habría sido posible, sois los que habéis sembrado los valores para que hoy esto sea una realidad.

Índice



Abreviaturas	9
Introducción	13
Justificación, hipótesis y objetivos	43
Material y método	47
Resultados	51
Discusión	87
Conclusiones	93
Anexos	97

Abreviaturas



1. **AC:** Adquirido en Comunidad
2. **ACS:** Asociada a cuidados sanitarios
3. **AH:** Adquirido en Hospital.
4. **BA:** Bacteriuria asintomática
5. **BLEE:** Beta-Lactamasas de Espectro Extendido.
6. **CAUTI:** Infección del tracto urinario asociado a catéter.
7. **CMI:** Concentración mínima inhibitoria
8. **CNF 1:** Citotoxic Necrotizing Factor 1
9. **DE:** Desviación estandar
10. **DM:** Diabetes Mellitus
11. **DSM:** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
12. **EA:** Enfermedad de Alzheimer
13. **EAU:** European Asociation of Urology
14. **EE.UU:** Estados Unidos
15. **EP:** Enfermedad de Parkinson
16. **EPINE-EPPS:** Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocmial en España.
17. **HBP:** Hipertrofia Benigna de Próstata
18. **HTA:** Hipertensión arterial.
19. **ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva
20. **IDSA:** Infectious Disease Society of America
21. **INE:** Instituto Nacional de Estadística
22. **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica
23. **iSGLT2:** Inhibidores del Cotransportador Sodio- Glucosa Tipo 2
24. **ITU:** Infección del Tracto Urinario.
25. **IV:** Intravenoso
26. **LPS:** Lipopolisacárido.
27. **MDR:** Multidrug resistant
28. **MI:** Medicina Interna
29. **MMSE:** Mini mental state examination
30. **MNA:** Mini Nutricional Assesment
31. **ONU:** Organización de Naciones Unidas.
32. **OR:** Odds ratio
33. **PCT:** Procalcitonina
34. **PNA:** Pielonefritis aguda
35. **RTU:** Resección Transuretral
36. **SCA:** Síndrome Confusional Agudo
37. **SEIMC:** Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología
38. **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment
39. **SPP:** Especie
40. **TAEI:** Tratamiento Antibiótico Empírico Inadecuado.
41. **UE:** Unión Europea.
42. **UFC:** Unidades Formadoras de Colonias
43. **VO:** Vía oral

Introducción



1. Situación demográfica actual en España

A nivel mundial, en el siglo pasado ha tenido lugar un crecimiento neto de la población, pasando de los 1.6 billones de personas en 1900 a 7,7 billones en 2020 (1). A este incremento poblacional se asistió en la segunda mitad del siglo pasado debido fundamentalmente a la mejora de las condiciones de vida de la sociedad y con ello a un aumento en la esperanza de vida. Según la Organización de Naciones Unidas (ONU) en el año 2020 el 9,3% de toda la población mundial era mayor de 65 años, estimándose que para el 2050 este porcentaje podría alcanzar el 16%. Igualmente, se proyecta que la proporción de la población de 65 años y más se duplicará entre los años 2019 y 2050 en regiones como África septentrional, Asia y América Latina. En Europa, según datos de la Unión Europea (UE eurostat), el 20,6% se encuentran en dicha franja de edad en la actualidad. En 2050, el 25% de la población de Europa y América del Norte podría tener 65 años y más.

España presenta cifras similares a las de Europa. Así, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a fecha 1 de enero de 2020 la población mayor de 64 años en España ascendía a 9,28 millones de personas (19,6% del total), aumentando esta cifra en más de dos millones de habitantes desde 2002. En este sentido y según las proyecciones realizadas por el INE, en el año 2050 las personas mayores de 65 años estarán por encima del 30% de la población. Respecto al envejecimiento poblacional las distintas comunidades autónomas presentan diferentes realidades; así Asturias, Cantabria, Galicia y Castilla y León presentan un índice de envejecimiento mayor (figura 1).

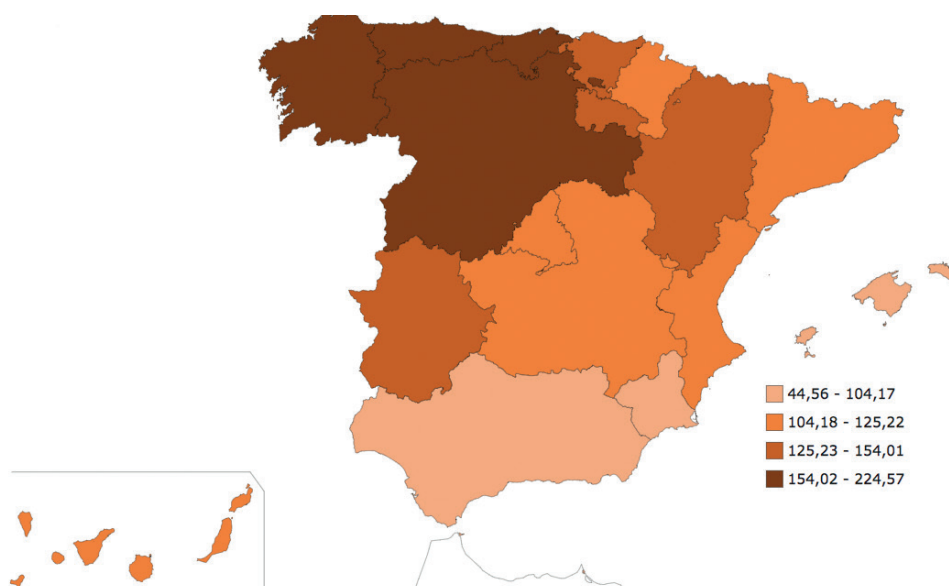


Figura 1. Índice demográfico por comunidades.

Fuente: INE

En este sentido, la sociedad debe de contribuir en mejorar las condiciones de vida de sus ancianos, y las autoridades sanitarias, sociedades científicas y los propios médicos deben colaborar en establecer programas de atención a éstos, incluyendo aquellas enfermedades que producen mayor carga de morbi-mortalidad.

2. ¿Qué es la infección del tracto urinario y cómo se clasifica?

Se denomina infección del tracto urinario (ITU) al síndrome clínico producido por la invasión de uropatógenos en el epitelio urotelial. Esta invasión puede ocurrir a cualquier nivel del sistema urinario; así según el nivel de afectación los pacientes pueden presentar diferentes síndromes clínicos que abarcan desde la cistitis, prostatitis, pielonefritis hasta la sepsis urinaria. Algunas entidades presentan factores de riesgo, manifestaciones clínicas, tratamientos y evolución claramente diferenciada de la ITU convencional, como pueden ser la afectación uretral (uretritis). Los síndromes asociados a infección prostática (como la prostatitis crónica), se suelen incluirse en otros apartados diferentes, entre otros motivos porque están causadas por otros tipos de uropatógenos.

La Sección de Infecciones en Urología de la Asociación Europea de Urología (EAU) propuso en 2011 el sistema de clasificación ORENUC, definido por el nivel anatómico de la ITU, la presentación clínica, el grado de gravedad de la infección, la categorización de los factores de riesgo y la disponibilidad de la terapia antimicrobiana adecuada (2).

La cistitis se define por la presencia de alguno de los siguientes datos clínicos: disuria, polaquiuria, tenesmo, hematuria o dolor suprapúbico, y la evidencia microbiológica en urocultivo, aunque en mujeres con cistitis no complicadas se recomienda iniciar el tratamiento empírico sin confirmación microbiológica (3,4). Cuando el paciente presenta una ITU superior se considera el diagnóstico de pielonefritis aguda, síndrome que se acompaña de fiebre, tiritona, náuseas, dolor en fosa renal o puntos ureterales y en el que si no se realiza un tratamiento antibiótico óptimo precoz aumenta la probabilidad de desarrollar una sepsis (2).

Los criterios microbiológicos para definir una ITU se han modificado recientemente (2,4). Así en la actualidad se considera una bacteriuria significativa si el paciente, según sus características, presenta:

- Para mujeres sintomáticas:
 - Cistitis: cultivo de $\geq 10^2$ Unidades formadoras de colonias (UFC)/mL para un uropatógeno (A-I).
 - Pielonefritis: $\geq 10^4$ UFC/mL (A-II).
 - Cistitis no asociada a catéter vesical, recogido mediante sondaje: $\geq 10^2$ UFC/mL.
- Hombres con cistitis: $\geq 10^3$ UFC/mL (A-III).
- En hombres, la bacteriuria se define como un único uropatógeno aislado $\geq 10^5$ UFC/mL (B-III).
- Pacientes sometidos a cateterización urinaria: presencia de $\geq 10^3$ UFC/mL en una única muestra recogida mediante cateterización ó si ha sido retirado hasta 48h antes (A-III).
- En recogida mediante punción suprapúbica: cualquier número de bacterias es significativo. (A-II).

Atendiendo a los diferentes tipos de clasificaciones, la ITU además de por el síndrome clínico asociado, también puede clasificarse según las características clínicas del paciente y sus patologías previas. Así podemos definir varios tipos de ITU: i) complicada, ii) no complicada, iii) recurrente y iv) asociada a catéter.

- i) Consideramos ITU complicada a aquella que acontece en pacientes que presentan comorbilidades que incrementan el riesgo de desarrollarla como la diabetes, la uropatía estructural, la incontinencia, el uso de catéteres urinarios y otras. La infección en el varón es considerada habitualmente como infección urinaria complicada puesto que es muy frecuente la detección de anomalías urológicas (5). Generalmente se habla de ITU no complicada para referirnos a la que acontece en mujeres en edad fértil (6).
- ii) ITU no complicada es aquella que no cumple los requisitos previos.
- iii) Como ITU recurrente entendemos aquella infección que recurre con una recurrencia de al menos tres al año ó dos en los últimos seis meses (2).
- iv) ITU asociada a catéter es aquella que ocurre en pacientes cateterizados, o que lo han estado en las últimas 48h (2).

Atendiendo al lugar de infección, la ITU también se puede clasificar según el ámbito dónde sucede la infección: i) comunidad y ii) asociada a cuidados sanitarios. La primera de ellas se adquiere en régimen ambulatorio mientras que la segunda se suele definir como una infección contraída en el hospital (nosocomial) por un paciente ingresado por una razón distinta, o infección asociada a institución de cuidados sanitarios (7).

3. ¿Es frecuente la infección urinaria en el anciano?

Las ITU constituyen probablemente la infección bacteriana más frecuente (8). Estudios realizados en EE.UU estiman que la ITU puede ser la causa de hasta el 0,7% de todas las consultas médicas siendo mucho más frecuente en mujeres (5).

Existen evidentes diferencias en cuanto al sexo siendo la ITU mucho más frecuente en el sexo femenino, pudiendo afectar a más del 50% de ellas a lo largo de la vida (9).

En España las ITU constituyen también una de las infecciones de la comunidad más frecuentes, llegando incluso a ser el segundo motivo más frecuente de consulta por patología infecciosa en atención primaria (10). Según el estudio de prevalencia de la infección nosocomial en España del 2019 (EPINE-EPPS), las ITU son la tercera causa de infección comunitaria y nosocomial con el 19% y el 16% respectivamente, y la primera causa en áreas de geriatría con el 36,7% (11).

Además de la importancia de la ITU en la comunidad, también la ITU nosocomial constituye una causa frecuente de infección. Así, un estudio cooperativo que estudió la frecuencia de la ITU nosocomial, demostró una prevalencia de 1,65% y una tasas de incidencia superiores a 3 casos por 1000 pacientes-días de hospitalización (12).

En Europa la epidemiología de la ITU es similar a los datos mostrados en España. Así en el estudio de Stalenhoef et al. (13-15) son las infecciones respiratorias y urinarias la primera causa de ingreso por proceso infeccioso.

4. ¿Qué impacto económico tiene la ITU?

Otro aspecto relevante en la epidemiología de la ITU son los enormes costes económicos que producen. Un estudio americano de la década de los 90 ya estimó un gasto total global y anual derivado de las ITU de 1,32 mil millones de euros (544 millones de euros en gastos directos y 775 millones en indirectos) (16).

Más recientemente, un estudio europeo llevado a cabo en Francia en ITU comunitaria en mujeres mayores de 18 años estimó un coste total anual de 58 millones de euros, con un coste medio por caso de 38 euros. Teniendo en cuenta que esta patología no asocia casi hospitalización, los gastos derivados de la misma apenas representan un pequeño tanto por ciento (17).

La atención hospitalaria de las ITU tiene un impacto económico menor, pero la alta frecuencia y el aumento de las bacterias multiresistentes, con la necesidad de utilización de antibióticos de amplio espectro ha variado un poco el panorama, un estudio realizado en 20 hospitales europeos con una alta prevalencia de bacterias gramnegativas multiresistentes estimó que el coste medio por caso de IU complicada fue de 5700 €, con un rango de 4028 a 7740 € por caso (18).

Los mayores costes de los pacientes se asocian con la admisión, el origen y la gravedad de la infección, la comorbilidad y la presencia de bacterias multiresistentes.

Por último, un estudio reciente analiza los costes asociados a ingresos evitables, calculado en unos 250 millones de Euros (19). En la figura 2 se detallan según patologías.

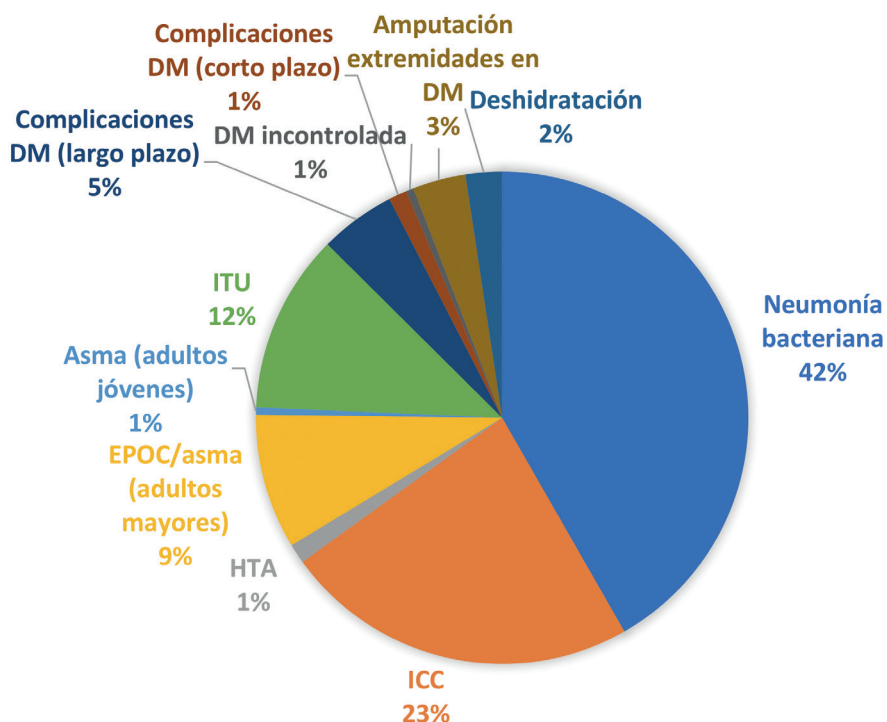


Figura 2. Costes asociados a ingresos evitables.

ICC= Insuficiencia cardiaca congestiva. HTA= Hipertensión. DM=Diabetes Mellitus.

5. ¿Cuáles son los principales mecanismos patogénicos implicados en la ITU del anciano?

La edad constituye un predictor de riesgo asociado con cambios fisiológicos y enfermedades que pueden en último lugar conducir a la aparición de infección del tracto urinario. En la **tabla 1** describimos los principales factores fisiológicos y patológicos implicados en las ITUs. Entre los procesos fisiológicos encontramos aspectos como el cambio de la flora vaginal y el pH urinario (20). En la mujer postmenopáusica la depleción de estrógenos asociada al climaterio, junto a una alteración en el epitelio urogenital y del microbioma urogenital y un aumento del pH vaginal contribuye a favorecer la colonización de especies patógenas (11),(20). La modificación estructural de las estructuras pélvicas hace también más frecuente la caída del suelo pélvico con lo que se dificulta el vaciado completo de la vejiga facilitando la infección recurrente (12,20).

Otro factor que aumenta el riesgo global de infecciones en el anciano son las alteraciones inmunitarias. En el anciano se ha descrito alteraciones inmunitarias denominadas como “inmunosenescencia” que consisten en una depleción de células T CD8+, células T CD4 naive y células B memoria (21), aunque la implicación que estas alteraciones presentan en la ITU del anciano posiblemente es secundaria.

Las alteraciones nutricionales están presentes hasta en el 70% de la población, a pesar de esta alta prevalencia su implicación en la patogenia de las ITU no está claramente demostrada (22,23). Así, en un estudio reciente el riesgo de ITU en pacientes ancianos ingresados en residencia era similar entre los pacientes con un MNA (mini-nutritional assesment) >24 vs <17, no encontrando una especial asociación entre la nutrición y el riesgo de ITU grave que ingresa en hospital (24).

Pero además de procesos fisiológicos, la aparición de procesos patológicos a nivel i) aparato genitourinario ii) enfermedades metabólicas iii) enfermedades neurodegenerativas iv) polifarmacia y efectos secundarios farmacológicos contribuye a un incremento del riesgo de ITU.

- i) En el varón la edad es el principal factor que contribuye a la aparición de enfermedades prostáticas como hipertrofia benigna de próstata (HBP), el adenoma prostático o el cáncer de próstata. Estos procesos contribuyen a un vaciamiento incompleto de la vejiga aumentando el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano e infección posterior. La litiasis urinaria también frecuentemente asociada a problemas prostáticos es mayor en varones ancianos y favorecen la colonización de uropatógenos (6).

Los riesgos quirúrgicos asociados a intervenciones urológicas comportan habitualmente la instauración de catéteres urinarios permanentes frecuentes en muchos pacientes en sus años finales de vida. En un estudio de pacientes ingresados con catéteres urinarios la mediana de edad de estos pacientes superaba los 65 años (25).

La existencia de un catéter permanente es uno de los principales factores de riesgo exógenos para la infección urinaria, modificando el perfil microbiológico y consecuentemente el tratamiento antibiótico empírico de estos pacientes.

- ii) Enfermedades metabólicas. La diabetes mellitus tipo II aparece con mayor frecuencia a partir de los 50 años y la incidencia acumulada de casos es alta en la edad avanzada. Así en

muchos países de nuestro entorno la prevalencia de diabetes entre la población anciana va de 15-40% (26,27).

La diabetes es un factor de riesgo clásico para la aparición de infección del tracto urinario y el mal control glucémico incrementa el riesgo para las ITUs (12). La glucosuria y las alteraciones neurovegetativas asociadas a la neuropatía diabética condicionan el sobrecrecimiento bacteriano y la aparición de bacteriuria asintomática (BA) y finalmente infección del tracto urinario. Añadido a lo anterior, en los últimos años la inclusión de nuevos anti-diabéticos orales como los inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2 (iSGLT-2) (Dapaglifocina, Kanaglifocina, Empaglifocina y otros) favorecen la eliminación de glucosa al bloquear el transportador de glucosa en el túbulo. Estos fármacos se han asociado en los estudios pivotaes a un mayor incremento de la incidencia de ITU entre los pacientes que reciben este tratamiento.

- iii) Las enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA), Parkinson (EP) o enfermedad cerebrovascular se incrementan de forma progresiva con la edad y pueden estar asociadas a un aumento de infecciones urinarias. En un trabajo prospectivo con ancianos >85 años el presentar un déficit cognitivo severo (MMSE<19) duplicaba el riesgo de desarrollar una ITU (28). Estas enfermedades presentan asociado a sus déficits corticales o subcorticales frecuentemente manifestaciones neurovegetativas. Por otro lado, la depresión, los síntomas psiquiátricos psicóticos o los trastornos conductuales asociados a ellas motivan el incremento de antidepresivos y neurolépticos que presentan frecuentemente efectos anticolinérgicos (29).

A pesar de lo anterior referido es posible que el encamamiento y la falta de control de esfínteres sean los principales factores que inducen ITU en el anciano con deterioro cognitivo (28). Así, en un trabajo que evaluó estos aspectos, la escala Barthel y la incontinencia se asociaron estadísticamente a infección, y no las funciones cognitivas. Es posible que la incontinencia y el uso de absorbentes contribuya de forma decisiva en estos sujetos a la contaminación del área perineal y consecuentemente a la colonización en forma de bacteriuria e infección urinaria (9,10,24).

- iv) Otros factores establecidos que pueden asociar ITU en ancianos es la insuficiencia renal crónica (IRC). En este sentido un metaanálisis evaluó la contribución de la enfermedad renal crónica como factor de riesgo para infecciones, detectando un incremento significativo del riesgo, aunque es posible que pudiera existir interferencias en relación a la edad, dado que el incremento del riesgo se perdía con la edad (30).

Por otra parte, la interacción entre ITU y cardiopatía isquémica es bidireccional. Se ha demostrado que las ITUs están asociadas a un incremento transitorio del riesgo de infarto de miocardio que ocurre entre el día 8-14 postinfección (31). Por otra parte, la presencia de enfermedad coronaria ha sido descrita como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITU en pacientes ancianos que proceden de residencia, incrementando el riesgo cerca de un 80%. Sin embargo los mecanismos no están bien dilucidados (24).

Tabla 1. Principales mecanismos implicados en la infección urinaria del anciano.

Procesos fisiológicos
Cambios en flora vaginal
Cambios en pH urinario
Prolapso uterino
Inmunosenescencia
Situación nutricional
Procesos patológicos
Aparato genitourinario
Alteraciones prostáticas (HBP, adenomas...)
Litiasis urinaria
Cateterización
Metabólicos
Diabetes Mellitus (iSGLT-2, alteraciones neurovegetativas..)
Neurodegenerativos
Deterioro cognitivo
Encamamiento
Incontinencia
Fármacos
Otros
IRC
Cardiopatía isquémica

6. ¿Qué diferencia una bacteriuria asintomática de una infección urinaria?

La bacteriuria asintomática se define por la existencia de bacterias en orina. Esto puede ocurrir en presencia o no de piuria, y a diferencia de la infección urinaria la BA no presenta síntomas o signos indicativos de ITU. La frecuencia de este proceso en diferentes trabajos ha oscilado y una revisión establece una prevalencia entre un rango de 1-50 (32).

Microbiológicamente se define de la siguiente manera:

- En mujeres: dos muestras consecutivas con mismo uropatógeno en recuento $\geq 10^5$ UFC/mL, o una muestra positiva con un uropatógeno en recuento $\geq 10^5$ UFC/mL acompañado de otra muestra con test positivo para nitritos. En hombres: una sola muestra $\geq 10^5$ UFC/mL.
- Bacteriuria asintomática en pacientes con algún tipo de cateterización: presencia de $\geq 10^5$ UFC/mL de un uropatógeno en una sola muestra de un paciente en el cual su sondaje vesical, suprapúbico, o recolector urinario ha sido retirado hasta 48h antes.

Los factores de riesgo para la BA son:

- Edad > 65.
- Sexo mujer.
- Procedencia: Hospitalizado > Residencia > Domiciliario.
- Deterioro cognitivo.
- Limitaciones en la vida diaria.

- Cateterizaciones urinarias.
- Otras: obesidad, cirrosis, transplantes, etc.

La presencia de BA ha conducido a evaluar mediante diferentes ensayos clínicos el beneficio de tratarla en múltiples cohortes de pacientes. En el momento actual se desaconseja con diferentes grados de evidencia el tratamiento sistemático de la BA. Se ha estudiado también en algunas poblaciones de riesgo si el tratamiento antibiótico mejoraría el pronóstico. Algunos de los trabajos concluyen en recomendaciones en contra de la indicación:

- En pacientes con D.M (33).
- Varones (34).
- Transplantados renales tras primer mes (35).
- Cirróticos (36).
- Implante de prótesis articular (37).

Así en el momento actual sólo se recomienda el tratamiento de pacientes con BA en las siguientes circunstancias:

- Embarazadas.
- Neutropénicos con candiduria.
- RTU próstata y otras.
- Dentro del control de brotes.

La situación de la BA en el anciano es todavía más compleja. El diagnóstico de BA en ancianos resulta especialmente complicado dado que frecuentemente tienen asociado alteraciones en su estado mental, en el que frecuentemente se incluyen distintos grados de demencia. Así, en 2001 un consenso en EEUU estableció los criterios mínimos para considerar ITU un paciente con bacteriuria significativa entre los que se incluían: fiebre, dolor suprapúbico, percusión en fosa renal positiva, hematuria macroscópica, incontinencia de nueva aparición o aumento de la urgencia (38). En ancianos las recomendaciones actuales desaconsejan también su tratamiento (39).

Las recomendaciones actualmente recomiendan evitar realización de urocultivos en pacientes asintomáticos para reducir los diagnósticos de BA. Dos guías recientes (Infectious Diseases Society of America, IDSA y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, SEIMC) no recomiendan el tratamiento antibiótico de pacientes ancianos con BA aunque presenten estado confusional si no presentan signos acompañantes de infección sistémica o síntomas genitourinarios-locales (fuerte recomendación, con diferentes grados de evidencia). Las recomendaciones incluyen también a pacientes con diabetes, catéteres urinarios y otras circunstancias frecuentes en el anciano (4,40).

7. ¿Es frecuente el síndrome confusional en el paciente anciano con ITU?

El síndrome confusional agudo (SCA) o delirium es una enfermedad reconocida desde hace más de 2000 años, en el que se han utilizado multitud de formas de nominarlo y que se define según el

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) como un trastorno de la atención y de la consciencia que ocurre de forma aguda y que característicamente tiende a ser fluctuante. Aunque los mecanismos patogénicos que inducen el delirium no están bien dilucidados, como en otros aspectos de la medicina se entienden algunos factores *predisponentes* entre los cuales la edad, el deterioro cognitivo son algunos de los más importantes; y otros *precipitantes*. La frecuencia de SCA en medio hospitalario oscila entre el 10% en servicios de urgencias hasta más del 80% en unidades de cuidados paliativos (41).

La ITU ha sido siempre considerada como uno de los principales factores precipitantes del SCA junto al uso de psicofármacos, alteraciones hidroelectrolíticas y la abstinencia de fármacos. Sin embargo, también es muy frecuente atribuir a la ITU de forma inicial cualquier paciente anciano que ingresa con SCA, demostrándose con frecuencia la inexistencia de criterios suficientes para realizar este diagnóstico (42).

Es evidente que las alteraciones del estado mental -pueden incluirse como un síndrome confusional- asociadas a un proceso séptico son uno de los criterios utilizados tanto del Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), como de su forma reducida quick-SOFA(43). Sin embargo, más dudas existen de la existencia de un síndrome confusional aislado como manifestación de la ITU del anciano.

Dos revisiones sistemáticas han sido publicadas en las que se evalúa la asociación entre la ITU y el SCA incluyendo varias decenas de trabajos. A pesar de ello y atendiendo a importantes diferencias metodológicas entre los diferentes estudios, con criterios de inclusión diferentes y definiciones imprecisas los autores no pudieron establecer esta asociación (44,45).

8. Infección urinaria febril: pielonefritis y urosepsis en el anciano que ingresa.

La pielonefritis forma parte de la infección urinaria que afecta a vías altas, concretamente al parénquima renal pudiendo evolucionar hasta un cuadro de sepsis. El diagnóstico se suele realizar de manera clínica ante una ITU con hallazgos consistentes en dolor lumbar, fiebre elevada, quebrantamiento general, vómitos entre otros (34), aunque como hemos dicho previamente, en algunas ocasiones en el anciano no encontramos esta sintomatología sistémica completa debido a características asociadas a su grupo etario como un sistema inmune envejecido, patología urológica previa que enmascare la clínica actual o un cuadro cognitivo que dificulte la anamnesis (21).

La presentación en el anciano como un cuadro de urosepsis tiene importantes implicaciones tanto en el tratamiento como en el pronóstico. Ocurre en entre un 10 y 30% de los casos de ITU (46) y comprende aproximadamente el 25% de todos los casos de sepsis siendo una disfunción orgánica potencialmente mortal que se acompaña de hipotensión mantenida y signos de inflamación sistémica con hipoxia tisular (2), figurando como la primera causa de ingreso por sepsis de origen comunitario en hospitales (47). Para definir la situación de sepsis/shock séptico contamos con los criterios de la sociedad europea de cuidados intensivos basados en la escala SOFA (43).

Si bien es cierto que la ITU en ancianos no parece relacionarse con una alta mortalidad en comparación con los pacientes jóvenes (48), la incidencia de bacteriemia o sepsis asociada con ITU fue cuatro veces mayor en mujeres ancianas que en jóvenes (49).

Una revisión reciente describe como factores de riesgo para la sepsis de origen urinario la inmunosupresión, malignidad, retención urinaria, diabetes mellitus y los procesos renales o prostáticos como litiasis o cateterización (50). Aunque en otra revisión anterior excluyen la neutropenia (51).

Un rápido diagnóstico es fundamental para cumplir con los requisitos de las Directrices de la campaña “Surviving Sepsis”(52). Dado que el tracto urogenital es uno de los focos de infección más frecuentes en la sepsis en general se debe realizar una evaluación regular del tracto urinario en un paciente séptico.

9. ¿Cuál es la mortalidad en la ITU ingresada? ¿Y sus principales factores asociados?

La mortalidad en la infección urinaria de los pacientes hospitalizados es bastante variable entre los trabajos, tiene una horquilla muy amplia y puede oscilar entre 1,3 al 33% siendo mayor en los pacientes con bacteriemia asociada. (53-55)

En la tabla 2 analizamos los diferentes factores asociados a mortalidad, donde vemos que la edad, comorbilidad, sondaje vesical, infección adquirida en hospital, sepsis/shock y escalas como Mc Cabe >2 se asocian con mayor mortalidad.

Tabla 2 Factores asociados a mortalidad.

	Incidencia mortalidad (%)	Factores asociados
Aguilar-Durán et al. Edad media (DE) 63 adquirido en comunidad (AC) 69 asociado a cuidados sanitarios (ACS) 67 adquirido en hospital (AH) ITU hospitalaria	Mortalidad a los 30 días: 1,1 AC 5,2 ACS 9,1 AH	DM Neoplasia sólida P. aeruginosa Edad
Smithson et al. Edad media (DE): 65,8+/-16,8 ITU febril en hombres	Mortalidad intrahospitalaria: 1,3	Sepsis severa o shock séptico Cirrosis
García viejo Edad media (DE): 75,3 +/- 16,5 ITU hospitalaria	Mortalidad intrahospitalaria: 3,4	Dependencia Portadores de sonda Inmunodeprimidos I. renal Sepsis Aislamiento P. aeruginosa AH ACS
Horcajada Edad media (DE): 74 AH 76 AC 77 ACS ITU bacteriémica hospitalaria	Mortalidad intrahospitalaria: 8,8	Edad McCabe score II–III Sondaje vesical Infección adquirida en hospital Pitt score > 2 Sepsis o shock séptico Aislamiento de P. aeruginosa

Chin et al. Edad media (DE): 73,5 +/- 7,2 ITU bacteriémica hospitalaria	Mortalidad intrahospitalaria: 11,6	Infección adquirida en hospital Uso antibiótico previo Comorbilidad previa Dependencia Catéter urinario Gram-positivos Tratamiento antibiótico empírico inadecuado (TAEI) Bajo nivel de albúmina
Tal et al. Edad media (DE): 83,6 +/-5,9 ITU bacteriémica en hombres	Mortalidad intrahospitalaria: 33	Número de enfermedades subyacentes Estado cognitivo Sondaje vesical Duración de la hospitalización (>20 días) Nivel bajo de albúmina sérica Recuento alto de neutrófilos Nivel alto de lactato deshidrogenasa.
Van der starre Edad media (DE): 67 ITU	Mortalidad a 30 días: 3	
Alpay Edad media (DE): 78,5 ITU hospitalaria	Mortalidad intrahospitalaria: 5	

10. ¿Cuál es el espectro microbiológico de la ITU del anciano?

Los uropatógenos más frecuentes en el anciano son los que pertenecen al grupo de las enterobacterias. Las que mayor implicación presentan en la ITU son *E.coli* seguida por *Klebsiella spp*, *Proteus spp* y otros.

Las enterobacterias son bacilos Gram negativos que colonizan habitualmente la flora intestinal y poseen características comunes como la presencia de un antígeno lipopolisacárido (LPS) en la pared celular, flagelos que les permiten moverse y fimbrias que les permite adherirse a superficies. *E.coli* presenta fimbrias y moléculas específicas que le confieren alta adhesión urotelial por lo que constituye la bacteria más frecuente causante de ITU.

La diversidad de serotipos de *E.coli* es muy amplia clasificándose según sus antígenos O (LPS), K (capsulares) y H (fimbrias). No todos los serotipos son uropatógenos. Así algunos serotipos como O1, O2, O4, O6, O7 y O75; otros como el K2 y K15, y algunos productores de fimbrias tipo 1 (56) presentan genes que codifican proteínas que facilitan los mecanismos patogénicos como las adhesinas, los sideróforos y las fimbrias que les permite su adecuada unión al epitelio urotelial. Una vez

adheridas inducen la aparición de hemolisinas, factores citotóxicos como el *citotoxic necrotizing factor 1* (CNF1) y otras toxinas secretadas que conducen a la lisis de células epiteliales (57).

Dentro del grupo de ITU no complicadas, *E.coli* es causante de cerca del 90% de los episodios, siendo el resto causadas habitualmente por *Klebsiella spp.* y *Proteus spp.* Otras bacterias detectadas en cistitis aguda en mujeres jóvenes son *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus agalactiae*, aunque su implicación en los síntomas disúricos hay que cuestionarlos aún en recuentos de $\geq 10^4$ UFC/mL. (19).

Las ITU complicadas también están causadas mayoritariamente por *E.coli*, sin embargo la contribución de otros uropatógenos es claramente superior llegando a causar más del 50% de estas infecciones (58-60).

Además de *E.coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus spp.* otras enterobacterias como *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* o *Serratia spp.* pueden ser causa ocasional de ITU complicada.

Otros microorganismos causantes ocasionalmente de ITU son bacilos gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* y cocos gram positivos especialmente *Enterococo spp.* y *Staphylococcus aureus*, causante esta última de infección renal hematógena.

Algunos factores de riesgo son conocidos de asociarse con determinados uropatógenos. Así lo describimos en la tabla 3:

Tabla 3. Principales uropatógenos y sus factores asociados.

Uropatógenos	Factores asociados
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infección asociada a catéter permanente (61)
<i>Proteus spp</i> o <i>Corynebacterium urealiticum</i>	Litiasis coraliforme (62,63)
<i>Enterococcus spp</i>	Ancianos, con quimioterapia, inmunodeficiencia (64,65)
<i>Candida spp</i>	CAUTI (66)

En la ITU del anciano, como vemos en la tabla 4, la etiología en las series no difiere mucho de la encontrada en otros grupos de ITU complicada al compartir estos mismos factores de riesgo: uropatía obstructiva, catéteres urinarios etc.

Tabla 4. Etiología más frecuente según diversas series.

Estudio	Microbiología principal (%)
García Agudo et al. (67) 4164 urocultivos de pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> 46.7 • <i>Klebsiella pneumoniae</i> 10.4 • <i>Enterococcus faecalis</i> 7.6 • <i>Proteus mirabilis</i> 6.3 • <i>Pseudomonas spp</i> 5.6
Matthews et al. (68) Revisión sistemática ITU	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> 74 • <i>Proteus mirabilis</i> 9.7 • <i>Enterococcus spp</i> 7.6 • <i>Klebsiella spp</i> 5.3 • <i>Pseudomonas spp</i> 4.0 • <i>Enterobacter spp</i> 1.1
Smithson et al. (69) UTI febril	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> 62,2 • <i>Klebsiella spp</i> 12,2 • <i>Pseudomonas spp</i> 6,1 • <i>Enterobacter spp</i> 5,8 • <i>Proteus mirabilis</i> 4,3 • <i>Enterobacter spp</i> 3,6
Gomez Belda et al. (70) ITU bacteriémica	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> 68,5 • <i>Klebsiella spp.</i> 11 • <i>Pseudomonas spp.</i> 6,1 • <i>Enterococcus spp.</i> 5,5 • <i>Proteus spp.</i> 1,7
Artero et al. (71) ITU bacteriémica	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> 60.7 • <i>Enterococcus spp</i> 19.4 • <i>Pseudomonas spp</i> 11.7 • <i>Klebsiella spp</i> 8.7

11. *Enterococcus spp* como causa de ITU complicada. ¿cuáles son los factores de riesgo?

Enterococcus spp forman parte de la microbiota intestinal de las personas sanas (72). En general son microorganismos con poco potencial patogénico en el huésped sano, sin embargo, en el paciente inmunocomprometido estos organismos se convierten en patógenos oportunistas.

Existen diferentes especies de enterococos, aunque *E. faecalis* y *E. faecium* son las especies patógenas más habituales. En la ITU no complicada en mujeres jóvenes los enterococos constituyen aislamientos prácticamente inexistentes, mientras en ITU complicada aparecen implicados hasta en el 14% de algunas series (73).

Enterococcus spp tiene un efecto supresor de la respuesta inmune innata a nivel del epitelio urinario, pudiendo aumentar el riesgo de infección por otros uropatógenos. Sin embargo, de una forma paradójica se ha demostrado que la supresión de esta infección con antibióticos, incrementa el riesgo de infección recurrente por otros uropatógenos (74).

Además, a pesar de la alta frecuencia de ITU complicada por enterococo, la ratio de infección bacteriémica es baja y en infecciones mixtas con otro uropatógeno, enterococo debe considerarse como comensal y no debe ser tratado (75).

Por otro lado, en pacientes con factores de riesgo, *Enterococcus spp* puede ser una causa frecuente de cistitis, prostatitis epididimitis y pielonefritis (76) por lo que en pacientes con clínica urinaria la presencia de un aislamiento único debe ser obligatoriamente tratado.

Un aspecto singular en el tratamiento de la infección urinaria por enterococos es que tanto *E. fecalis* como *E. faecium* son habitualmente resistentes de manera intrínseca a antibióticos que usamos habitualmente como tratamiento empírico de ITU complicada (penicilinas, cefalosporinas, carbapenem.). Otros tratamientos como glicopéptidos y lipopeptidos muy útiles en infección por enterococos no son incluidos en los esquemas de tratamiento empírico en ITU.

La guía SEIMC 2017, no recomienda inicialmente una cobertura antibiótica empírica para estas bacterias, salvo en pacientes que presenten factores de riesgo clásico. Los factores de riesgo para bacteremia por *Enterococcus spp* han sido bien referidos en grandes series que incluían diferentes focos: intestinales, biliares, vasculares, etc pero que no se han enfocado específicamente en la ITU (73,77). Factores de riesgo sistémico como el sexo varón, neutropenia, trasplante de órgano sólido, médula ósea o inmunosupresión son factores de riesgo para bacteremia por enterococo pero podrían ser quizás diferentes para el caso de la ITU bacterémica o no (73,77). Otros factores propiamente urológicos como catéteres urinarios (25,65), neoplasia vesical (73,78) han sido sugeridos por algunos autores. Así, definir correctamente los factores de riesgo para ITU puede ayudar a establecer la población donde realizar tratamiento antibiótico empírico, con el fin de contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad.

En relación a la primera, en una cohorte danesa, un 6-25% de pacientes con infección por enterococos presentaba endocarditis por lo que algunos trabajos recomiendan realizar ecocardiograma diagnóstico en las bacteriemias por enterococos (64). La mortalidad en ITU por enterococo no está bien establecida ni la repercusión que un tratamiento antibiótico empírico pueda conllevar.

12. ¿Cual es la situación actual de las resistencias a antibioticos en los uropatogenos?

La presión antibiótica ejercida por el uso expansivo de antimicrobianos en veterinaria y medicina, han hecho emerger cepas de bacterias resistentes, de tal manera que en el momento actual las resistencias a antimicrobianos constituyen un problema fundamental en el tratamiento de cualquier infección. Las enterobacterias y otros uropatógenos están entre los grupos de bacterias más afectadas.

En el caso de las infecciones no complicadas las tasas de resistencia de *E.coli* a fluorquinolonas todavía permanecen en cifras bajas, similar a lo que ocurre con otros antimicrobianos como la fosomicina, nitrofurantoina, cefalosporinas de segunda generación (79). Sin embargo, en el caso de la infección urinaria complicada los aislamientos resistentes a antibióticos de primera línea clásicos han ido emergiendo de forma progresiva. En las tablas 5 y 6 se muestran porcentajes de sensibilidad global en enterobacterias y enterococos en muestras urinarias (datos de sensibilidad anual Palencia 2018).

Tabla 5. Bacilos Gram negativos en muestras de orina, porcentaje de sensibilidad antibiótica.

	Amoxicilina (%)	Amoxicilina clavulámico (%)	Cefuroxima (%)	Cefotaxima (%)	Imipenem (%)	Gentamicina (%)	Ciprofloxacino (%)	Fosfomicina (%)	Trimetoprim / sulfametoxazol (%)
<i>Escherichia coli</i>	41	69	89	92	100	91	63	95	72
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	74	82	85	96	92	76	68	87
<i>Proteus mirabilis</i>	39	68	96	97		52	52	59	50
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	3		71	100	95	82	58	87
<i>Morganella morganii</i>	0	2		88	31	77	63	16	66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					88	90	73		

Tabla 6. Cocos Gram positivos en muestras de orina, porcentaje de sensibilidad antibiótica.

	Amoxicilina (%)	Ciprofloxacino (%)	Vancomicina (%)	Linezolid (%)	Fosfomicina (%)
<i>E. faecalis</i>	100	60	99	99	61
<i>E. faecium</i>	9		100	97	27

Junto a las altas tasas de resistencia a fluorquinolonas, la emergencia de b-lactamasas ha condicionado enormemente el tratamiento antibiótico a emplear. En el momento actual existen más de 800 B-lactamasas descritas, siendo las más importantes desde el punto de vista clínico las llamadas: AMPc (pertenecientes al grupo C), betalactamasas espectro extendido- BLEE- (grupo A de Ambler) y las carbapenemasas.

E.coli y *Klebsiella spp.* producen frecuentemente BLEE siendo las más frecuentes las TEM, SHV y CTXM, que las confieren resistencia a cefalosporinas de 1^a-4^a generación, monobactámicos y muestran aún sensibilidad a carbapenems y ceftaxima. Además, frecuentemente los elementos móviles genéticos que confieren estas resistencias van asociados a otros mecanismos de resistencias a fluorquinolonas, aminoglicosidos y otros con lo que es frecuente detectar *E.coli* o *Klebsiella spp* de tipo MDR (*multi drug resistant*= resistentes a 3 o más familias de antibióticos). En la figura 3 se observa la emergencia de los aislamientos de *E. Coli* BLEE en los últimos 15 años que ha ido incrementándose pasando del menos del 2% de todos los aislamientos en el 2001 a cerca del 15% en el momento actual (80).

Para el caso de la ITU, las cifras de enterobacterias productoras de BLEE son aún mayores y en algunos trabajos pueden alcanzar el 30% (81).

Muchos estudios han descrito los factores de riesgo de BLEE. En un trabajo de ITU complicada (82) los más frecuentemente asociados fueron el uso de antibióticos, ingreso hospitalario reciente, la asociación con cuidados sanitarios, uso de catéteres permanentes y otros. Así se han descrito algunos scores de predicción de BLEE presentando con Scores <3 un alto VPN permitiendo una mejor

adecuación del tratamiento antibiótico empírico (sin carbapénicos o sin B-lactámico/inhibidor de B-lactamasas) con menores riesgos del paciente (83,84).

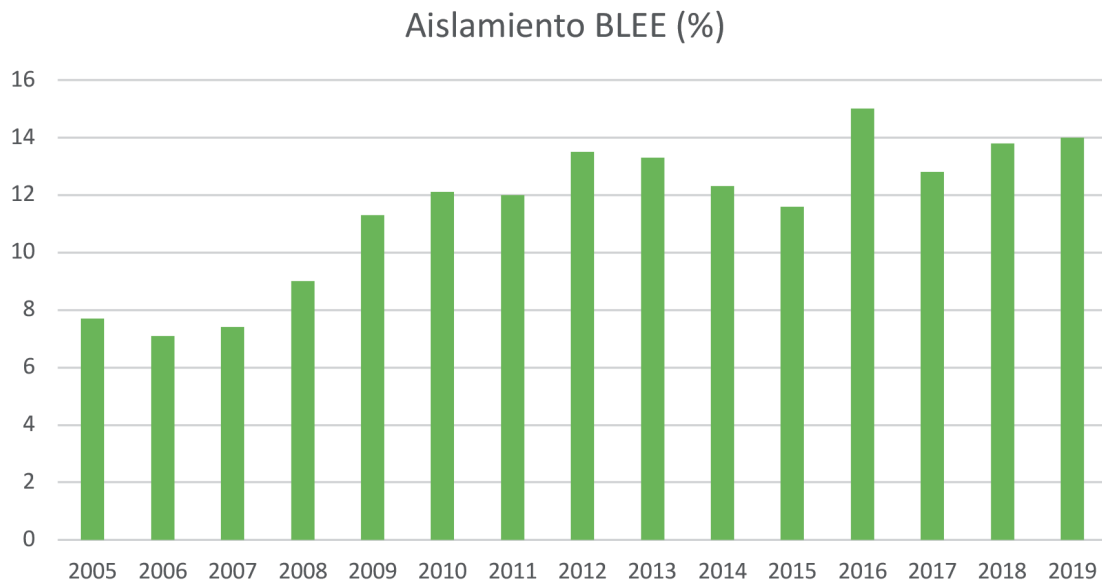


Figura 3. Aislamiento *E.coli* BLEE en España en los últimos 15 años.

Fuente: ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Al igual que lo que ha ocurrido con las bacterias productoras de BLEE, aunque todavía más preocupante, ha ocurrido con bacterias productoras de carbapenemasas. Así, hasta el año 2001 no se habían descrito ninguna enterobacteria productora de carbapenemasas, pero a partir de ese momento la transmisión plasmídica de carbapenemasas ha inducido un aumento creciente del número de casos especialmente en Europa. En España el primer caso se detectó en el 2005 y después ha ido aumentando el número de casos descritos, con una diseminación interregional creciente que más pronto que tarde conducirá a una situación de endemidad.

El uropatógeno más frecuentemente implicado en la producción de carbapenemasas es *Klebsiella pneumoniae*, que es responsable de más de las tres cuartas partes de todos los casos detectados en España. Las carbapenemasas más frecuentemente detectadas en España son del grupo OXA 48, siendo menos frecuentes la del grupo B (VIM) o las del grupo A (KPC) (85).

La mortalidad global de las infecciones causadas por bacterias productoras de carbapenemasas esta próxima al 20%, aunque en los casos con bacteriemia pueden incluso llegar a ser del 50%.

13. ¿Cómo realizar el tratamiento empírico de una infección del tracto urinario?

En función del devenir de resistencias, se han generado en los últimos años nuevas guías de tratamiento antibiótico empírico que han modificado las estrategias terapéuticas empíricas de la ITU. En este sentido en el año 2017 se publica la última guía de practica asistencial de la SEIMC que se ajusta mejor al perfil de resistencias actuales que presentan los uropatógenos asociados a las ITU (4).

Así, las nuevas guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y otras emergidas recientemente (guía Koreana (86) y guía European Society Urology (2)) recogen de una forma actualizada el perfil de resistencias de los uropatógenos más frecuentes.

En general las guías recogen el tratamiento empírico en función de la presencia de una ITU complicada o no, de la presencia de cistitis o pielonefritis (PNA), de la gravedad presente y de la alergia o no a B-lactámicos.

Así, el tratamiento de una cistitis no complicada no precisa la recogida de urocultivo y/o antibiograma. El antibiótico indicado sería fosfomicina o nitrofurantoina, reservando el tratamiento con fluorquinolonas o cefalosporinas de segunda generación a una segunda elección debido al riesgo de emergencia de resistencias. En el caso de una cistitis complicada la guía incide en que el tratamiento sea dirigido. En el caso de una PNA sin criterios de sepsis grave en pacientes sin factores de riesgo de BLEE se basaría en tratamiento con cefalosporinas de segunda o tercera generación reservando el tratamiento con o Piperacilina-tazobactam o Ertapenem para los casos que presentan factores de riesgo para BLEE. La guía SEIMC recomienda en los casos de PNA asociada a cuidados sanitarios o nosocomial la cobertura de pseudomonas. En ambas situaciones se recomienda la inclusión de amikacina en situaciones de sepsis grave.

Para los casos de alergia a B-lactámicos, aminoglicosidos con fosfomicina y aztreonam podrían ser tratamientos recomendables.

Otras guías de práctica asistencial (Sociedad Coreana de enfermedades infecciosas, Sociedad Europea de Urología) presentan similares esquemas de tratamiento con algunas excepciones (tabla 7):

- Las guías Coreanas utilizan fluorquinolonas de manera empírica para las pielonefritis no complicadas, y siempre y cuando la epidemiología local no muestra ratios de resistencia >10% en complicadas e ITU obstructiva sin criterios de gravedad (85).
- Las guías europeas recomiendan en pielonefritis no complicada ambulatoria fluorquinolonas de manera empírica, siempre y cuando la epidemiología local no muestra ratios de resistencia >10% (2).

Tabla 7. Comparativa de recomendaciones de las principales guías sobre tratamiento de ITU.

Guía	Cistitis no complicada	PNA no complicada	PNA complicada
SEIMC (2017)	Fosfomicina NTF FQ son de segunda línea por reacciones adversas. Cotri. No recomendado	Cefa 2 ^a -3 ^a Ampi. Amoxi-clav. Cotri, FQ, NTF, Fosfomicina no recomendado	Riesgo BLEE: Pip. Tazo Ertapenem Nosocomial: Carbapenem antipseudomona Pip Tazo Cefto/tazo +/-Amikacina

Europea (2020)	Fosfomicina NTF Pivmecilinam	VO: FQ si resistencia <10% Cotrimoxazol IV: FQ Ceftriaxona /cefota. Ceftazidima	Amoxi+aminoglucósido Cefa 2ª+aminoglucósido Cefa 3ª FQ si resistencia <10% Sepsis: Ceftriaxona/cefota. Piper. Tazo Cefepime Ertapenem/imipenem Meropenem
Coreana (2018)	Fosfomicina NTF Pivmecilinam FQ	No hospitalizado: 1ª dosis de ceftriaxona, FQ oral ambulatoria Hospitalizado: FQ (NE bajo, GR débil) Ampi. + aminoglucósido Cefalosporinas de amplio espectro B-lactamico+ inhibidor	FQ Cefalosporinas de amplio espectro B-lactamico+ inhibidor Carbapenem Sepsis: Pip. Tazoba. Meropenem

NTF=nitrofurantoina, FQ=fluorquinolona, Cotri.=cotrimoxazol, ampi=ampicilina, amoxi.Clav.=amoxicilina clavulánico, Pip. Tazo.=piperacilina tazobactam, Cefto/tazo.=ceftolozano/tazobactam, Cefota.=cefotaxima, amoxi.=amoxicilona, Cefa=cefalosporina, GR=grado de recomendación

La guía de la Infectious Diseases Society American (IDSA) fue actualizada por última vez en el 2010 y actualmente está en proceso de revisión (87).

Trabajos recientes demuestran como cerca del 25% de todos los tratamientos de ITU de pacientes hospitalizados no resultan adecuados para el aislamiento final detectado. Los factores más frecuentemente detectados fueron la hospitalización reciente, el uso de catéter urinario permanente y otros.

La importancia de la elección de un tratamiento adecuado empírico y su relación con mortalidad ha sido evaluada en diferentes trabajos con resultados algo discrepantes.

En diferentes estudios han evaluado la importancia de un tratamiento adecuado en la mejora de la supervivencia de pacientes con ITU, encontrando que el tratamiento inadecuado aumenta la mortalidad con Odds ratio (OR) que van de 1,2 hasta 3,8 (61,88,89). Estas diferencias pueden reflejar diferentes riesgos de mortalidad con cifras altas (>40%) o bajas (5-8%) de mortalidad posiblemente las diferencias pueden no ser marcadas. Sin embargo, con mortalidad intermedia 10-13% las diferencias de mortalidad fueron notables entre los grupos de pacientes tratados correctamente e incorrectamente.

14. ¿Cómo realizar tratamiento empírico en el caso de infección asociada a cateter?

La cateterización vesical y los colectores urinarios son dispositivos muy frecuentes en esta población dada la alta frecuencia de problemas prostáticos o de incontinencia.

La inserción de un catéter urinario altera los mecanismos de defensa, facilita la colonización y expone a la mucosa a agresiones bacterianas, aportando una superficie de adhesión a las mismas.

En estos pacientes la bacteriuria asintomática es muy frecuente, con una incidencia del 3-8% por día de cateterización (36) no habiéndose demostrado beneficio en su tratamiento. (7) Las ITUs asociadas a catéter son la principal fuente de infecciones nosocomiales, llegando a alcanzar hasta el 40% (31). Estos dispositivos se asocian a una mayor tasa de ITU (37,38), presencia de BLEE (13) y peor pronóstico.

Es frecuente detectar pacientes con una colocación de un catéter de más de dos semanas que presentan fiebre, confusión mental, hematuria y otras situaciones. En casos dudosos se recomienda, si la situación lo permite, esperar a los resultados microbiológicos para realizar un tratamiento dirigido. Si la situación es la de una sepsis grave se debería realizar un tratamiento antibiótico empírico incluyendo cobertura para pseudomonas con B-lactámico + inhibidor de B-lactamasas o un carbapénico (meropenem o imipenem) añadiendo amikacina.

En cualquier caso, las guías recomiendan la sustitución del catéter antes de la recogida del urocultivo.

15. ¿Cuál es el tratamiento dirigido con mejores resultados en la infección urinaria causada por enterobacterias productoras de blee?

En el tratamiento de la ITU como cualquier otra infección el uso de antibióticos tiene como único objetivo conseguir la erradicación bacteriana con el antibiótico de menor espectro antibacteriano. Sin embargo, en las enterobacterias BLEE desde hace tiempo se sabe que el tratamiento con algunos antibióticos aún sensibles in vitro estaba asociados a altas tasas de recurrencias y con mayor mortalidad. Aunque sabemos que en infecciones leves antibióticos como fluorquinolonas pueden ser una estrategia aceptable (siempre que sean sensibles), en infecciones más importantes los estudios demuestran inferioridad frente a antibióticos del tipo carbapenem, no así frente a betalactámicos con inhibidores de beta lactamasas. Entre estos dos últimos han surgido diferencias entre los resultados. Un metanálisis con más de 950 pacientes con bacteriemia por BLEE (41% con ITU) no encontró diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (los tratados empíricamente con piperacilina tazobactam vs tratados empíricamente con carbapenem) (90,91).

Por el contrario un ensayo clínico publicado recientemente con 391 pacientes tratados con betalactámico con inhibidores de beta lactamasas vs carbapenicos en la que 60% por ITU se demostró un aumento de la mortalidad en el primero de los dos grupos (92).

16. ¿Cuál es el tratamiento dirigido con mejores resultados en la infección urinaria causada por bacterias productoras de carbapenemasas?

Al igual que lo sucedido en las enterobacterias productoras de BLEE, el tratamiento adecuado en los cinco primeros días de la infección se ha vinculado con una disminución de la mortalidad (HR 0.44 (IC95 0.3—0,61). Sin embargo, no queda claro todavía cual es el mejor tratamiento para las cepas del grupo OXA-48. Varios trabajos recientes demostraron como un tratamiento combinado puede estar asociado a una menor mortalidad en pacientes con SCORE de riesgo de mortalidad alta (93) ó en aquellos en situación de shock séptico o con neumonía (94).

Algunos expertos recomiendan que en el caso de aislamientos con CMI meropenem <8 mg/L el mejor tratamiento consistiría en tratamiento combinado con carbapenem a dosis alta y en perfusión extendida + colistina, tigeciclina, amikacina o fosfomicina, dado que los carbapenémicos ante concentraciones inhibitorias bajas proporcionan beneficio terapéutico (95). Otras opciones serían un tratamiento combinado con dos de las siguientes colistina, tigeciclina, amikacina, fosfomicina, teniendo en cuenta que la utilización de amikacina y colistina presenta un alto riesgo de toxicidad renal por lo que no es recomendable.

En los casos de CMI >8 mg/L, el tratamiento que presenta mejor actividad es la ceftazidima avibactam probablemente asociada a aztreonam (96) o alguno de los previos. En el caso de alergia a B-lactámicos, Colistina o aminoglucósidos +Tigeciclina y/o fosfomicina. En algunos estudios se ha evaluado la posibilidad de utilizar doble tratamiento carbapenémico, en situaciones de pan-resistencia, utilizando uno con intención “suicida” para alcanzar el espacio periplasmático (97).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassarsky L. Creciendo a un ritmo menor, se espera que la población mundial alcanzará 9.700 millones en 2050 y un máximo de casi 11.000 millones alrededor de 2100: Informe de la ONU. 2019;14:1-4.
2. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2020. European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition., vol. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020, Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
3. DHQP CDC. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) Events. 2020;10:1-18.
4. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314-320. DOI:10.1016/j.eimc.2016.11.005
5. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9. DOI:10.1097/QCO.000000000000228
6. Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(3):423-436. DOI:10.1016/j.cger.2009.04.005
7. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, 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. DOI: 10.1097/MD.0000000000024880
8. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Clin. Microbiol. Newsl*. 2002;24:135-40. DOI: 10.1016/S0196-4399(02)80035-6
9. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, et al. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study [published online ahead of print, 2014 Dec 18]. *Infect Dis Ther*. 2014;4(1):125-135. DOI:10.1007/s40121-014-0054-6
10. Marco Rodríguez A, Nieto Pol E. Infecciones del tracto urinario. Abordaje clínico y terapéutico. *Cad. Aten. Primaria*. 2019;25:12-16.
11. ESTUDIO EPINE-EPPS no 30: 2019 Informe España. 2019;27:1-91.
12. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect*. 2001;7(10):532-542. DOI:10.1046/j.1198-743x.2001.00324.x
13. Stalenhoef JE, van der Starre WE, Vollaard AM, Steyerberg EW, Delfos NM, Leyten EMS, et al. Hospitalization for community-acquired febrile urinary tract infection: validation and impact assessment of a clinical prediction rule. *BMC Infect Dis*; 2017;6:1-9. DOI: 10.1186/s12879-017-2509-3
14. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(21):361-367. DOI:10.3238/arztebl.2010.0361
15. Fougère B, Gaillat J, François P, et al. Suivi des recommandations dans l'infection urinaire : étude transversale multicentrique chez le sujet âgé hospitalisé de plus de 75 ans [Adequacy to the recommendations in urinary tract infections: a multicenter transversal survey in hospitalized patients aged over 75 years]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012;10(1):9-15. DOI:10.1684/pnv.2012.0336

16. Foxman et al. Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *AEP*. 2000;28:1–7. DOI: 10.1016/S1047-2797(00)00072-7
17. François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res*. 2016;4:1–10. DOI: 10.1186/s12913-016-1620-2
18. Vallejo-Torres L, Pujol M, Shaw E, et al. Cost of hospitalised patients due to complicated urinary tract infections: a retrospective observational study in countries with high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the COMBACTE-MAGNET, RESCUING study. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020251. Published 2018 Apr 12. DOI:10.1136/bmjopen-2017-020251
19. Rocha JVM, Marques AP, Moita B, Santana R. Direct and lost productivity costs associated with avoidable hospital admissions. *BMC Health Serv Res*. 2020;10:1–9. DOI: 10.1186/s12913-020-5071-4
20. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019;22(3):242-249. DOI:10.1080/13697137.2018.1551871
21. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(3):711-ix. DOI:10.1016/j.idc.2007.07.006
22. Abd Aziz NAS, Mohd Fahmi Teng NI, Ab Hamid MR, Ismail NH. Assessing the nutritional status of hospitalized elderly. *Clin Interv Aging*; 2017; 12:1615–25. DOI: 10.2147/CIA.S140859
23. Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duerksen DR. Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: Are housestaff identifying the malnourished patient? *Nutrition*. 2006;22(4):350–4. DOI: 10.1016/j.nut.2005.08.009
24. Shih W-Y, Chang C-C, Tsou M-T, Chan H-L, Chen Y-J, Hwang L-C. Incidence and Risk Factors for Urinary Tract Infection in an Elder Home Care Population in Taiwan: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4):566–9. DOI: 10.3390/ijerph16040566
25. Lara-Isla A, Medina-Polo J, Alonso-Isa M, Benítez-Sala R, Sopenña-Sutil R, Justo-Quintas J, et al. Urinary Infections in Patients with Catheters in the Upper Urinary Tract: Microbiological Study. *Urol Int*. 2017;98(4):442–8. DOI: 10.1159/000467398
26. Yanase T, Yanagita I, Muta K, Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. *Endocr J*. 2018;65(1):1-11. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0390.
27. Liang B, Tang WW, Zhang WQ, Huang C, Liu Y, Xu F, Liu X, Yuan N, Liu JX, Yi YJ, Xu RH, Hu D, Huang XB, Cao X. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus in a Very Elderly Chinese Population: A Cross-sectional Study. *Biomed Environ Sci*. 2020;33(5):315-322. DOI: 10.3967/bes2020.043.
28. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC Med*. 2011;9:57. DOI:10.1186/1741-7015-9-57
29. Balk EM, Adam GP, Corsi K, Mogul A, Trikalinos TA, Jeppson PC. Adverse Events Associated with Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Women: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2019;34(8):1615-1625. DOI:10.1007/s11606-019-05028-0
30. McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4:e004100. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004100

31. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611–8. DOI:10.1056/NEJMoao41747.
32. Kaye D, Boscia JA, Abrutyn E, Levison ME. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1989;100:155–162.
33. Harding GK, Zhanell GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1576-83. DOI: 10.1056/NEJMoao21042.
34. Ribera MC, Pascual R, Orozco D, Pérez Barba C, Pedrera V, Gil V. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(6):389-93. DOI: 10.1007/s10096-006-0148-5.
35. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):605-15. DOI: 10.1111/tid.12255.
36. Ye C, Kumar D, Carbonneau M, Keough A, Ma M, Tandon P. Asymptomatic bacteriuria is an independent predictor of urinary tract infections in an ambulatory cirrhotic population: a prospective evaluation. *Liver Int.* 2014;34(6):e39–e44. DOI: 10.1111/liv.12435
37. Sousa R, Munoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, et al. Is Asymptomatic Bacteriuria a Risk Factor for Prosthetic Joint Infection? *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):41–7. DOI: 10.1093/cid/ciu235
38. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, McGeer A, Muder RR, Mylotte J, Nicolle LE, Nurse B, Paton S, Simor AE, Smith P, Strausbaugh L. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(2):120-4. DOI: 10.1086/501875.
39. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):673-688. DOI:10.1016/j.idc.2017.07.002
40. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121.
41. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1456–66. DOI: 10.1056/NEJMcp1605501
42. Ninan S. Don't assume urinary tract infection is the cause of delirium in older adults. *BMJ.* 2013;346:f3005. Published 2013 May 15. DOI:10.1136/bmj.f3005
43. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287
44. Mayne S, Bowden A, Sundvall P-D, Gunnarsson R. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. *BMC Geriatr.* 2019;1–15. DOI: 10.1186/s12877-019-1049-7
45. Balogun SA, Philbrick JT. Delirium, a Symptom of UTI in the Elderly: Fact or Fable? A Systematic Review. *Can Geri J.* 2014;17(1):1–5. DOI: 10.5770/cgj.17.90

46. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol*. 2013;20(10):963-970. DOI:10.1111/iju.12200
47. Springer-Verlag GmbH. Epidemiological and clinical characteristics of occult bacteremia in an adult emergency department in Spain: influence of blood culture results on changes in initial diagnosis and empiric antibiotic treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(12):881-887. DOI:10.1007/s10096-004-1235-0
48. Yoshikawa, T.T.You are what you urinate: fact or fiction. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1998;46:1051–1052. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02767.x
49. Smith WR, McClish DK, Poses RM, et al. Bacteremia in young urban women admitted with pyelonephritis. *Am J Med Sci*. 1997;313(1):50-57. doi:10.1097/00000441-199701000-00008
50. H. J. Heppner, F. Yapan, A. Wiedemann Urosepsis beim geriatrischen Patienten. *Aktuelle Urol* 2016; 47(01): 54-59 DOI: 10.1055/s-0041-106184
51. Schneeberger C, Holleman F, Geerlings SE. Febrile urinary tract infections: pyelonephritis and urosepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):80-85. DOI:10.1097/QCO.0000000000000227
52. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(s1):10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
53. Smithson A, Ramos J, Bastida MT, et al. Differential characteristics of healthcare-associated compared to community-acquired febrile urinary tract infections in males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(12):2395-2402. DOI:10.1007/s10096-015-2493-8
54. Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;52(1):e50–5. DOI: 10.1016/j.archger.2010.05.011
55. Tal S, Guller V, Levi S, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect*. 2005;50(4):296-305. DOI:10.1016/j.jinf.2004.04.004
56. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book. Elsevier Health Sciences; 2009. Página 2815
57. Gillespie SH. Principles and Practice of Clinical Bacteriology Second Edition. 2006 Oct 2;:1–617. Página 349.
58. López-Montesinos I, Horcajada JP. Oral and intravenous fosfomicin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32 Suppl 1(Suppl 1):37-44.
59. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-660. DOI:10.1038/nrurol.2010.190
60. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2019;25(3):228-240. DOI:10.1310/sci2503-228
61. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10):962-968. DOI:10.1111/1469-0691.12089

62. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus*. 2018;8(1) DOI:10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017.
63. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2) DOI:10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.
64. Pinholt M, Ostergaard C, Arpi M, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):145-151. DOI:10.1111/1469-0691.12236
65. Shrestha LB, Baral R, Khanal B. Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:957-963. Published 2019 Apr 23. DOI:10.2147/IDR.S200988
66. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 6:S437-S451. DOI:10.1093/cid/cir110
67. García-Agudo L, Rodríguez-Iglesias M, Carranza-González R, et al. Urinary tract infection in the oldest old: a work overload for the microbiology laboratory. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(5):379-381.
68. Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(5):286-309. DOI:10.1016/j.amjopharm.2011.07.002
69. Smithson A, Ramos J, Niño E, Culla A, Pertierra U, Friscia M, et al. Characteristics of febrile urinary tract infections in older male adults. *BMC Geriatr*; 2019;;1–10. DOI: 10.1186/s12877-019-1360-3
70. Gómez Belda AB, De la Fuente J, Diez LF, et al. Inadequate empirical antimicrobial treatment in older people with bacteremic urinary tract infection who reside in nursing homes: A multicenter prospective observational study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(11):1112-1117. DOI:10.1111/ggi.13776
71. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection. *Am J Med Sci*. 2016;352(3):267-271. DOI:10.1016/j.amjms.2016.05.031
72. Kao PHN, Kline KA. Dr. Jekyll and Mr. Hide: How *Enterococcus faecalis* Subverts the Host Immune Response to Cause Infection. *J Mol Biol*. 2019;431(16):2932-2945. DOI:10.1016/j.jmb.2019.05.030
73. Cabiltes I, Coghill S, Bowe SJ, Athan E. Enterococcal bacteraemia “Silent but deadly”: a population-based cohort study. *Intern Med J*. 2019;;imj.14396–24. DOI: 0.1111/imj.14396
74. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat?. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-777. DOI:10.1093/cid/cis534
75. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence*. 2017;8(8):1525-1562. DOI:10.1080/21505594.2017.1279766
76. Ness IF, Diep DB, Ike Y. Enterococcal Bacteriocins and Antimicrobial Proteins that Contribute to Niche Control. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, eds. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; February 16, 2014.
77. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. blood stream infections: a population-based study. *Int J Infect Dis*. 2014;26:76-82. DOI:10.1016/j.ijid.2014.02.012

78. Werntz RP, Martínez-Acevedo A, Amadi H, et al. Prophylactic antibiotics following radical cystectomy reduces urinary tract infections and readmission for sepsis from a urinary source. *Urol Oncol*. 2018;36(5):238.e1-238.e5. DOI:10.1016/j.urolonc.2017.12.025
79. Hitzenbichler F, Simon M, Holzmann T, et al. Antibiotic resistance in *E. coli* isolates from patients with urinary tract infections presenting to the emergency department. *Infection*. 2018;46(3):325-331. DOI:10.1007/s15010-018-1117-5
80. atlas.ecdc.europa.eu [Internet]. [cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu>
81. Díaz MÁ, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual Á, de Estudio de Infección Hospitalaria GEIH G. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Oct 15;27(9):503-10. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.09.006
82. Ana G-T, Helena G, Cristina R, Elisa M, M AD, Juana C, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scandinavian Journal of Urology*. 2018 Mar 19;0(0):70-5. DOI: 10.1080/21681805.2017.1373698
83. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(4):385-392. DOI:10.1086/669858
84. Slekovec C, Bertrand X, Leroy J, Faller JP, Talon D, Hocquet D. Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2218-2220. DOI:10.1128/AAC.06376-11
85. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72(2):152-160. DOI:10.1016/j.jinf.2015.10.008
86. Kang CI, Kim J, Park DW, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother*. 2018;50(1):67-100. DOI:10.3947/ic.2018.50.1.67
87. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-e120. DOI:10.1093/cid/ciq257
88. Babich T, Zusman O, Elbaz M, et al. Empirical Antibiotic Treatment Does Not Improve Outcomes in Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1799-1805. DOI:10.1093/cid/cix680
89. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur. J. Intern. Med*. 2014 May 7:1-5. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.04.009
90. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamas: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov 9;67(12):2793-803. DOI:10.1093/jac/dks301
91. Muhammed M, Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Exten-

- ded-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx099. Published 2017 May 16. DOI:10.1093/ofid/ofx099
92. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2019 Jun 18;321(23):2370]. *JAMA*. 2018;320(10):984-994. DOI:10.1001/jama.2018.12163
 93. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726-734. doi:10.1016/S1473-3099(17)30228-1
 94. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00079-17. Published 2018 Feb 14. DOI:10.1128/CMR.00079-17
 95. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1135-1141. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x
 96. Emeraud C, Escaut L, Boucly A, Fortineau N, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. 2019. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00010-19. DOI: 10.1128/AAC.00010-19.
 97. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, Galani L, Barmpouti E, Giamarellou H. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(7):1305-1315. DOI:10.1007/s10096-017-2936-5

Justificación, hipótesis y objetivos



Justificación e hipótesis de trabajo

Dado que la infección del tracto urinario es una de las infecciones más frecuentes en el paciente anciano y teniendo en cuenta los cambios demográficos experimentados en nuestro país, la hipótesis de nuestro trabajo es que la ITU es una importante causa de mortalidad entre los ancianos hospitalizados. Por ese motivo, identificar los factores de riesgo, los microorganismos implicados de manera más frecuente y sus mecanismos de resistencias, y conocer el impacto del tratamiento antibiótico empírico inadecuado contribuirá a mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Objetivo general

Análisis de la infección del tracto urinario en el anciano ingresado en los servicios de MI.

Objetivos específicos

- 1. Evaluar las características generales de los pacientes ancianos ingresados en el servicio de Medicina Interna con ITU.**
 - 1.1. Conocer los factores epidemiológicos y las manifestaciones clínicas más frecuentes en este colectivo.
 - 1.2. Identificar los uropatógenos más comunes y sus perfiles de resistencia.
Conocer los factores de riesgo más frecuentemente implicados en la aparición de enterobacterias productoras BLEE.
 - 1.3. Analizar la mortalidad de la ITU en este colectivo y los factores de riesgo asociados.
- 2. Analizar la utilidad de realizar hemocultivos en la ITU del anciano que ingresa.**
 - 2.1. Identificar los factores de riesgo implicados en la bacteriemia en pacientes ancianos con ITU.
 - 2.2. Comparar la precisión de marcadores clásicos de infección como biomarcadores de bacteriemia en la ITU del anciano que ingresa.
 - 2.3. Determinar el impacto que tiene la detección de bacteriemia en la mortalidad global.
- 3. Estudiar en práctica real la existencia de tratamiento antibióticos empíricos inadecuados (TAEI).**
 - 3.1 Evaluar la frecuencia de TAEI en pacientes ancianos hospitalizados por ITU.
 - 3.2 Identificación de los factores de riesgo implicados en esta inadecuación.
 - 3.3 Conocer el impacto sobre la mortalidad de un TAEI en la ITU del anciano que ingresa.
- 4. Analizar la ITU por especies de *Enterococcus spp.* en pacientes ingresados.**
 - 4.1 Identificar factores de riesgo implicados en la ITU por *Enterococcus spp.*
 - 4.2 Estudiar la frecuencia de bacteriemia y de endocarditis infecciosa entre pacientes con ITU por *Enterococcus spp.*
 - 4.3 Evaluar la mortalidad y la implicación de realizar un tratamiento antibiótico empírico adecuado en esta infección.

Material y método



Diseño del estudio

Estudio observacional llevado a cabo entre los años 2012-2017 en 4 hospitales de Castilla y León. En anexo 3 se encuentra detallada la metodología de cada trabajo.

Respecto a la metodología del primer objetivo se encuentra reflejada en el apartado material y métodos del artículo “infección urinaria en el anciano”.

En referencia a la metodología del segundo objetivo se encuentra reflejada en el apartado material y métodos del artículo “Utilidad del hemocultivo en la infección del tracto urinario con fiebre en el anciano”.

Respecto a la metodología del tercer objetivo se encuentra reflejada en dicho apartado del artículo “Pielonefritis en el anciano hospitalizado: uso antibiótico habitual y adecuación a las guías.”

En referencia a la metodología del cuarto objetivo se encuentra reflejada en el apartado material y métodos del artículo “Infección urinario por enterococos: factores de riesgo y mortalidad. Estudio observacional”.

Principios éticos

Todos los datos de los pacientes que han sido utilizados para este trabajo, están anonimizados. Los procedimientos que se describen, se realizaron de acuerdo con los estándares éticos descritos en la Declaración de Helsinki revisada en 2013. El certificado del comité ético se encuentra en anexo 1.

Resultados



Primer artículo

“Infección urinaria en el anciano.”

Objetivo principal: conocer la epidemiología clínica y microbiológica en el anciano ingresado por ITU y evaluar la idoneidad de los tratamientos empíricos y su implicación en la mortalidad.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo, realizado entre los años 2013 y 2015 en 4 hospitales de Castilla y León. La muestra incluye pacientes mayores de 65 años ingresados en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico clínico y confirmación microbiológica. Se excluyeron los casos de bacteriuria asintomática. Se realizó un análisis univariante y multivariante.

Principales resultados:

- **Desde el punto de vista descriptivo:** Se seleccionaron 349 episodios de pacientes con edad media 82 ± 11 años, 51% mujeres. La mortalidad fue del 10,3%. Los aislamientos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (*E. coli*) (53,6%), *Klebsiella spp.* (8,7%) y *Enterococcus spp.* (6,6%). Un 13% del total de los aislamientos correspondían a *E. coli* y *Klebsiella spp.* con betalactamasas de espectro extendido. El tratamiento empírico resultó adecuado solo en el 73,6% de los casos.
- **Principales evidencias encontradas:** La mortalidad se encontró asociada a la edad, demencia y presentación como sepsis grave/shock séptico ($p < 0,05$).

La presencia de enterobacterias BLEE se asoció con el uso previo de antibióticos, cuidados socio-sanitarios y catéter urinario permanente fueron predictores independientes ($p < 0,05$). La falta de adecuación del tratamiento empírico se asoció a una mayor mortalidad ($p < 0,05$).

Conclusiones: La infección del tracto urinario del anciano que ingresa presenta una alta mortalidad. El tratamiento empírico es frecuentemente inadecuado y puede asociarse a una mayor mortalidad.



ORIGINAL BREVE

Infección urinaria en el anciano



E. Álvarez Artero^a, A. Campo Nuñez^a, M. García Bravo^b, O. Cores Calvo^c,
M. Belhassen García^{d,*} y J. Pardo Lledias^{e,*}, en nombre del Grupo colaborativo de
estudio de infecciones urinarias en el anciano[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Río Carrión, Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA), Palencia, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Río Carrión, CAUPA, Palencia, España

^c Servicio de Microbiología, CAUSA, Salamanca, España

^d Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas, CAUSA, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Santander, Cantabria, España

Recibido el 13 de junio de 2018; aceptado el 8 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Infección tracto
urinario;
Tratamiento
empírico;
Mortalidad;
Anciano;
Infección asociada
a sonda vesical

Resumen

Introducción: Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones más frecuentes. En el anciano presentan diversas comorbilidades. El objetivo de este trabajo es conocer la epidemiología clínica y microbiológica en el anciano ingresado por ITU y evaluar la idoneidad de los tratamientos empíricos y su implicación con la mortalidad.

Material y métodos: Estudio observacional del 2013 al 2015 en 4 hospitales en pacientes mayores de 65 años ingresados en Medicina Interna con diagnóstico clínico y confirmación microbiológica. Se excluyeron los casos de bacteriuria asintomática. Se evaluó la mortalidad intrahospitalaria. Se realizó un análisis univariante y multivariante.

Resultados: Se seleccionaron 349 episodios de pacientes con edad media 82 ± 11 años, 51% mujeres. La mortalidad fue del 10,3%, asociada a la edad, demencia y presentación como sepsis grave/shock séptico ($p < 0,05$). Los aislamientos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (*E. coli*) (53,6%), *Klebsiella* spp. (8,7%) y *Enterococcus* spp. (6,6%). Un 13% del total de los aislamientos correspondían a *E. coli* y *Klebsiella* spp. con betalactamasas de espectro extendido; el uso previo de antibióticos, cuidados socio-sanitarios y catéter urinario permanente fueron predictores independientes ($p < 0,05$). El tratamiento empírico resultó adecuado solo en el 73,6% de los casos. La falta de adecuación se asoció a una mayor mortalidad ($p < 0,05$).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mbelhassen@hotmail.com (M. Belhassen García), Javipard2@hotmail.es (J. Pardo Lledias).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo colaborativo de estudio de infecciones urinarias en el anciano están relacionados en el anexo 1.

KEYWORDS

Urinary tract infection;
Empirical treatment;
Mortality;
Elderly;
Infection associated with bladder catheter

Conclusiones: La ITU del anciano que ingresa presenta una alta mortalidad. El tratamiento empírico es frecuentemente inadecuado y puede asociarse a una mayor mortalidad.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Urinary infection in the elderly**Abstract**

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) are one of the most frequent infections. In the elderly, they have multiple comorbidities. The objective of this work is to describe the clinical and microbiological epidemiology of elderly persons admitted for UTIs and to evaluate the suitability of empirical treatments and their implications regarding mortality.

Material and methods: An observational study was conducted during 2013-2015 in 4 public hospitals, with patients older than 65 years who were admitted to the Internal Medicine service with a microbiological diagnosis of UTI. Cases of asymptomatic bacteriuria were excluded. In-hospital mortality was analyzed. Univariate analysis and multivariate analysis was carried out.

Results: A total of 349 episodes were selected, with a mean age of 82 ± 11 years, 51% female. Mortality was 10.3% and was associated with age, dementia and sepsis and septic shock ($P < .05$). The most frequent organisms were *Escherichia coli* (*E. coli*) (53.6%), *Klebsiella* spp. (8.7%) and *Enterococcus* spp. (6.6%). *E. coli* and *Klebsiella* spp. with extended-spectrum beta-lactamases (13% of the total isolated) were associated with the previous use of antibiotics, community care treatment and a permanent urinary catheter ($P < .05$). The empirical treatment was adequate only in 73.6% of cases. As these treatments were associated with higher mortality, they were not considered adequate.

Conclusions: In the elderly, UTIs show a high mortality. Empirical treatment is often inadequate and may be associated with increased mortality.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la segunda causa de infección comunitaria que causa ingreso hospitalario^{1,2}, la tercera de infección nosocomial y, en pacientes hospitalizados por cualquier motivo, es un factor de riesgo asociado a la mortalidad^{3,4}. La edad avanzada es el factor de riesgo más vinculado a la aparición de las ITU, siendo uno de los principales indicadores de mortalidad^{5,6}. En el anciano, las ITU presentan, casi constantemente, las características de una infección complicada asociada generalmente a diabetes, inmunosupresión, uropatía obstructiva, cateterización de vejiga y otras. En un estudio llevado a cabo recientemente en Europa, las tasas más altas de resistencia a los antimicrobianos acontecieron en el anciano⁷. En España, los mayores de 65 años ya superan el 16% de la población total y, según las estimaciones, alcanzarán aproximadamente el 32% antes de 2050⁸.

En este sentido, los objetivos de este trabajo son describir las principales características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de aquellos ancianos ingresados por ITU, y valorar la idoneidad de los tratamientos empíricos en función de los cultivos finales y de su relación con la mortalidad.

Metodología

Se realizó un estudio observacional durante los años 2013-2015 en 4 hospitales de Castilla y León: Hospital Río Carrión y Hospital de San Telmo (Palencia) y Hospital Virgen de la Vega y Hospital Martínez Anido (Salamanca).

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes: a) pacientes > 65 años ingresados en el servicio de Medicina Interna; 2) se consideraron cualquiera de los siguientes síntomas: síndrome cístico, pielonefritis aguda o criterios presentados para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; se tuvo en cuenta la sepsis severa o el shock séptico cuando este cumplía con los criterios de la conferencia de consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS de 2001⁹; y 3) presencia de criterios microbiológicos de infección urinaria, confirmados mediante el aislamiento de un uropatógeno en cultivo de orina ($> 10^5$ UFC/ml) o cultivo de sangre (en este caso acompañado siempre de un sistemático de orina con esterasas o nitritos positivos). El criterio diagnóstico de ITU polimicrobiana se establece al detectar 2 cepas aisladas en el cultivo de orina.

Se utilizaron los criterios de Friedman¹⁰ para clasificar las UTI como nosocomiales (relacionado con cuidados socio-sanitarios o la comunidad)¹⁰.

Se utilizó en software SPSS-22 para el estudio estadístico. Los resultados obtenidos se expresaron como la media \pm desviación estándar (DE) y porcentaje. Los factores de riesgo se expresaron como ratio de odds (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para el análisis bivalente se utilizó la prueba de la χ^2 , así como para la evaluación de los factores relacionados con los aislados microbiológicos y la detección de productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El análisis multivariante solo se realizó con aquellas variables que mostraron significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante. Para evaluar y comparar la validez de los biomarcadores del shock, se realizaron curvas de características operativas para el receptor (ROC).

Resultados

Se incluyó a 349 episodios correspondientes a 330 pacientes. En la [tabla 1](#) se muestran las principales características de la población estudiada. De todos los episodios, 48,6% (169/349) fueron de origen comunitario, 24,9% (87/349) relacionados con cuidados socio-sanitarios y 26,6% (93/349) nosocomiales. El 55% de los episodios de infección urinaria se asociaron a sondas vesicales a largo plazo. El porcentaje de pacientes con cateterismo urinario fue significativamente más alto en el grupo ITU relacionados con cuidados socio-sanitarios y las nosocomiales que en el de origen comunitario (OR 2,6; IC del 95%: 1,6-4,0; $p < 0,001$).

Un 83,1% (290/349) mostró episodios de pielonefritis, de los cuales 57 pacientes (16,3%) desarrollaron sepsis grave o shock séptico. En cuanto a los marcadores inflamatorios, la procalcitonina fue un biomarcador de sepsis grave/shock séptico mejor que la proteína C reactiva (ABC-ROC 0,73 vs. 0,57; $p < 0,001$). La mortalidad total fue del 10% (37), con un rango que iba desde el 4,85% (infecciones de origen comunitario) al 16,8% (infecciones relacionadas con cuidados socio-sanitarios /nosocomiales), siendo la mitad directamente atribuibles a la ITU. De todas las variables epidemiológicas y clínicas analizadas, se asociaron a la mortalidad la edad ($p < 0,05$), los pacientes con ITU relacionada con cuidados socio-sanitarios o nosocomiales (OR 3,8; IC del 95%: 1,72-8,78, $p < 0,001$), la demencia (OR 4,1; IC del 95%: 1,75-9,9; $p < 0,001$) y la presentación clínica, como sepsis grave/shock séptico (OR 4,89; IC del 95%: 2,3-10,1; $p < 0,001$).

El microorganismo aislado con más frecuencia fue *Escherichia coli* (*E. coli*) (57,0%), seguido por especies de *Klebsiella* (9,7%) ([tabla 1](#)). Se detectó infección polimicrobiana en el 9,3% de los casos. En general, no encontramos diferencias significativas entre grupos de pacientes en cuanto a espectro microbiano, salvo en el caso de la ITU asociada a sonda vesical permanente, que presentó una mayor frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (OR 3,9; IC del 95%: 1,3-11,9; $p = 0,009$), así como de infecciones polimicrobianas (OR 3,3; IC del 95%: 1,3-7,8; $p = 0,004$).

Del total de cepas aisladas, 48 (13,9%) exhibían fenotipo BLEE: *E. coli* (38), *Klebsiella* spp.⁶ y polimicrobianas⁴. No hubo ninguna cepa de *Klebsiella* spp. o *E. coli* resistente a carbapenem. En la [tabla 2](#) se muestran las variables estadísticamente asociadas a la infección por BLEE. En el análisis multivariante, los únicos predictores de BLEE

Tabla 1 Características de los pacientes

Principales características	
Edad, media \pm DE, años	82 \pm 11
Sexo (mujer), n.º (%)	178 (51)
Lugar de la infección, n.º (%)	
Comunidad	169 (48,6)
Cuidados socio-sanitarios	93 (24,9)
Nosocomial	87 (24,3)
Factores de riesgo, n.º (%)	
Índice de Charlson	6,6 \pm 2,8
Diabetes mellitus	128 (36,6)
Sonda vesical permanente	192 (56,7)
Inmunosupresión	38 (10,9)
Uropatía estructural	181 (51,9)
Antibiótico 6 meses previos	158 (45,3)
Ingreso 3 meses previos	102 (29,3)
ITU previa	154 (44,1)
Demencia	157 (44,9)
Contexto clínico, n.º (%)	
Cistitis	59 (16,9)
Pielonefritis	290 (83,1)
Sepsis grave o shock	57 (16,3)
Hemocultivos positivos ^a	87 (40,2)
Mortalidad intrahospitalaria	36 (10,4)
Cepas aisladas ^b , n.º (%)	
<i>Escherichia coli</i>	199 (57,0)
<i>Klebsiella</i> spp.	34 (9,7)
<i>Proteus</i> spp.	27 (7,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	26 (7,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 (8,5)
<i>Morganella morganii</i>	7 (2,0)
<i>Citrobacter</i> spp.	5 (1,4)
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (2,2)
<i>Providencia</i> spp.	4 (1,1)
Otras	16 (4,5)

^a Ochenta y siete de 211 pacientes con hemocultivos realizados.

^b El 9,3% de los pacientes que tenían más de una cepa aislada (polimicrobiana).

fueron: uso previo de antibióticos (OR 5,5; IC del 95%: 2,4-12,6; $p < 0,001$), ITU asociada a los cuidados socio-sanitarios/nosocomial (OR 2,8; IC del 95%: 1,3-6,0; $p = 0,008$) e infección asociada a sonda vesical permanente (OR 2,3; IC del 95%: 1,04-5,1; $p = 0,039$). Por un lado, el 87,2% de las cepas aisladas de *E. coli* BLEE mostraron criterios de multiresistencia (resistentes a 3 o más clases de antibióticos). En nuestras series, *Enterococcus* spp. mostró unas tasas de sensibilidad del 84% a la ampicilina y del 100% a la vancomicina.

Se administró tratamiento antibiótico empírico en 294 (84,2%) episodios. Los antibióticos empíricos más utilizados en nuestro entorno fueron las cefalosporinas de tercera generación (21%), seguidas por las penicilinas con los inhibidores de la betalactamasa (piperacilina/tazobactam) (19%) y la amoxicilina-ácido clavulánico (15%), los carbapenemes (12%) y las fluoroquinolonas (10%). La terapia antibiótica

Tabla 2 Factores de riesgo de infección por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en ITU en ancianos hospitalizados. Estudio univariante

Variabales analizadas	% BLEE	OR (IC del 95%)	p
Edad > 85 vs. < 85 años	20,4 vs. 20,3	1,0 (0,53-1,889)	0,096
Mujeres vs. hombres	14,8 vs. 27,2	0,4 (0,24-0,88)	0,018
Demencia vs. no demencia	23,8 vs. 15,7	1,98 (1,01-3,85)	0,042
Diabetes vs. no diabetes	18,6 vs. 20,8	0,8 (0,44-1,70)	0,68
Esteroides vs. no esteroides	33,3 vs. 18,3	2,2 (0,93-5,33)	0,066
UPP vs. no UPP	37,7 vs. 18,5	2,64 (1,18-5,91)	0,015
Cuidados socio-sanitarios vs. comunidad	30,4 vs. 10,6	3,70 (1,80-7,44)	< 0,001
ITU vs. no ITU previa	26,7 vs. 15,0	2,06 (1,07-3,96)	0,027
Antibióticos < 6 meses ^a vs. no antibióticos	34,3 vs. 7,6	6,33 (2,85-14,04)	< 0,001
Ingreso previo < 3 meses ^b	36,7 vs. 14,6	3,39 (1,69-6,78)	< 0,001
Sonda vesical permanente	28,5 vs. 11,1	3,18 (1,58-6,38)	0,001

ITU: infecciones del tracto urinario; UPP: úlceras por presión.

^a Uso de antibióticos recetados en los 6 meses previos al ingreso.

^b Ingreso hospitalario en los 3 meses anteriores.

combinada fue elegida por el 8% de los pacientes. El uso de carbapenemes se asoció a pacientes con sonda vesical (OR 3,04; IC del 95%: 1,4-6,6; $p = 0,004$), en especial con presentación clínica de shock séptico (OR 4,9; IC del 95%: 1,8-13,4; $p < 0,001$). El tratamiento antibiótico empírico inicial fue adecuado únicamente en el 72,6% de los aislamientos finales. No encontramos diferencias relacionadas con la residencia de los pacientes ($p < 0,05$). Se asoció una mortalidad menor con el tratamiento adecuado que con los inadecuados (6,6 vs. 17,2%; OR 0,38; IC del 95%: 1-0,8; $p = 0,009$).

Discusión

El envejecimiento de la población, especialmente relevante en nuestra comunidad, y la alta frecuencia de IU en este grupo han llevado a un creciente interés en saber cómo se comporta una ITU en los ancianos y cómo se debe tratar¹¹. En este estudio, incluimos a pacientes ancianos con un diagnóstico definitivo, con comorbilidades significativas y que, en muchos casos, portaban con catéteres urinarios permanentes. La presentación clínica más frecuente fue la pielonefritis con SIRS, a menudo asociada a sepsis grave o shock séptico.

Encontramos en nuestro estudio que la *E. coli* era la responsable de más de la mitad de las ITU, seguida por *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* y *Proteus* spp. No encontramos diferencias significativas entre microorganismos distintos ni diferentes subgrupos, excepto en infecciones urinarias asociadas a sondas vesicales, en las que la infección más frecuente fue por *P. aeruginosa* o bien polimicrobianas. La prevalencia de las enterobacterias productoras de BLEE fue inferior a la esperada y los factores predictores independientes fueron el uso previo de antibióticos, la ITU asociada a los cuidados socio-sanitarios y la infección asociada a cateterismo permanente. Estos factores son similares a los descritos en un estudio reciente sobre infección urinaria¹².

Otro objetivo de nuestro estudio fue describir la mortalidad global y la mortalidad atribuible. Dadas la avanzada

edad de los pacientes y la importancia de las comorbilidades presentes, consideramos únicamente la mortalidad intrahospitalaria y no la mortalidad a los 30 días. Durante el ingreso, más del 10% de los pacientes fallecieron, aunque solo la mitad de estos fueron directamente atribuibles a las ITU. Esta tasa de mortalidad es algo superior a la registrada en otras series de ITU globales, en las que el rango oscilaba entre el 3 y el 8,8%¹³⁻¹⁵, e idéntica a la proporcionada por otras series de ITU en el anciano¹⁶. Entre las variables analizadas, solo se asociaron a la mortalidad la edad, la infección asociada a los cuidados socio-sanitarios/nosocomial, la demencia y la presentación de sepsis grave/shock séptico. No encontramos en nuestras series ninguna de las otras variables epidemiológicas, clínicas o analíticas previamente descritas asociadas a la alta mortalidad^{15,16}.

En nuestro trabajo evaluamos el protocolo de tratamiento antibiótico administrado durante el período de estudio. Mostramos que el tratamiento empírico inadecuado, en función a los resultados microbiológicos, se asoció de manera general a una mortalidad más alta. Estos datos son parecidos a los que proporcionó un metaanálisis reciente de la infección por bacilos gramnegativos^{17,18} y difieren de lo que se presentó en un estudio reciente de ITU asociada a catéter¹⁹. Esta elevada mortalidad detectada apoya la instauración de protocolos de tratamientos empíricos para el tratamiento de la ITU en pacientes ancianos con factores de riesgo de mortalidad con betalactámicos de amplio espectro y carbapenemes, tal y como se sugirió en la reciente guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)²⁰.

Por último, es interesante señalar que el cumplimiento terapéutico con las guías de la SEIMC aumentaría el empleo en nuestros pacientes ancianos de tratamientos antibióticos empíricos con carbapenemes o betalactámicos de amplio espectro, lo que podría conducir a un aumento en el consumo de estos antibióticos en nuestros hospitales. Sin embargo, también es posible que, en un futuro inmediato, con la implementación de nuevos métodos microbiológicos de identificación rápida, como MALDI-TOF para la muestra directa de urocultivos y hemocultivos, no

solo podemos identificar de manera temprana el uropatógeno que causa la infección, sino también su perfil de resistencia²¹.

En conclusión, recalamos que la ITU en el anciano hospitalizado es una infección asociada frecuentemente al uso de catéteres vesicales y que presenta una alta mortalidad. En nuestro medio, la presencia de enterobacterias productoras de BLEE sigue siendo reducida y se vincula al empleo de antimicrobianos, al origen en residencias de ancianos y a las sondas vesicales permanentes. Una elección inadecuada del tratamiento antimicrobiano empírico se asocia con una alta mortalidad.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Virginia Velasco-Tirado y a Jose Angel Martin Oterino su colaboración en este trabajo.

Anexo 1. Grupo colaborativo de estudio de infecciones urinarias en el anciano

María García García, Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España; Inmaculada Galindo Pérez, Centro de Atención Primaria, Puente San Miguel, Santander, Cantabria, España; Adela Carpio-Pérez, Servicio de Medicina Interna, CAUSA, Salamanca, España.

Bibliografía

- Llor C, Hernández S. [Infectious disease in primary care: 1-year prospective study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:222–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.014>.
- [Consultado 8 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.vallhebron.com/ca> [Internet].
- Neuman MD, Archan S, Karlawish JH, Schwartz JS, Fleisher LA. The relationship between short-term mortality and quality of care for hip fracture: A meta-analysis of clinical pathways for hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2046–54, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02492.x>.
- Gruneir A, Bell CM, Bronskill SE, Schull M, Anderson GM, Rochon PA. Frequency and pattern of emergency department visits by long-term care residents —a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:510–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02736.x>.
- Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: A population-based study. *J Infect*. 2010;60:278–85, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12085>.
- Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Nieto Pol E, Torre Carballada JA. [Analises of the mortality in aged in an Internal Medicine Department]. *An Med Interna*. 2007;24:67–71.
- Kresken M, Körber-Irrgang B, Biedenbach DJ, Batista N, Besard V, Cantón R, et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in 3 European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.019>, 63.e1-63.e5.
- [Consultado 18 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es> [Internet].
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-6.
- 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.
- Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the elderly. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21:711–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2007.07.006>, ix.
- García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meilán E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: Development of a clinical decision-making nomogram. *Scand J Urol*. 2017;3:1–6.
- Van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1048–54, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12645>.
- García Viejo MA, Noguera Asensio A. Grupo de Trabajo de las Infecciones Urinarias del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Interna. *RCE*. 2010;210:537–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2009.12.015> [Urinary tract infections in internal medicine].
- Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: A prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:962–8, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12089>.
- Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2010.05.011>, e50-5.
- Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:395, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1123-5>.
- Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med*. 2014;25:523–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2014.04.009>.
- Babich T, Zusman O, Elbaz M, Ben-Zvi H, Paul M, Leibovici L, et al. Empirical Antibiotic Treatment Does Not Improve Outcomes in Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1799-805, <https://doi.org/10.1093/cid/cix680>. PubMed PMID: 29020203.
- de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:314-20, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>.
- Oviaño M, Gómara M, Barba MJ, Revillo MJ, Barbeyto LP, Bou G. Towards the early detection of β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by MALDI-TOF MS analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2259–62, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx127>.

Segundo artículo

Utilidad del hemocultivo en la infección del tracto urinario con fiebre en el anciano.

Objetivo principal: Evaluar la utilidad de los hemocultivos en la infección urinaria febril del anciano ingresado, sus factores de riesgo, causas de discordancia entre urocultivo y hemocultivo, utilidad de biomarcadores y la mortalidad.

Metodología: Estudio observacional, de pacientes ingresados en servicio de medicina interna, mayores de 65 años, con diagnóstico de infección urinaria.

Principales resultados:

- **Desde el punto de vista descriptivo:** 216 episodios con infección urinaria y hemocultivos realizados, 70 (32,4%) casos con bacteriemia. *Escherichia coli* 50 (71,4%) y *Proteus spp.* 6 (8,5%) fueron los aislamientos en hemocultivos más frecuentes. En 26 (12%) casos los hemocultivos fueron discordantes (aislamiento diferente del urocultivo). La mortalidad global fue del 9,1%.
- **Principales evidencias encontradas:** Entre las variables estudiadas sólo la presencia de shock séptico se asoció a mayor frecuencia de bacteriemia (OR=2,93, IC 95:1,0-8,5; p=0,04). Los factores asociados a discordancia fueron el ingreso en los 3 meses previos (OR=2,7, IC95: 1,266-6,123; p=0,02) y el uso de antibiótico previo al ingreso (OR=3,7, IC95: 1,487- 9,335; P=0,008). La mortalidad no se asoció con la presencia de bacteriemia (p>0,05).

Conclusiones: Un tercio de los ancianos ingresados por infección urinaria febril presentan hemocultivos positivos. La detección de bacteriemia no se asoció con mortalidad. La detección de hemocultivos discordantes es frecuente, especialmente en pacientes en tratamiento antibiótico o ingreso reciente.

Original breve

Elisa Álvarez Artero¹
Amaia Campo Núñez¹
Moisés García Bravo²
Inmaculada García García³
Moncef Belhassen García⁴
Javier Pardo Lledías⁵

Utilidad del hemocultivo en la infección del tracto urinario con fiebre en el anciano

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Carrión. Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA). Palencia, España.

²Servicio de Microbiología. Hospital Río Carrión. Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA). Palencia, España.

³Servicio de Microbiología. CAUSA. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca. España.

⁴Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca. España

⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander, Cantabria. España.

Article history

Received: 31 December 2020; Revision Requested: 27 January 2020; Revision Received: 31 January 2020; Accepted: 18 February 2021; Published: 15 April 2021

RESUMEN

Introducción. Las infecciones del tracto urinario constituyen una de las infecciones de la comunidad más frecuentes. El diagnóstico de infección urinaria en el anciano es complejo por su presentación y clínica. El objetivo del artículo es evaluar la utilidad de los hemocultivos en la infección urinaria febril del anciano ingresado, sus factores de riesgo, causas de discordancia entre urocultivo y hemocultivo, utilidad de biomarcadores y la mortalidad.

Material y métodos. Estudio observacional de pacientes ingresados mayores de 65 años, con diagnóstico de infección urinaria.

Resultados. 216 episodios con infección urinaria y hemocultivos realizados, 70 (32,4%) casos con bacteriemia. *Escherichia coli* 50 (71,4%) y *Proteus* spp. 6 (8,5%) fueron los aislamientos en hemocultivos más frecuentes. Sólo shock séptico se asoció a mayor frecuencia de bacteriemia (OR=2,93, IC 95: 1,0-8,5; p=0,04). En 26 (12%) casos los hemocultivos fueron discordantes (aislamiento diferente del urocultivo). La mortalidad global fue del 9,1%, sin asociación con la presencia de bacteriemia (p>0,05).

Conclusiones. Un tercio de los ancianos ingresados por infección urinaria febril presentan hemocultivos positivos. La detección de bacteriemia no se asoció con mortalidad. La detección de hemocultivos discordantes es frecuente especialmente en pacientes en tratamiento antibiótico o ingreso reciente.

Palabras clave: Infección del tracto urinario; anciano; tratamiento empírico; guía; Infección del tracto urinario asociada al catéter, tratamiento empírico adecuado.

Utility of the blood culture in infection of the urinary tract with fever in the elderly

ABSTRACT

Introduction. Urinary tract infections are one of the most common community infections. The diagnosis of urinary infections in the elderly is complex because of its presentation and clinic. The aim of this article is to evaluate the usefulness of blood cultures in febrile urinary tract infection in elderly patients, risk factors, causes of discordance between urine and blood cultures, usefulness of biomarkers and mortality.

Material and methods: Observational study of patients admitted over 65 years old, with urinary infections.

Results. A total of 216 episodes with urinary infections and blood cultures performed. 70 (32,4%) cases with bacteriemia. The most frequently detected isolates in blood cultures were: *Escherichia coli* 50 (71,4%) and *Proteus* spp. 6 (8,5%). Only septic shock was associated with a higher frequency of bacteraemia (OR=2,93, IC 95: 1,0-8,5; p=0,04). In 26 of the blood cultures a different isolation of the urine culture was detected. Overall mortality was 9.1%, with no association with the presence of bacteremia (p>0.05).

Conclusions: One third of elderly people hospitalized by tract urinary infection had bacteremia. Their detection was not associated with overall mortality. Disagree between blood and urine cultures in febrile is frequent, especially in patients with recent antibiotic treatment or recently hospitalized.

Key words: Tract urinary infection; elderly; empiric treatment; guideline; catheter-associated urinary tract infection, appropriate empirical treatment.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) constituyen una de las infecciones de la comunidad más frecuentes [1,2]. El

Correspondence:
Moncef Belhassen Garcia
Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas.
CAUSA. IBSAL. CIETUS, Universidad de Salamanca.
Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca, España.
E-mail: mbelhassen@hotmail.com.

diagnóstico requiere en contexto clínico la detección de un uropatógeno en orina [3].

Los ancianos, son un grupo de riesgo para infección urinaria y casi de forma universal presentan criterios de ITU complicada [4]. La mortalidad por esta infección de los pacientes ancianos hospitalizados es en algunas series mayor del 10% [5,6].

El diagnóstico de ITU es en este colectivo especialmente complejo pues con frecuencia son pacientes que presentan bacteriuria asintomática. Además, la presentación con clínica cistítica es poco habitual y debutan frecuentemente con fiebre en forma de pielonefritis con criterios asociados de sepsis.

En esta presentación el hemocultivo (HC) es una de las herramientas diagnósticas más usadas, aunque su utilidad puede depender de la población y ámbito de estudio [7]. Con indicaciones poco consensuadas, son en ocasiones motivo de controversia dado el mayor tiempo de obtención respecto a otras pruebas, los recursos invertidos en ellos y su falta de resultados inmediatos [8]. El objetivo del artículo es evaluar la utilidad de los hemocultivos en la infección urinaria febril del anciano ingresado, los factores de riesgo de bacteriemia, las causas de discordancia entre hemocultivos y urocultivos, la adecuación de biomarcadores (proteína C reactiva y procalcitonina) y la mortalidad.

METODOLOGIA

Población en Estudio. Estudio prospectivo observacional realizado en cuatro hospitales (Hospital Río Carrión y Hospital San Telmo del Complejo Asistencial de Palencia y Hospital Virgen de la Vega y Hospital Martínez Anido del Complejo Asistencial de Salamanca) entre los años 2013 y 2015. Se excluyeron los casos de bacteriuria asintomática [9]. Los criterios clínicos considerados para el diagnóstico de ITU febril fueron presentación de síndrome urinario infeccioso cístico (disuria, polaquiuria, nicturia) o datos de pielonefritis con dolor en fosa renal espontáneo y/o un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$ o $<35^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >32 rpm, leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$ ó leucopenia <4000 mm^3). Considerando sepsis grave el fallo de al menos un órgano o hipotensión remontable con fluidos, y shock séptico se definió como el cuadro de sepsis que precisó vasopresores para mantener una cifra tensional media ≥ 65 mmHg a pesar de fluidoterapia [10]. Los criterios de inclusión de un episodio de ITU son: i) pacientes ingresados en servicios de Medicina interna con más de 65 años, ii) manifestaciones clínicas compatibles, iii) criterios microbiológicos de ITU: aislamiento de un uropatógeno en urocultivo (UC) y/o en HC (en este caso siempre con sistemático de orina con esterasas positivos y/o nitritos positivos) y iv). Tener realizada una tanda de dos hemocultivos (4 botellas: 2 de aerobios y 2 de anaerobios), dos extracciones consecutivas en puntos diferentes, cultivando en medio aerobio y anaerobio.

Procedimientos microbiológicos y de laboratorio. Los hemocultivos se llevaron a cabo con sistema de automatizado

BACTEC 9240 blood-culture system (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD). El antibiograma se realizó mediante métodos de microdilución y la susceptibilidad o resistencia y fueron acordes al European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2015). Se consideró aislamientos discordantes al aislamiento en HC diferente al UC, por diverso microorganismo ó negatividad de alguno. Se determinaron los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en el momento del ingreso del paciente. Los valores de PCR se determinaron mediante un ensayo inmunoturbidimétrico (CRPLX, 0-439) en el analizador COBAS INTEGRA 400 (Roche, Alemania). Las concentraciones plasmáticas de PCT se determinaron mediante un ensayo con tecnología TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emisión) en el analizador Kryptor PCT (Brahms, Alemania). Los valores dados por la casa comercial para PCR y PCT respectivamente fueron 3 mg/L y 0,5 ng/mL.

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos se expresaron como la media \pm desviación estándar (DE) y el porcentaje. Los factores de riesgo se expresaron como odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizaron estudios inferenciales utilizando pruebas paramétricas (χ^2 , t student) y no paramétricas (McNemar) para los casos en que la aplicación de χ^2 no era posible. Se realizaron curvas de características operativas para el receptor (ROC) para evaluar y comparar la validez de los biomarcadores PCR y PCT. El análisis de los datos se realizó utilizando "IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp." (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales).

Aprobación ética. Este trabajo fue realizado de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki revisada en 2013. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del CAUSA, con el código asignado PI78/06/2018. Todos los datos clínicos y epidemiológicos fueron anonimizados.

RESULTADOS

Entre 349 episodios pertenecientes a 330 pacientes con ITU ingresados en medicina interna, se seleccionaron 216 episodios (207 pacientes) con fiebre y al menos dos hemocultivos realizados. Los datos recogidos para las distintas variables que caracterizan a la población de estudio se muestran en la Tabla 1. En 70 (32,4%) casos se aisló al menos un uropatógeno en hemocultivos. Los aislamientos más frecuentemente detectados fueron: *Escherichia coli* 50 (71,4%), *Proteus* spp. 6 (8,5%) casos y *Klebsiella* spp. 5 (7,1%). En dos casos se detectó sincrónicamente dos uropatógenos (*Proteus* spp./*Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus* spp./*E. coli*). No se encontraron casos de bacteriemia por *Enterococcus* spp.

Los factores de riesgo asociados a bacteriemia en la población en estudio (Tabla 2) fueron la presentación como shock séptico, presentación con dolor lumbar y la infección por *E. coli*. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) no se asoció a mayor frecuencia de bacteriemias.

Tabla 1		
Características principales de los pacientes incluidos		
Características principales (n= 216)	Bacteriémicos n=70 (%)	No bacteriémicos n=139 (%)
Edad (x±DE)	81±9	82±12
Mujer	32 (46,4)	78 (53,4)
Comunidad	34 (48,6)	63 (43,4)
Cuidados sanitarios	36 (51,4)	82 (58,9)
Nosocomial	20 (28,6)	36 (24,8)
Residencia	16 (22,9)	46 (31,7)
Patología/Antecedentes		
Diabetes Mellitus	29 (41,4)	54 (37,2)
Sonda urinaria permanente	34 (48,6)	94 (64,4)
Inmunosupresión	6 (8,6)	20 (13,7)
Uropatía estructural	36 (51,4)	76 (52,1)
Antibiótico 6 meses previos	28 (44,4)	72 (55)
Ingreso 3 meses previos	22 (35,5)	41 (65,1)
ITU previa	29 (44,6)	72 (71,3)
Deterioro cognitivo	20 (34,5)	79 (55,2)
Presentación clínica		
SRIS	42 (60)	86 (58,9)
Sepsis grave	17 (24,3)	24 (16,4)
Shock séptico	9 (12,9)	6 (4,1)
Dolor lumbar	10 (14,3)	4 (2,7)
Cistitis	22 (31,4)	32 (21,9)
Síndrome confusional	25 (35,7)	63 (71,6)
Otros	0	6 (4,1)
Mortalidad intrahospitalaria	7 (10)	19 (13)
Etiología		
<i>E. coli</i>	50 (71,4)	73 (52,5)
<i>Proteus spp.</i>	6 (8,6)	10 (6,8)
<i>Klebsiella spp.</i>	5 (7,1)	18 (12,9)
<i>Serratia spp.</i>	2 (2,9)	0
<i>Morganella morgagni</i>	2 (2,9)	2 (1,4)
<i>Enterococcus spp.</i>	0	8 (5,7)
Otros	5 (7,1)	18 (12,9)

La PCT resultó mejor predictor de bacteriemia que la PCR o que la cifra absoluta de leucocitos [Área bajo la curva (ABC) ROC 0,79 vs 0,63 vs 0,42, $p < 0,001$]. Para un valor de corte dado por la casa de 0,5 ng/mL, los cocientes de probabilidades positivo y negativo fueron 2,27 y 0,37, y los valores predictivos positivos y negativos fueron 0,65 y 0,85, respectivamente (para una probabilidad pre-prueba en nuestra población de 0,32).

En 26 (12%) de los 216 hemocultivos fueron discordantes. En 23 (88,4%) casos las discordancias fueron por negatividad en el urocultivo y en 3 (11,6%) por la detección de otro uropatógeno diferente no detectado en UC. Los factores asociados a discordancia fueron el ingreso en los 3 meses previos (OR=2,7, IC95: 1,266-6,123; $p=0,02$) y el uso de antibiótico previo al ingreso (OR=3,7, IC95: 1,487- 9,335; $P=0,008$).

Tabla 2 Factores de riesgo asociados a la bacteriemia en la ITU del anciano.		
Factores riesgo	OR (IC95%)	p
Deterioro cognitivo	0,55 (0,30-0,98)	0,043
Antibiótico 6 meses previos	0,53 (0,29-0,95)	0,035
Sonda urinaria permanente	0,63 (0,3-1,03)	0,06
Shock séptico	2,93 (1,0-8,5)	0,04
Presentación como dolor lumbar	5,9 (1,785- 19,608)	0,002
<i>E. coli</i>	2,8 (1,5-5,3)	p<0,001

La mortalidad global fue 12%, no detectando asociación entre la detección de bacteriemia y mortalidad ($p>0,05$). Los factores asociados fueron shock séptico (OR=8,4, IC95: 1,4-44; $p<0,03$) y filtrado glomerular <30 ml/min/1,74m² (OR=2,6, IC95: 1,112-6,485; $p=0,03$). La ITU bacteriémica por *E. coli* y *Klebsiella* BLEE presentó mayor mortalidad vs no BLEE (OR=5,2, IC95: 1,052-26,197; $p=0,03$).

DISCUSIÓN

En el documento de consenso sobre el manejo de ITU de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) se aborda la utilidad de la realización de hemocultivos desaconsejándose en la pielonefritis no complicada (recomendación E-II), y simultáneamente recomendándose en pacientes con infección complicada o en pacientes con sepsis (recomendación B-II) [3]. En nuestro trabajo de ITU en anciano hasta un tercio de los pacientes con hemocultivos realizados fueron positivos, lo que concuerda con otras series publicadas 15-42% [5]. Encontramos al igual que lo presentado por otros autores que, aunque la etiología de ITU es variada, *E. coli* fue el responsable de la mayor parte de los casos de infección bacteriémica [5,11]. Por el contrario, la infección por *Enterococcus* spp. (causa frecuente de ITU complicada) no fue responsable de ningún caso de bacteriemia. Este hallazgo también ha sido referido por otros autores [5]. En nuestra serie no encontramos que la producción de BLEE en *E. coli* o *Klebsiella* spp. se asociara a un riesgo de bacteriemia.

Otro de los objetivos de nuestro trabajo fue evaluar los factores de mayor riesgo de bacteriemia en esta infección. Así la presencia de dolor lumbar o shock séptico presentaba mayores tasas de bacteriemia. Este dato difiere con lo detectado en otros trabajos [5]. Encontramos también *E. coli* responsable de tres cuartas partes de los casos con bacteriémicos, siendo este aislamiento un factor de riesgo para bacteriemia. Este hecho ha sido resaltado en otros trabajos de ITU [5]. Por otra parte, detectamos una tendencia de menor bacteriemia en infección asociada a catéter urinario permanente. Este dato también es reseñado por otros autores [12] y puede explicarse por la mayor frecuencia de uropatógenos diferentes de *E. coli* con menor capacidad invasiva.

Se evaluaron varios biomarcadores como predictores de bacteriemia en la ITU del anciano. Los biomarcadores ideales son aquellos con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, ya que nos garantizan una correcta decisión clínica. La PCT en casos de sepsis grave/shock séptico presenta una mayor precisión que la PCR o que la leucocitosis. [8, 13-16]. Es posible que sea el biomarcador con mejor capacidad diagnóstica y pronóstica en la actualidad.

En nuestro trabajo el mejor biomarcador fue la procalcitonina con ABC próximo a 0,8. Estos resultados están alejados de los presentados por Julián-Jimenez *et al.* (ABC 0,99) [13] y están en la línea a los referidos por otros autores [14,15]. Sin embargo, con un cociente de probabilidad negativo de 0,37, creemos no se puede considerar útil la PCT en la exclusión de una infección bacteriémica. En situaciones con menor probabilidad pre-prueba es posible que la procalcitonina tenga mejor valor predictivo negativo en la exclusión de una infección bacteriémica.

Estudiamos asociación mortalidad global y bacteriemia, y al igual que otros estudios similares en población anciana no detectamos diferencias entre los pacientes con y sin hemocultivos positivos [5,12].

Otra de las utilidades potenciales del hemocultivo pudiera ser el diagnóstico de infecciones por uropatógenos infrecuentes como *Staphylococcus* spp. o *Candida* spp. y otros. En estos casos se exige el aislamiento simultáneo en urocultivo y hemocultivo como indicación de tratamiento. En nuestro trabajo detectamos menos de un 1% de ITU de esta causa, lo que establece la escasa utilidad del hemocultivo en esta indicación.

Otro aspecto a reseñar en nuestro trabajo fueron los resultados discordantes entre el urocultivo y los hemocultivos. En nuestro estudio en población anciana, las discordancias encontradas fueron superiores al 11%. Estas discordancias son mayores que las presentadas en mujeres jóvenes con pielonefritis cercanas al 2% [17], y similares a las presentadas en ITU complicadas [18]. Al igual que lo demostrado en otras series uno de los factores más frecuentes asociado a la discordancia fue el tratamiento antibiótico previo.

Finalmente, creemos que en la clínica asistencial el diagnóstico de ITU febril en ancianos con múltiples comorbilidades es siempre complicado. La frecuente ausencia de clínica cistítica, sumado con la presencia casi constante de bacteriuria hace siempre pensar en este origen. Así, la detección en hemocultivo de microorganismos no habituales como uropatógeno, puede ayudar enormemente en el establecimiento de otros diagnósticos alternativos.

Este estudio tiene ciertas limitaciones. La primera limitación a la hora de recogida de datos puesto que provienen de hospitales diferentes, aunque se siguió un protocolo, hubo pérdida de algún dato. Por otro lado, se recogen episodios de ITU en mismos pacientes, lo que puede llevar a un sesgo si mismas variables se repiten en esos mismos pacientes. Los patrones de resistencia pueden no ser extrapolables a otros hospitales puesto que son reflejo de la epidemiología local. Por último, es una muestra pequeña, lo que sesga los datos de mortalidad.

En la infección del tracto urinario del anciano que ingresa, la detección de bacteriemia es muy frecuente. La PCT resultó el bio-marcador más útil como predictor de bacteriemia, aunque un resultado negativo no permite excluirla en estos pacientes. La detección de bacteriemia no se asoció con mortalidad global.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):523-7. doi: 10.1016/j.ejim.2014.04.009
2. LE Nicolle MD F. Urinary Tract Infections in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009; 25(3):423-36. doi:10.1016/j.cger.2009.04.005
3. De Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(5):314-20. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.005.
4. Artero EÁ, Nuñez AC, Bravo MG, Calvo OC, García MB, Lledias JP, et al. Infección urinaria en el anciano. *Rev Clin Esp.* 2019; 219(4):189-93. doi:10.1016/j.rce.2018.10.009
5. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection. *Am J Med Sci* 2016; 1-5. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.031
6. Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; e52:50-55. doi: 10.1016/j.archger.2010.05.011
7. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017. 62. Rodríguez Díaz JC (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
8. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30:245-56. PMID: 2827622
9. Zboromyrska Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. 2019. 14b. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Zboromyrska Y (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 23;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
11. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci.* 2006; 332(4):175-80. doi: 10.1097/00000441-200610000-00004.
12. Shimoni Z, Cohen R, Avdiaev R, Froom P. Treatment of febrile geriatric patients with suspected urinary tract infections in a hospital with high rates of ESBL producing bacteria: a cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6:e013696. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013696
13. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(3): 177-90 doi: 10.1016/j.eimc.2013.01.005
14. van derStarre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10):1048-54. doi: 10.1111/1469-0691.12645.
15. Caffarini EM, DeMott J, Patel G, Lat I. Determining the Clinical Utility of an Absolute Procalcitonin Value for Predicting a Positive Culture Result. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 24;61(5):1303-6. doi: 10.1128/AAC.02007-16
16. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc).* 2012; 139: 33-7. doi:10.1016/j.medcli.2011.09.018
17. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, Almela M, Vila J, Mensa J. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis.* 2003; 37(8):1127-30. doi: 10.1086/378291.
18. Spoorenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher ME-JL, Geerlings SE. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(8):0476-9. doi: 10.1111/1469-0691.12491

Tercer artículo

“Pielonefritis en el anciano hospitalizado: uso antimicrobiano habitual y adecuación a las guías.”

Objetivo principal: Evaluar en ancianos hospitalizados por pielonefritis la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico (TAEI), los antibióticos prescritos, factores de riesgo implicados y consecuencias.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo en mayores de 65 años ingresados durante 2012-2017 en los hospitales de Palencia y Salamanca con diagnóstico de pielonefritis. Se consideró tratamiento antibiótico empírico inadecuado aquel que no se ajustaba a las indicaciones de la Guía de la SEIMC (2016).

Principales resultados:

- **Desde el punto de vista descriptivo:** 292 episodios, edad media 82 ± 10 años, 48,3% varones. Se aisló *Escherichia coli* 53,8% y *Klebsiella spp.* 8,9%. En 180 episodios (61,6%) recibieron tratamiento empírico inadecuado.
- **Principales evidencias encontradas:** Las dos causas más frecuentes de TAEI fueron el uso de antibióticos no incluidos en guía 107 (59,5%) y el uso de cefalosporinas 2a-3a generación en pacientes con factores riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido 63 (35%). La ausencia de identificación de riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido fue el principal factor de riesgo para TAEI y la presencia de sepsis grave/shock factor de protección ($p < 0,05$). El TAEI no se asoció a mayor mortalidad ($p > 0,05$).

Conclusiones: La adecuación antibiótica en el anciano que ingresa por pielonefritis complicada es baja. La falta de identificación de factores de riesgo para enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido fue el principal factor. El tratamiento empírico inadecuado no se asoció a una mayor mortalidad.

Medicina Clínica Práctica

PIELONEFRITIS EN EL ANCIANO HOSPITALIZADO: USO ANTIBIOTICO HABITUAL Y ADECUACIÓN A LAS GUIAS.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original article / Original
Keywords:	infección del tracto urinario; Pielonefritis; programa de optimización de uso de antimicrobianos; gérmenes multirresistentes; mortalidad; bacteriemia; inmunosupresión
Corresponding Author:	Moncef Belhassen-Garcia Salamanca, Spain
First Author:	Elisa Alvarez Artero
Order of Authors:	Elisa Alvarez Artero Amaia Campo Nuñez Moises Garcia Bravo Inmaculada Garcia Garcia Moncef Belhassen-Garcia Javier Pardo Lledias
Abstract:	<p>Introducción La pielonefritis en el anciano presenta una incidencia y morbi-mortalidad elevada. El incremento de resistencias hace imprescindible un buen manejo empírico. Método Estudio observacional retrospectivo en mayores de 65 años ingresados durante 2012-2017 en los hospitales de Palencia y Salamanca con diagnóstico de pielonefritis. Se consideró tratamiento antibiótico empírico inadecuado aquel que no se ajustaba a las indicaciones de la Guía de la SEIMC (2016). Resultados 292 episodios, edad media 82±10 años, 48,3% varones. Se aisló Escherichia coli 53,8% y Klebsiella spp. 8,9%. En 180 episodios (61,6%) recibieron tratamiento empírico inadecuado, las dos causas más frecuentes fueron el uso de antibióticos no incluidos en guía 107 (59,5%) y el uso de cefalosporinas 2^a-3^a generación en pacientes con factores riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido 63 (35%). La ausencia de identificación de riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido fue el principal factor de riesgo para TAEI y la presencia de sepsis grave/shock factor de protección (p<0,05). El TAEI no se asoció a mayor mortalidad (p>0,05). Conclusiones La adecuación antibiótica en el anciano que ingresa por pielonefritis complicada es baja. La falta de identificación de factores de riesgo para enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido fue el principal factor. El tratamiento empírico inadecuado no se asoció a una mayor mortalidad.</p>
Suggested Reviewers:	Jose Luis Perez Arellano luis.perez@ulpgc.es Juan Luis Muñoz Bellido jlmubel@usal.es
Opposed Reviewers:	

TITULO

PIELONEFRITIS EN EL ANCIANO HOSPITALIZADO: USO ANTIBIOTICO HABITUAL Y ADECUACIÓN A LAS GUIAS.

TITULO RESUMIDO

PIELONEFRITIS: ADECUACION A LAS GUIAS

TITLE

PYELONEPHRITIS IN THE ELDERLY HOSPITALISED: REGULAR ANTIBIOTIC USE AND ADEQUACY TO GUIDELINES.

RUNNING TITLE

PYELONEPHRITIS: ADEQUACY TO THE GUIDELINES.

ABSTRACT

Introducción: La pielonefritis en el anciano presenta una incidencia y morbi-mortalidad elevada. El incremento de resistencias hace imprescindible un buen manejo empírico.

Método: Estudio observacional retrospectivo en mayores de 65 años ingresados durante 2012-2017 en los hospitales de Palencia y Salamanca con diagnóstico de pielonefritis. Se consideró tratamiento antibiótico empírico inadecuado aquel que no se ajustaba a las indicaciones de la Guía de la SEIMC (2016).

Resultados: 292 episodios, edad media 82 ± 10 años, 48,3% varones. Se aisló *Escherichia coli* 53,8% y *Klebsiella* spp. 8,9%. En 180 episodios (61,6%) recibieron tratamiento empírico inadecuado, las dos causas más frecuentes fueron el uso de antibióticos no incluidos en guía 107 (59,5%) y el uso de cefalosporinas 2^a-3^a generación en pacientes con factores riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido 63 (35%). La ausencia de identificación de riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido fue el principal factor de riesgo para TAEI y la presencia de sepsis grave/shock factor de protección ($p<0,05$). El TAEI no se asoció a mayor mortalidad ($p>0,05$).

Conclusiones: La adecuación antibiótica en el anciano que ingresa por pielonefritis complicada es baja. La falta de identificación de factores de riesgo para enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido fue el principal factor. El tratamiento empírico inadecuado no se asoció a una mayor mortalidad.

PALABRAS CLAVE

Infección del tracto urinario; pielonefritis; programa de optimización de uso de antimicrobianos; gérmenes multirresistentes; mortalidad; bacteriemia; inmunosupresión.

ABSTRACT

Introduction: Pyelonephritis in the elderly present high incidence and morbidity-mortality. The increase in resistance makes good empirical handling essential.

Methods: Retrospective observational study in people over 65 years old admitted during 2012-2017 to Palencia and Salamanca hospitals with a diagnosis of pyelonephritis. Inadequate empirical antibiotic treatment (TAEI) was defined if it conformed to the indications of the SEIMC Guide (2016).

Results:

292 episodes, mean age 82 ± 10 years, 48.3% male. *Escherichia coli* 53.8% and *Klebsiella* spp 8.9% were the most frequently microbiological isolation found. In 180 episodes (61.6%) received inadequate empirical treatment, the two most frequent causes were the use of antibiotics not included in the guidelines 107 (59.5%) and the use of 2nd-3rd generation cephalosporins in patients with risk factors for Extended spectrum beta-lactamases 63 (35%). Absence of identification of risk factors of broad-spectrum beta-lactamas was found associated to TAEI ($p < 0,05$). Inadequate treatment did not increase mortality ($p > 0,05$).

Conclusions: The adequacy of antibiotic use in the elderly admitted for pyelonephritis according to the SEIMC Guidelines is low. The lack of identification of risk factors for ESBL-producing Enterobacteriaceae was the main factor involved. Inadequate empirical treatment was not associated with increased mortality.

KEY WORDS

Urinary tract infection; pyelonephritis; antimicrobial stewardship programs; multiresistant; mortality; bacteremia; Immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) en el paciente anciano son una de las patologías más prevalentes en nuestro entorno. La ITU del anciano presenta una amplia variabilidad clínica con una mortalidad que alcanza el 10%(1). El incremento de las resistencias ha promovido la actualización de las guías de práctica asistencial en el manejo de ITU de sociedades científicas como la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)(2), y la Sociedad Europea de Urología(3). La evaluación de las prácticas de prescripción de

antimicrobianos en práctica clínica es uno de los puntos clave para la mejora de los programas de optimización de antibióticos (PROA), el conocimiento de esta realidad puede contribuir a una mejora en el desarrollo de estrategias de adecuación y uso antibiótico. El objetivo del presente trabajo es evaluar en ancianos hospitalizados por pielonefritis la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico (TAEI), los antibióticos prescritos, factores de riesgo implicados y consecuencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo en mayores de 65 años ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA) y Salamanca (CAUSA) con diagnóstico de ITU.

Definiciones:

Se definió **caso compatible con pielonefritis** como la suma de los dos siguientes: i) clínica compatible con pielonefritis aguda (temperatura ≥ 38 °C acompañado de dolor espontáneo a la exploración de localización renoureteral y piuria)(4) ii) criterios microbiológicos de infección urinaria, confirmados por aislamiento de un uropatógeno en cultivo de orina ($> 10^5$ UFC/ml, $> 10^3$ UFC/ml en pacientes cateterizados, $> 10^4$ UFC/ml en mujeres) o cultivo de sangre, en este caso, acompañado de un sistemático de orina con piuria y la ausencia de otro foco infeccioso. Los criterios de sepsis/shock séptico se tomaron de la tercera conferencia de consenso sobre sepsis y shock séptico (Sepsis-3)(5).

Se definió **pielonefritis complicada** si el paciente era hombre, si existían alteraciones funcionales y/o anatómicas del tracto urinario, si el paciente era portador de sonda urinaria permanente, había sufrido instrumentación reciente en tracto urinario, o presentaba inmunodepresión (diabetes mellitus, neoplasias, tratamiento con corticoides)(3).

Se **definió TAEI** si el antibiótico utilizado empíricamente no se ajustaba a las indicaciones de la guía española de la SEIMC(2). Se consideraron tratamientos inadecuados en pielonefritis complicada la utilización empírica de cualquiera de los siguientes: amoxicilina-clavulánico, cotrimoxazol, quinolonas, nitrofurantoína y fosfomicina trometmlol en pielonefritis.

Se consideraron tratamientos empíricos inadecuados en pielonefritis complicada con factores de riesgo de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) la utilización de los anteriores más cefalosporinas de 2ª y 3ª generación.

No se contemplaron como inadecuaciones de tratamiento antimicrobiano en sepsis grave/shock séptico la ausencia de inclusión de aminoglucósido ni cobertura frente a enterococos.

Se definieron como **portadores de factores de riesgo de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)** aquellos que cumplían ≥ 1 criterio: infección asociada a cuidados sanitarios, antibioterapia previa, ingreso reciente, cateterización urinaria, ITU recurrente(6).

Procedimientos microbiológicos:

La toma de urocultivos se realizó de acuerdo con las recomendaciones existentes en de los dos complejos hospitalarios y se cultivaron usando un medio convencional de McConkey y un medio de agar sangre para bacterias Gram positivas y levaduras. Se extrajeron entre 1 y 3 hemocultivos seriados cultivados en medio aerobio y anaerobio con sistema de automatizado BACTEC 9240 blood-culture system (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD). Los antibiogramas se realizaron mediante métodos de microdilución. La sensibilidad antibiótica se estableció acorde al European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2015). Los aislamientos de un mismo paciente con diferentes perfiles de susceptibilidad fueron considerados de diferentes.

Análisis de los datos

Los resultados se expresaron como media \pm Desviación estándar (DE) y porcentaje. Los factores de riesgo se expresaron como Odds Ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. El análisis de los datos se realizó con IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Aprobación ética

Este trabajo fue realizado de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki revisada en 2013. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del CAUSA, con el código asignado PI78/06/2018. Dado que se trataba de un estudio observacional retrospectivo, se aceptó el análisis de datos sin el consentimiento informado previo de los participantes. Todos los datos clínicos y epidemiológicos fueron anonimizados.

RESULTADOS

Se estudiaron 292 episodios cuyas características principales se muestran en la tabla 1, con una edad media de 82 ± 10 años, el 48,3% eran varones. Los patógenos aislados más frecuentemente detectados fueron *E. coli* 157 (53,8%), *Klebsiella* spp. 26 (8,9%), *Enterococcus* spp. 22 (7,5%),

Proteus spp. 21 (7,2%) y *P. aeruginosa* 15 (5,1%). Un total de 20 episodios (6,8%) fueron polimicrobianos. El 14% fueron portadores de uropatógenos productores de BLEE.

Un total de 180 (61,6%) episodios presentaban un tratamiento antibiótico empírico inadecuado (TAEI) (**tabla 1**) en relación a la guía de referencia, y en 83 (28,4%) de los casos el aislamiento microbiológico resultó resistente al antimicrobiano elegido.

El principal factor de riesgo para TAEI (**tabla 2**) fue la presencia de factores de riesgo para BLEE ($p=0,03$). La presentación como sepsis grave /shock resultó un factor protector ($p<0,001$).

La mortalidad global intrahospitalaria fue del 11%, no siendo el TAEI un factor de riesgo global de mortalidad ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

El tratamiento empírico de las cistitis complicadas en población anciana es controvertido. Así en documentos de consenso recomiendan no realizar tratamiento antibiótico empírico y esperar la identificación y antibiograma para antibioterapia dirigida (grado de recomendación B)(7). Otros trabajos, sin embargo, muestran como el retraso del tratamiento antimicrobiano aumenta el riesgo de ingreso hospitalario, bacteriemia y muerte(8).

Menos discusión despierta la indicación de un tratamiento antibiótico empírico en el anciano que ingresa con pielonefritis. Aunque existen diferencias entre guías (9) en general estas aconsejan iniciar el tratamiento empírico sin esperar resultados microbiológicos. En un documento de consenso en España avalado por diferentes sociedades médicas recomienda la elección antimicrobiana según la gravedad y la presencia de factores de riesgo específicos para BLEE (6).

Este estudio desarrollado en centros hospitalarios de Castilla y León explora la adecuación en el tratamiento antibiótico de forma retrospectiva. Todos los pacientes presentaban características clínicas de pielonefritis complicada, encontrando que más del 60% fueron tratados con esquemas de tratamiento alejados de estas recomendaciones. Este preocupante dato puede deberse a diferentes causas. Primero, por una presentación clínica de la ITU en ancianos frecuentemente indiferenciada en el que la presencia de un estado confusional dificulta inicialmente la diferenciación con otros focos infecciosos. En este sentido el uso de fluorquinolonas o de amoxicilina-clavulánico -más orientadas al tratamiento de infección respiratoria- en muchos de los pacientes de nuestro estudio apoya estos datos. En segundo lugar, la infravaloración del riesgo de resistencias muy frecuentes actualmente, y particularmente la existencia de uropatógenos productores de BLEE. Así puntajes de predicción de riesgo de BLEE como los presentados por Tumbarello *et al.* (10) pueden ser útiles para identificar estos pacientes y optimizar el tratamiento empírico.

Por otra parte, la prevalencia detectada en nuestro estudio de TAEI puede estar infravalorada, dado que nosotros no incluimos como inadecuación la falta de utilización de aminoglucósidos (AMG) para gram negativos o la cobertura para enterococos, en pacientes ancianos con sepsis grave/shock. La frecuente existencia de enfermedad renal crónica reagudizada en ancianos incrementa el riesgo de toxicidad por AMG. Además, en un reciente estudio tampoco nuestro grupo detectó diferencias en la mortalidad en pacientes tratados con cobertura para enterococos (11).

Otro resultado preocupante fue que en una cuarta parte de los pacientes el aislamiento detectado fue resistente al tratamiento empírico seleccionado. Teniendo en cuenta que la mortalidad de la ITU en el anciano ingresada se sitúa próxima al 10% (4,12), conocer la implicación del TAEI en la mortalidad fue otro aspecto a evaluar. En nuestro trabajo, sin embargo, no encontramos que el TAEI fuera una variable asociada a mortalidad. Esto puede ser debido a posibles sesgos de selección por su carácter retrospectivo, ya que pacientes con presentación clínica mas grave fueron tratados con antibióticos de mayor espectro como carbapenémicos y penicilinas antipseudomónicas.

CONCLUSIONES

La adecuación del uso de antibióticos en el anciano que ingresa por pielonefritis complicada es baja. Los principales antibióticos que se usaron de manera inadecuada fueron las fluorquinolonas, amoxicilina-clavulanico y las cefalosporinas, debido sobre todo a la falta de identificación de factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE. El tratamiento empírico inadecuado no se asoció a una mayor mortalidad.

REFERENCIAS

1. Viejo MAG, Asensio AN, las Infecciones Urinarias del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas GTEI de la Sociedad Española de Medicina Interna de G de T. La infección del tracto urinario en los servicios de medicina interna. *Revista Clínica Española*. Elsevier; 2010 Dec 1;210(11):537–44. DOI: 10.1016/j.rce.2009.12.015
2. De Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, 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). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. SEGO; 2017 May 1;35(5):314–20. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005.
3. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2020. European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition., vol. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020, Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
4. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection. *The American Journal of the Medical Sciences*. Elsevier; 2016 Aug 6;:1–5. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.05.031
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287
6. Lee DS, Lee CB, Lee S-J. Prevalence and Risk Factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. *Korean J Urol*. 2010;51(7):492–6. DOI: 10.4111/kju.2010.51.7.492
7. R. Fernández Urrusuno. Grupo de Trabajo de la Guía. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe, 3ª edición, Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, 2018.
8. Gharbi Myriam, Drysdale Joseph H, Lishman Hannah, Goudie Rosalind, Molokhia Mariam, Johnson Alan P et al. Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: population based cohort study *BMJ* 2019; 364 :l525 DOI: 10.1136/bmj.l525
9. Malmros K, Huttner BD, McNulty C, Rodríguez-Baño J, Pulcini C, Tängdén T, et al. Comparison of antibiotic treatment guidelines for urinary tract infections in 15 European countries: Results of an online survey. *Elsevier B.V*; 2019 Sep 19;:1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.015
10. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. American Society for Microbiology Journals; 2011 Jul;55(7):3485–90 DOI: 10.1128/AAC.00009-11
11. Álvarez-Artero E, Campo-Nuñez A, García-García I, García-Bravo M, Cores-Calvo O, Galindo-Pérez I, et al. Infección urinaria por enterococos: Factores de riesgo y mortalidad. Estudio observacional. *Rev Clin Esp*. 2021 Mar 23;:1–9. (En prensa) DOI: 10.1016/j.rce.2020.09.005

12. Artero EÁ, Nuñez AC, Bravo MG, Calvo OC, Garcia MB, Lledias JP, et al. Infección urinaria en el anciano. Rev Clin Esp. 2019; 219(4):189–93. DOI:10.1016/j.rce.2018.10.009

Tabla 1. Características principales de los pacientes incluidos

Características principales (n= 292)	n (%)
Edad (x±DE)	82±10
Mujer	151 (51,7)
Comunidad	116 (39,7)
Cuidados sanitarios	176 (60,6)
Nosocomial	86 (48,8)
Residencia	90 (51,2)
Sin Factores de riesgo BLEE	54 (18,6)
Con un factor de riesgo BLEE	237 (81,4)
Patología/Antecedentes	
Diabetes Mellitus	105 (36,1)
Sonda urinaria permanente	172 (58,9)
Inmunosupresión	34 (11,6)
Uropatía estructural	123 (42,1)
Antibiótico 6 meses previos	132 (49,1)
Ingreso 3 meses previos	90 (34,6)
ITU previa	133 (47,8)
Deterioro cognitivo	139 (51,9)
Presentación clínica	
Sepsis grave	40 (13,7)
Shock séptico	14 (4,8)
Mortalidad intrahospitalaria	32 (11)
Tratamiento antibiótico empírico inadecuado	180 (61,6)
Causas de tratamiento inadecuado	n (%)
Antibiótico no contemplado en guías	107 (59,5)
Amoxicilina-clavulánico	50 (46,7)
Quinolonas	35 (32,7)
Cotrimoxazol	8 (7,5)
Otros	14 (13,1)
Cefalosporina en ITU complicada con FR BLEE	63 (35)
Fosfomicina Trometamol en ITU complicada	10 (5,5)

Tabla 2. Factores de riesgo para uso de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado en pacientes ancianos ingresados por infección del tracto urinario.

Características, n=292 episodios	Tratamiento antibiótico empírico inadecuado n(%)	OR (IC95) <i>p</i>
Edad >80 años vs ≤ 80 años	122 (68,5) vs 56 (31,5)	1,1 (0,67-1,85) 0,66
Varón vs mujer	82 (45,6) vs 98 (54,4)	0,7 (0,47-1,22) 0,27
ITU asociada a cuidados vs no asociada	115 (63,9) vs 65 (36,1)	1,4 (0,86-2,26) 0,15
Catéter urinario permanente vs no catéter	98 (54,4) vs 82 (45,6)	0,6 (0,37-1,00) 0,06
Diabetes mellitus vs no diabetes mellitus	68 (38) vs 111 (62)	1,2 (0,75-2,03) 0,45
Demencia vs no demencia	79 (48,8) vs 83 (51,2)	0,7 (0,44-1,19) 0,21
Neoplasia vs no neoplasia	11 (6,1) vs 169 (93,9)	1,1 (0,40-3,17) 0,51
Uropatía previa vs ausencia de uropatía	77 (42,8) vs 103 (57,2)	1 (0,66-1,73); 0,80
Portador de UPP vs no UPP	23 (12,8) vs 157 (87,2)	0,5 (0,30-1,06) 0,09
Infección urinaria previa vs no infección previa	78 (45,9) vs 92 (54,1)	0,8 (0,50-1,32) 0,46
Ingreso previo (<3 meses) vs no ingreso	55 (34,4) vs 105 (65,6)	0,9 (0,57-1,64) 0,51
Antibioterapia previa (6 meses) vs ausencia	80 (47,6) vs 88 (52,4)	0,8 (0,52-1,40) 0,61
Bacteriemia vs no bacteriemia	41 (39,4) vs 63 (60,6)	0,9 (0,57-1,61) 0,89
Índice de Charlson ≥3 vs <3	123 (93,2) vs 9 (6,8)	1,3 (0,53-3,66) 0,62
Sepsis severa/shock séptico vs no sepsis/shock	16 (8,9) vs 164 (91,1)	0,2 (0,11-0,43) <0,001
≥1 Factor de riesgo vs no factores BLEE*	153 (85,5) vs 26 (14,5)	1,9 (1,08-3,56) 0,030

*BLEE Beta-lactamasas de espectro extendido.

Cuarto artículo

“Infección urinaria por enterococos: Factores de riesgo y mortalidad. Estudio observacional.”

Objetivo principal: Este trabajo pretende definir los factores de riesgo asociados con las ITU causadas por enterococos y determinar su mortalidad global y los factores de riesgo predictivos.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre las ITU bacteriémicas por enterococos en pacientes hospitalizados. Se compararon 106 sujetos hospitalizados por ITU bacteriémicas por enterococos con una muestra aleatoria de 100 pacientes hospitalizados por ITU bacteriémicas por otras enterobacterias.

Principales resultados:

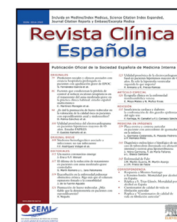
- **Desde un punto de vista descriptivo:** Se analizó un total de 106 sujetos hospitalizados por ITU por enterococos, 51 de ellos con hemocultivos positivos concomitantes. La distribución por especies fue: 83% por *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y 17% por *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). La puntuación media en el índice de comorbilidad de Charlson fue de $5,9 \pm 2,9$. En conjunto, la mortalidad hospitalaria fue del 16,5%.
- **Principales evidencias encontradas:** Al comparar las ITU bacteriémicas por enterococos con las causadas por otras enterobacterias se identificaron los siguientes factores predictivos independientes de ITU bacteriémicas por enterococos: sexo masculino, uropatía obstructiva, infección nosocomial, cánceres de vías urinarias y tratamiento antibiótico previo. La mortalidad se asoció con una mayor puntuación del score para la evaluación del daño orgánico secuencial (SOFA) (> 4), a enfermedades concomitantes graves, como inmunodepresión, hemopatía maligna y nefrostomía, y a la especie *E. faecium* y su patrón de resistencia a la ampicilina o la vancomicina ($p < 0,05$). Un tratamiento antibiótico empírico adecuado no se relacionó con un mejor pronóstico ($p > 0,05$).

Conclusiones: Los enterococos son una causa frecuente de ITU complicadas en pacientes con factores de riesgo. La elevada mortalidad vinculada con la severidad de la infección y el grado de comorbilidad podrían justificar un tratamiento empírico en pacientes de riesgo.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Infección urinaria por enterococos: Factores de riesgo y mortalidad. Estudio observacional

E. Álvarez-Artero^a, A. Campo-Nuñez^a, I. García-García^{b,c,d}, M. García-Bravo^a, O. Cores-Calvo^b, I. Galindo-Pérez^e, J. Pendones-Ulerio^b, A. López-Bernus^f, M. Belhassen-García^{f,*} y J. Pardo-Lledias^g

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Rio Carrión, Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA), Palencia, España

^b Servicio de Microbiología, CAUSA, Salamanca, España

^c Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^d Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^e Centro de Atención Primaria, Puente San Miguel, Cantabria, Santander, España

^f Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas, CAUSA, IBSAL, CIETUS, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Cantabria, España

Recibido el 7 de septiembre de 2020; aceptado el 23 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Infección urinaria;
Enterococos;
Mortalidad;
Bacteriemia;
Inmunodepresión

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los enterococos son una causa frecuente de infecciones del tracto urinario (ITU). Este trabajo pretende definir los factores de riesgo asociados con las ITU causadas por enterococos y determinar su mortalidad global y los factores de riesgo predictivos.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre las ITU bacteriémicas por enterococos en pacientes hospitalizados. Se compararon 106 sujetos hospitalizados por ITU bacteriémicas por enterococos con una muestra aleatoria de 100 pacientes hospitalizados por ITU bacteriémicas por otras enterobacterias.

Resultados: Se analizó un total de 106 sujetos hospitalizados por ITU por enterococos, 51 de ellos con hemocultivos positivos concomitantes. La distribución por especies fue: 83% por *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y 17% por *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). La puntuación media en el índice de comorbilidad de Charlson fue de $5,9 \pm 2,9$. Al comparar las ITU bacteriémicas por enterococos con las causadas por otras enterobacterias se identificaron los siguientes factores predictivos independientes de ITU bacteriémicas por enterococos: sexo masculino, uropatía obstructiva, infección nosocomial, cánceres de vías urinarias y tratamiento antibiótico previo. En conjunto, la mortalidad hospitalaria fue del 16,5% y se asoció con una mayor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbelhassen@hotmail.com (M. Belhassen-García).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.09.005>

0014-2565/© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: E. Álvarez-Artero, A. Campo-Nuñez, I. García-García et al., Infección urinaria por enterococos: Factores de riesgo y mortalidad. Estudio observacional, Revista Clínica Española, <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.09.005>

E. Álvarez-Artero, A. Campo-Nuñez, I. García-García et al.

puntuación del score para la evaluación del daño orgánico secuencial (SOFA) (> 4), a enfermedades concomitantes graves, como inmunodepresión, hemopatía maligna y nefrostomía, y a la especie *E. faecium* y su patrón de resistencia a la ampicilina o la vancomicina ($p < 0,05$). Un tratamiento antibiótico empírico adecuado no se relacionó con un mejor pronóstico ($p > 0,05$). **Conclusiones:** Los enterococos son una causa frecuente de ITU complicadas en pacientes con factores de riesgo. La elevada mortalidad vinculada con la severidad de la infección y el grado de comorbilidad podrían justificar un tratamiento empírico en pacientes de riesgo.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Urinary tract infection;
Enterococcus spp.;
Mortality;
Bacteremia;
Immunosuppression

Urinary tract infection caused by *Enterococcus* spp.: risk factors and mortality. An observational study

Abstract

Background and objective: Urinary tract infections (UTIs) are frequently caused by *Enterococcus* spp. This work aims to define the risk factors associated with UTIs caused by Enterococci and to determine its overall mortality and predictive risk factors.

Materials and methods: A retrospective study was conducted on bacteremic UTIs caused by *Enterococcus* spp. among inpatients. We compared 106 inpatients with bacteremic UTIs caused by *Enterococcus* spp. vs. a random sample of 100 inpatients with bacteremic UTIs caused by other enterobacteria.

Results: A total of 106 inpatients with UTIs caused by *Enterococcus* spp. were analyzed, 51 of whom had concomitant positive blood cultures. Distribution by species was 83% *E. faecalis* and 17% *E. faecium*. The mean Charlson Comorbidity Index score was 5.9 ± 2.9 . Upon comparing bacteremic UTIs caused by *Enterococcus* spp. vs. bacteremic UTIs caused by others enterobacteria, we found the following independent predictors of bacteremic UTI by *Enterococcus*: male sex, obstructive uropathy, nosocomial infection, cancers of the urinary system, and previous antimicrobial treatment. Overall, inpatient mortality was 16.5% and was associated with a higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (>4); severe comorbidities such as immunosuppression, malignant hemopathy, and nephrostomy; and *Enterococcus faecium* species and its pattern of resistance to ampicillin or vancomycin ($p < 0.05$). Appropriate empiric antibiotic therapy was not associated with a better prognosis ($p > 0.05$).

Conclusions: *Enterococcus* spp. is a frequent cause of complicated UTI in patients with risk factors. High mortality secondary to a severe clinical condition and high comorbidity may be sufficient for justifying the implementation of empiric treatment of at-risk patients.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

El género *Enterococcus* forma parte de la familia *Enterococcaceae*, que consta de más de 30 especies conocidas. *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) y *Enterococcus durans* son las tres especies principales que afectan a los seres humanos¹.

E. faecalis y *E. faecium* son causas raras de infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres jóvenes. No obstante, intervienen con frecuencia en infecciones complicadas. De hecho, estudios epidemiológicos recientes han revelado que estas especies constituyen la segunda causa de ITU complicadas, seguidas de *Escherichia coli* (*E. coli*), y representan el 7 al 25% del número total de casos de ITU^{2,3}.

A pesar de la elevada frecuencia de ITU por enterococos, existe una baja tasa de bacteriemia vinculada con

esta infección^{2,4}. Además, en el caso de ITU mixtas, en las que intervienen otros uropatógenos, el aislamiento de una especie enterocócica se considera un patógeno comensal y no suele tratarse⁵. Por un lado, los enterococos (especialmente *E. faecium*) muestran resistencia intrínseca a diversos antibióticos, entre ellos, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas y carbapenémicos, de uso habitual en las ITU complicadas. Además, en las guías de tratamiento de las ITU no suelen incluirse los glucopéptidos, el linezolid ni otros antibióticos eficaces contra bacterias grampositivas como parte de las recomendaciones empíricas. En la reciente guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el tratamiento de las ITU y la guía de la Asociación Europea de Urología (EAU) sobre las infecciones urológicas, se recomienda el tratamiento empírico de los enterococos en pacientes con factores de riesgo clásicos de esta infección⁶⁻⁸.

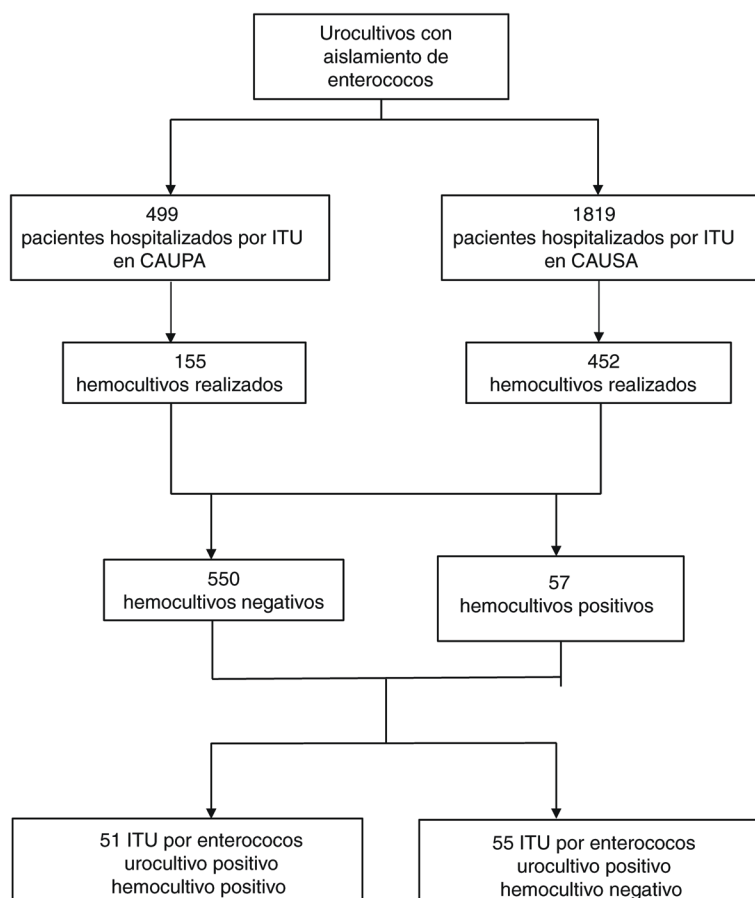


Figura 1 Perfil de los participantes.

Aunque en la bibliografía se han definido los factores de riesgo de bacteriemia general por enterococos, aún no están bien conceptualizados los factores de riesgo de ITU en particular y no se han demostrado adecuadamente las consecuencias de una demora en el tratamiento óptimo.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo de este trabajo consistía en describir las ITU por enterococos, identificar los factores de riesgo implicados en pacientes hospitalizados y analizar la tasa de mortalidad global y las consecuencias de un tratamiento empírico subóptimo.

Métodos

En primer lugar, se realizó un estudio observacional retrospectivo entre el 2012 y el 2017 en dos centros sanitarios de la Comunidad Autónoma de Castilla y León: Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA) y Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

Pacientes

Se revisaron las historias clínicas de pacientes hospitalizados con un diagnóstico de ITU por enterococos desde enero del

2012 hasta diciembre del 2017. En la figura 1 se presentan las características de estos sujetos.

Se incluyeron pacientes ingresados en cualquier servicio de estos centros con necesidad de hospitalización por manifestaciones clínicas compatibles con una ITU. Se consideró la existencia de ITU en caso de que el individuo manifestara síndrome vesical (disuria, polaquiuria o nicturia), pielonefritis aguda (dolor en fosa renal, fiebre $> 37,7^{\circ}\text{C}$, afectación parenquimatosa en las pruebas de imagen o criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SRIS]) o tuviera edad avanzada (> 65 años) junto con síndrome confusional y fiebre $> 37,7^{\circ}\text{C}$ sin otros focos infecciosos. Se consideró la existencia de sepsis o shock séptico en caso de cumplirse las recomendaciones del tercer documento internacional de consenso para la definición de sepsis y shock séptico⁹. Las puntuaciones SOFA y de bacteriemia de Pitt (PBS) se determinaron sistemáticamente en caso de obtener muestras. La PBS de cada paciente se calculó en el momento basal cuando se tomaron las muestras¹⁰. En la fecha inicial, se observaron los parámetros de hipotensión, ventilación mecánica, estado mental y temperatura máxima de la puntuación PBS. Se utilizaron los criterios de Friedman para clasificar las ITU como nosocomiales, asociadas con la asistencia sanitaria o extrahospitalarias¹¹.

Los criterios microbiológicos de ITU por enterococos se confirmaron mediante el aislamiento de *E. faecalis* o *E. faecium* en urocultivos (10^5 UFC/mL). Se seleccionó como casos a los pacientes con urocultivos y hemocultivos positivos concomitantes, así como una muestra aleatoria de personas con ITU por enterococos y un hemocultivo negativo para bacteriemia.

En segundo lugar, se compararon 106 pacientes hospitalizados por ITU bacteriémicas por enterococos con una muestra aleatoria de 100 sujetos hospitalizados por ITU bacteriémicas por otras enterobacterias. Se emplearon los mismos criterios diagnósticos clínicos y microbiológicos para enterobacterias que para enterococos.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: i) pacientes que presentaran otros focos infecciosos concomitantes y ii) aquellos que cumplieran la definición de bacteriuria asintomática (BA). Los datos de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron en un protocolo clínico con los principales datos demográficos, epidemiológicos y clínicos.

El tratamiento antibiótico empírico y dirigido, así como la solicitud de hemocultivos y estudios de imagen se dejaron a criterio del médico. En los dos centros se siguieron las recomendaciones habituales para recoger muestras conforme al protocolo. Las muestras de orina recogidas en condiciones limpias se sembraron en placas con agar sangre (BioMérieux, España) y agar MacConkey (BioMérieux, España) por medio de un asa calibrada de 0,001 mL. Las muestras recogidas a partir de sondas permanentes o sondaje transuretral también se sembraron en placas con agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLED) (bioMérieux, España). Todas las placas se incubaron durante 24 horas a 35-37 °C. Se consideró positivo un recuento de colonias de 10^5 UFC/mL. La identificación y la sensibilidad se determinaron con un sistema automático MicroScan WalkAway (Beckman Coulter, España). La concentración mínima inhibitoria (CMI) se interpretó de acuerdo con los valores umbral definidos por el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST). Cuando los resultados de los métodos bioquímicos no fueron concluyentes, se utilizó una espectrometría de masas de desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador del tiempo de migración (MALDI-TOF) para identificar las especies de enterococos.

Por último, en los pacientes con bacteriemia, se analizó la presencia de endocarditis mediante la práctica de un ecocardiograma.

Análisis de los datos

Los resultados se expresan en forma de media \pm desviación estándar (DE) y porcentajes. Los factores de riesgo se expresan en forma de razones de posibilidades (RP) con IC 95%. Se utilizó la prueba de la X^2 para evaluar los factores de riesgo de ITU por enterococos. También, se empleó esta misma prueba para analizar la mortalidad.

Se llevó a cabo un examen multifactorial de las variables que resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el análisis unifactorial. Se obtuvieron curvas de característica operativa del receptor (ROC) para determinar y comparar la validez de las puntuaciones PBS y SOFA como factores predictivos de mortalidad. Se realizó una regresión logística binaria con las variables significativas en el análisis

bifactorial. Se calculó la RP, con IC 95%, correspondiente a todas las variables significativas. El análisis de los datos se efectuó con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 25.0).

Resultados

En este estudio, se incluyeron 106 pacientes con ITU por enterococos. En la [tabla 1](#) se indican las principales características. Eran varones 73 (68,9%), con una edad media de $73,8 \pm 19$ años y una puntuación media en el índice de comorbilidad de Charlson de $5,9 \pm 2,9$. En total, el 87,6% de los sujetos tenía una puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3 .

Tuvieron ITU extrahospitalarias 33 (31,1%) pacientes, 23 (21,7%) padecieron ITU asociadas con la asistencia sanitaria y 50 (47,2%), ITU nosocomiales. De los sujetos con ITU por enterococos, 51 (48,1%) presentaron urocultivos y hemocultivos positivos. *E. faecalis* fue la cepa aislada con más frecuencia, en 88 pacientes (83%), seguida de *E. faecium* en 18 (17,0%). En nueve (8,4%) personas también se aislaron otras cepas de forma simultánea.

La puntuación SOFA media de los pacientes fue de $2,1 \pm 2,2$ y el 15% tuvo una puntuación SOFA > 5 . Presentaron sepsis 31 (29,2%) personas y siete (6,6%), shock séptico. En 21 (19,8%) individuos con ITU por enterococos se constató resistencia a la ampicilina y en el 5,3%, a la vancomicina. Además, un tercio de los pacientes con ITU por *E. faecium* mostró resistencia a ambos tipos de antibióticos.

Los factores de riesgo asociados con la resistencia a la ampicilina fueron: neoplasias hematológicas (RP = 5,8; IC 95%: 1,2 a 27,4; $p < 0,05$), neutropenia febril (RP = 8,5; IC 95%: 1,4 a 49; $p < 0,05$), trasplante de órgano sólido (RP = 3,3; IC 95%: 0,8 a 13,2; $p > 0,05$) y tratamiento inmunodepresor (RP = 3,2; IC 95%: 0,9 a 10,6; $p > 0,05$). La muestra aleatoria de 100 pacientes hospitalizados por ITU bacteriémicas por otras enterobacterias constó de 73 por *E. coli*, nueve por especies de *Proteus* spp, seis por especies de *Klebsiella* spp, tres por especies de *Enterobacter* spp, tres por especies de *Morganella* spp, tres por especies de *Providencia* spp y tres por especies de *Citrobacter* spp. En la [tabla 2](#) se presentan los resultados del análisis unifactorial de las ITU bacteriémicas por enterococos en comparación con las ITU bacteriémicas por enterobacterias.

Al contrastar las ITU bacteriémicas por enterococos con las causadas por otras enterobacterias, se identificaron los siguientes factores predictivos independientes de ITU bacteriémicas por enterococos: sexo masculino (RP = 6,1; IC 95%: 2,3 a 16,1), uropatía (RP = 4,1; IC 95%: 1,6 a 10,1), infección nosocomial (RP = 3,8; IC 95%: 1,4 a 10,3), cánceres de vías urinarias (RP = 6,4; IC 95%: 1,3 a 30,3) y tratamiento antibiótico previo (RP = 18; IC 95%: 5,2 a 62,1). También se analizaron las variables asociadas a ITU con bacteriemia. Los cánceres de vías urinarias (RP = 3,4; IC 95%: 1 a 11,3; $p < 0,05$) y el trasplante de órgano sólido (RP = 9,7; IC 95%: 1,1 a 79,8; $p < 0,05$) fueron los únicos factores de riesgo asociados a bacteriemia por enterococos.

La mortalidad hospitalaria global por ITU por enterococos fue de 17 pacientes (16,0%). En la [tabla 3](#) se presentan los factores de riesgo predictivos de mortalidad. Entre ellos, figuran hemopatía maligna (RP = 4,8; IC 95%: 1,1 a 20,7;

Tabla 1 Características de los pacientes con ITU por enterococos incluidos en el estudio

	Total de ITU por enterococos, n (%) 106
Edad \pm DE; años	73,8 \pm 19,0
Varones, n (%)	68 (64,2)
Adquisición, n (%)	
Nosocomial	50 (47,2)
Extrahospitalaria	33 (31,1)
Asociada a la asistencia sanitaria	23 (21,7)
Proceso clínico, n (%)	
Sepsis	34 (32,1)
Pielonefritis	18 (20,5)
Shock	7 (6,7)
Cistitis	2 (2,3)
Puntuación SOFA \pm DE	2,1 \pm 2,2
Índice de comorbilidad de Charlson \pm DE	5,9 \pm 2,9
Factores de riesgo, n (%)	
Uropatía	68 (64,2)
Antibióticos en los 6 meses previos	55 (67,1)
Sonda vesical	19 (19,2)
Diabetes	27 (25,7)
Cánceres de vías urinarias	18 (20,2)
Inmunodepresión	17 (18,9)
Nefrostomía	12 (13,3)
Hemopatía maligna	9 (10,1)
Catéter doble J	8 (9,5)
Trasplante de órgano sólido	7 (8)
Neutropenia (< 500/mm ³)	7 (8)
Especies de enterococos, n (%)	
<i>E. faecalis</i>	88 (83)
<i>E. faecium</i>	18 (17)
Otra coinfección	9 (10,2)
Hemocultivo positivo	51 (48,1)
Resistencia a antibióticos, n (%)	
Ampicilina	21 (24,4)
Vancomicina	5 (5,3)
Endocarditis asociada, n (%)	3 (2,8)
Mortalidad hospitalaria, n (%)	17 (16,5)

DE: desviación estándar; ITU: infecciones del tracto urinario; SOFA: score para la evaluación del daño orgánico secuencial.

$p < 0,05$), tratamiento inmunodepresor (RP = 4,1; IC 95%: 1,2 a 14,1; $p < 0,05$), nefrostomía (RP = 4,6; IC 95%: 1,2 a 17,4; $p < 0,05$), resistencia a la ampicilina (RP = 8,7; IC 95%: 2,5 a 29,8; $p < 0,05$) y resistencia a la vancomicina (RP = 9,3; IC 95%: 1,4 a 62; $p < 0,05$). Además, una puntuación SOFA ≥ 2 también se asoció con una mayor mortalidad, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo (RP = 4,1; IC 95%: 0,8 a 21,5; $p > 0,05$). En los pacientes con bacteriemia, la puntuación SOFA fue un mejor factor predictivo de mortalidad que la puntuación PBS (área bajo la curva [AUC]-ROC, 0,8 vs. 0,5), según se aprecia en la [figura 2](#).

No se detectó una asociación entre bacteriemia y mortalidad ($p > 0,05$). En total, el 49,4% de los pacientes con ITU por enterococos recibió un tratamiento antibiótico empírico correcto según el antibiograma final, aunque no se observó una menor mortalidad en este grupo de pacientes respecto

a los que no recibieron terapia antibiótica apropiada ($p < 0,05$).

Discusión

Los enterococos forman parte de la microbiota intestinal humana sana¹² y, en ocasiones, también colonizan las vías urinarias, lo que causa diferentes trastornos clínicos que van de BA a ITU. La bacteriuria por enterococos tiene un efecto perjudicial sobre las vías urinarias, lo que conlleva inmunodepresión innata y mayor riesgo de infección por otros uropatógenos¹³; esto sugiere la posibilidad de que la terapia de la BA pueda resultar eficaz para prevenir la recurrencia de ITU. No obstante, se ha comprobado, de forma paradójica, que el tratamiento antibiótico de la BA por enterococos en pacientes con infección recurrente incrementa el riesgo

Tabla 2 Análisis bifactorial de los factores de riesgo asociados a ITU bacteriémicas

	ITU bacteriémica por enterococos n (%)	ITU bacteriémica por enterobacterias n (%)	RP (IC 95%)	p
Varones	40 (78,4)	37 (37,1)	6,1 (2,3-16,1)	0,000
Diabetes	14 (27,5)	29 (28,6)	0,9 (0,3-2,4)	0,909
Uropatía (no insuficiencia renal)	36 (70,6)	37 (37,1)	4,1 (1,6-10,1)	0,002
Infección nosocomial	25 (49)	20 (20)	3,8 (1,4-10,3)	0,006
Sonda vesical	9 (17,6)	6 (6,0)	3,5 (0,7-17,4)	0,104
Catéter doble J	7 (15,9)	0 (0)	No procede	-
Nefrostomía	9 (18)	0 (0)	No procede	-
Inmunodepresión	10 (20)	6 (6,0)	4,1 (0,8-20,1)	0,063
Cáncer urinario	14 (28)	6 (6,0)	6,4 (1,3-30,3)	0,010
Hemopatía maligna	4 (8)	0 (0)	No procede	-
Neutropenia (< 500/mm ³)	3 (6,7)	0 (0)	No procede	-
Trasplante de órgano sólido	6 (12)	3 (3,0)	4,6 (0,5-40,3)	0,131
Antibióticos en los 6 meses previos	30 (78,9)	17 (17,0)	18 (5,2-62,1)	0,000

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ITU: infecciones del tracto urinario; RP: razones de posibilidades.

Tabla 3 Análisis bifactorial de las variables asociadas a mortalidad causada por ITU por enterococos

VARIABLES	Mortalidad (%)	RP (IC 95%)	p
Nefrostomía vs. ausencia de nefrostomía	41 vs. 13	4,6 (1,2-17,4)	0,030
Inmunodepresión vs. ausencia de inmunodepresión	37 vs. 12	4,1 (1,2-14,1)	0,028
Hemopatía maligna vs. ausencia de hemopatía maligna	44 vs. 14	4,8 (1,1-20,7)	0,046
Resistencia vs. sensibilidad a ampicilina	47 vs. 9	8,7 (2,5-29,8)	0,001
Resistencia vs. sensibilidad a vancomicina	60 vs. 13	9,3 (1,4-62)	0,029
Puntuación SOFA de 0-3 vs. ≥ 4	10 vs. 35	0,2 (0,1-0,9)	0,026
<i>E. faecalis</i> vs. <i>E. faecium</i>	10 vs. 50	0,1 (0,1-0,3)	0,0001

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ITU: infecciones del tracto urinario; RP: razones de posibilidades; SOFA: score para la evaluación del daño orgánico secuencial.

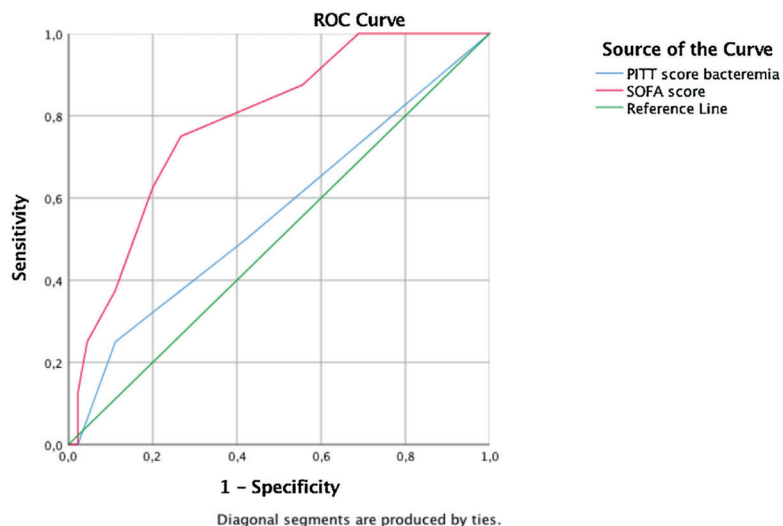


Figura 2 Área bajo la curva (AUC) ROC de las puntuaciones SOFA y PBS como factores predictivos de mortalidad. PBS: puntuación de bacteriemia de Pitt; ROC: característica operativa del receptor; SOFA: score para la evaluación del daño orgánico secuencial.

de ITU recurrente por otros uropatógenos¹⁴. Más concretamente en lo que respecta a ITU, los enterococos son causa de cistitis, prostatitis y epididimitis¹.

En estudios experimentales realizados en ratones, se ha demostrado que los enterococos también pueden afectar a las vías urinarias superiores, causando pielonefritis¹⁵, y son de los patógenos más frecuentes implicados en ITU complicadas. En un artículo de revisión se constató que los enterococos fueron la causa de infección en el 7 al 25% de los pacientes con sepsis de origen urinario e ITU graves³. A pesar de estos datos, la pielonefritis por enterococos no suele asociarse con bacteriemia^{2,4}.

En este sentido, el tratamiento empírico contra los enterococos no se incluye en las guías sobre la terapia de las ITU o se reserva únicamente para los pacientes de riesgo⁶⁻⁸. Por consiguiente, el primer objetivo de este trabajo consistía en determinar los factores de riesgo asociados a las ITU por enterococos para definir mejor a estos pacientes de riesgo. Aunque, en varios estudios se han analizado los factores de riesgo de bacteriemia, pocos se han centrado en las ITU y en cómo afectan estos a la infección. En nuestra cohorte de pacientes, la principal especie detectada en ITU fue *E. faecalis* y tan solo el 15% de los casos fueron debidos a *E. faecium*. También, se ha identificado esta distribución, con predominio de *E. faecalis*, en una serie europea¹⁵ y otra norteamericana¹⁶ de casos de ITU complicadas.

En cuanto a las características demográficas, el sexo masculino se ha asociado con infecciones por enterococos. En el trabajo de Pinholt et al., en el que se analizó una cohorte danesa de 700 pacientes con bacteriemia que incluyó más de 180 sujetos con un foco urinario de infección, se comunicó la presencia del doble de varones que de mujeres con infección por enterococos¹⁵. Esto concuerda con los resultados de nuestro trabajo, en el que hubo un predominio de hombres en los casos de ITU complicadas, con o sin bacteriemia.

En nuestro estudio, casi la mitad de los casos de ITU por enterococos se contrajeron en un hospital. Pinholt et al. también obtuvieron resultados similares en su serie de infecciones por enterococos¹⁵. Esto respalda la afirmación de que, al igual que *Pseudomonas aeruginosa*, los enterococos deben considerarse un posible patógeno, especialmente en casos de ITU nosocomiales. Además, los enterococos se vinculan con frecuencia a biopelículas identificadas en catéteres sanguíneos y sondas urinarias. En un estudio reciente, se observó que los pacientes con una sonda permanente tuvieron el doble de riesgo de infección por enterococos que otras personas con ITU extrahospitalarias¹⁷. En nuestra cohorte, los pacientes tuvieron con frecuencia sondas vesicales o de nefrostomía o catéteres doble J. Según se ha observado en otros trabajos, es posible que la presencia de una sonda de nefrostomía esté relacionada específicamente con la infección por enterococos¹⁸.

La población de este estudio mostró puntuaciones elevadas en el índice de comorbilidad de Charlson. Entre las diferentes enfermedades concomitantes observadas en los pacientes, las más importantes consistieron en trastornos urinarios y enfermedades sistémicas graves. Entre las enfermedades urológicas, los cánceres de vías urinarias se han descrito como factor de riesgo de ITU por enterococos^{19,20}. Al igual que sucede en la bacteriemia asociada con el cáncer colorrectal²⁰, es posible que las lesiones debidas a

colonización epitelial urinaria sean uno de los factores de riesgo predictivos más importantes de ITU por enterococos.

Muchos autores consideran que los enterococos son patógenos oportunistas²¹ y, con frecuencia, se citan factores tales como la inmunodepresión, la neutropenia o la hemopatía como factores de riesgo de bacteriemia¹⁶. Los resultados de nuestro trabajo indican que, en este contexto epidemiológico, los enterococos deberían considerarse una de las causas más probables de ITU.

Por último, otro factor de riesgo detectado en nuestro estudio fue el tratamiento antibiótico previo. Este hallazgo concuerda con otros trabajos en los que se observó que los pacientes tratados con ceftriaxona corrieron un mayor riesgo de reinfección por enterococos²². El hecho de que más de la mitad de nuestros casos hubieran sido tratados con cefalosporinas de tercera generación el mes anterior podría explicar estos resultados.

Otro objetivo de este estudio consistía en determinar las variables asociadas con la bacteriemia. Aunque en varios ensayos se ha analizado la bacteriemia por enterococos y sus factores de riesgo, se han centrado en diferentes tipos de infecciones y los resultados no son específicos de las ITU^{16,20}. En nuestro estudio, se seleccionó exclusivamente a pacientes con un proceso clínico de ITU y aislamiento de enterococos en un urocultivo y se compararon los factores de riesgo entre los grupos con y sin bacteriemia. Nuestros resultados son coherentes con las conclusiones de otros trabajos, según los cuales, la neutropenia, el trasplante de órgano sólido, el trasplante de médula ósea y la inmunodepresión también fueron factores de riesgo de bacteriemia en pacientes con ITU por enterococos^{16,20}. Se trata de los mismos factores de riesgo clásicos observados en personas con bacteriemia independientemente de su origen⁴. Además, detectamos que los cánceres de vías urinarias se vincularon con la bacteriemia en individuos con ITU.

En un estudio reciente a cargo de Cabillet et al. también se constató que el cáncer de vías urinarias se asoció con la bacteriemia²⁰. Estos resultados respaldan la idea de que, con independencia de que *E. faecalis* y *E. faecium* colonicen las vías urinarias y causen infección, resulta difícil que estos patógenos atraviesen el epitelio urinario cuando la inmunidad innata se encuentra preservada; sin embargo, cuando no es así, la rotura de la barrera epitelial puede dar lugar a una bacteriemia.

Otro objetivo de este trabajo consistía en estudiar la morbimortalidad de las ITU por enterococos. Las tasas de mortalidad por esta infección observadas en nuestro estudio fueron superiores a las de otras series de pacientes hospitalizados por ITU^{23,24}, pero similares a las publicadas por Billington et al.¹⁶ en un subgrupo de pacientes con sepsis de origen urológico por enterococos. En nuestro estudio, la mortalidad no difirió entre los pacientes con o sin bacteriemia. Los factores que dependen del proceso clínico, como una puntuación SOFA alta o comorbilidad grave (como hemopatía maligna e inmunodepresión), y los factores que dependen de la especie implicada (*E. faecium* vs. *E. faecalis* o su patrón de resistencia a la ampicilina y la vancomicina) fueron las únicas cuestiones asociadas con una mortalidad elevada.

Otros autores han publicado datos semejantes en relación con la bacteriemia¹⁵. En nuestro trabajo no se detectó una menor tasa de mortalidad en los pacientes con un tratamiento empírico correcto contra enterococos. Este

resultado podría deberse al pequeño número de sujetos incluidos o a la heterogeneidad de los tratamientos empíricos administrados. Sin embargo, dado que nuestro estudio fue retrospectivo, otra posible explicación es un sesgo de selección, de forma que los pacientes con tratamiento empírico óptimo según el último antibiograma también podrían haber sido los más críticos.

Finalmente, se evaluó el impacto de la endocarditis infecciosa, una enfermedad concomitante detectada con frecuencia en los pacientes con bacteriemia por enterococos. En la cohorte analizada por Pinholt et al., el 6% de los sujetos con infecciones nosocomiales y el 25% de aquellos con infecciones extrahospitalarias presentaron una endocarditis infecciosa. En nuestro estudio, se observó endocarditis en el 5,8% de los individuos con ITU y bacteriemia de origen urinario (2,8% del total de personas incluidas en el estudio). Estos datos respaldan la afirmación de que en los pacientes con bacteriemia y foco urinario de infección debe practicarse un ecocardiograma para diagnosticar esta grave complicación¹⁵.

Creemos que nuestro trabajo puede servir para definir mejor el grupo de pacientes con ITU que corren un alto riesgo de mortalidad y, por tanto, pueden requerir un tratamiento antibiótico diferente al que se recoge en las guías actuales. Nuestra investigación presenta ciertas limitaciones. Según se ha indicado anteriormente, se trata de un estudio retrospectivo de sujetos hospitalizados con un número relativamente bajo de pacientes y un posible sesgo de selección, por lo que cabe la posibilidad de que no puedan extrapolarse los factores de riesgo de mortalidad a otras poblaciones.

Conclusiones

Los enterococos son una de las causas más frecuentes de ITU complicadas en pacientes con diversos factores de riesgo. El sexo masculino, una puntuación elevada en el índice de comorbilidad de Charlson, la presencia de una sonda urinaria, el tratamiento antibiótico previo, el cáncer de vías urinarias y la inmunodepresión son los principales factores predictivos de complicaciones. Los dos últimos también son factores de riesgo de bacteriemia. La elevada mortalidad secundaria a un trastorno clínico grave y una comorbilidad importante pueden justificar el inicio de un tratamiento empírico en pacientes de riesgo, aunque no se observó una mayor supervivencia en las personas que recibieron esta estrategia terapéutica.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ness IF, Diep DB, Ike Y. Enterococcal bacteriocins and antimicrobial proteins that contribute to niche control. En: Gilmore MS,

Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editores. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.

2. Álvarez-Artero E, Campo-Nuñez A, García-Bravo M, Cores-Calvo O, Belhassen-García M, Pardo-Lledias J, et al. Infección urinaria en el anciano. *Rev Clin Esp*. 2019;219:189–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2018.10.009>.
3. Wang FY, Fang B, Qiang XH, Yu TO, Zhong JR, Cao J, et al. The efficacy and immunomodulatory effects of ulinastatin and thymosin α 1 for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–8, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9508493>.
4. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of bacteremia in elderly patients with urinary tract infection. *Am J Med Sci*. 2016;352:267–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.031>.
5. Kline KA, Lewis AL. Gram-positive uropathogens polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4:1–31, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012>.
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 Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103–20, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
7. De Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:314–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>.
8. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE. *EAU guidelines on urological infections*. 2017, uroweb.org.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
10. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:7–12, [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(98\)00060-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(98)00060-0).
11. 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, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>.
12. Kao PHN, Kline KA. Dr. Jekyll and Mr. Hide: how enterococcus faecalis subverts the host immune response to cause infection. *J Mol Biol*. 2019;431:2932–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.030>.
13. Tien BYQ, Goh HMS, Chong KKL, Bhaduri-Tagore S, Holec S, Dress R, et al. Enterococcus faecalis promotes innate immune suppression and polymicrobial catheter-associated urinary tract infection. *Infect Immun*. 2017;85:225–44, <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00378-17>.
14. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55:771–7, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis534>.
15. Pinholt M, Østergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schønheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: A population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:145–51, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12236>.

16. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Church DL, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. blood stream infections: A Population-Based Study. *Int J Infect Dis*. 2014;26:76–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.02.012>.
17. Shrestha LB, Baral R, Khanal B. Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:957–63, <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S200988>.
18. Lara-Isla A, Medina-Polo J, Alonso-Isla M, Benítez-Sala R, Sopena-Sutil R, Justo-Quintas J, et al. Urinary infections in patients with catheters in the upper urinary tract: microbiological study. *Urol Int*. 2017;98:442–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000467398>.
19. Wernitz RP, Martínez-Acevedo A, Amadi H, Kopp R, La Rochele J, Koppie T, et al. Prophylactic antibiotics following radical cystectomy reduces urinary tract infections and readmission for sepsis from a urinary source. *Urol Oncol*. 2018;36:238e1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.12.025>.
20. Cablites I, Coghill S, Bowe SJ, Athan E. Enterococcal bacteraemia «Silent but deadly»: a population-based cohort study. *Intern Med J*. 2020;50:434–40, <http://dx.doi.org/10.1111/imj.14396>.
21. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence*. 2017;8:1525–62, <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2017.1279766>.
22. Magnussen CR, Cave J. Nosocomial enterococcal infections: association with use of third-generation cephalosporin antibiotics. *Am J Infect Control*. 1988;16:241–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0196-6553\(88\)80002-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0196-6553(88)80002-6).
23. Van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, Van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1048–54, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12645>.
24. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:962–8, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12089>.

Discusión



El trabajo doctoral aquí presentado por artículos supone una aproximación científica hacia uno de los síndromes infecciosos más frecuentes en la población anciana. Aunque en la literatura médica hay bastante evidencia científica sobre diferentes aspectos de la ITU en el anciano, las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas, el perfil microbiológico y/o el patrón de resistencias, hacían recomendable evaluar desde una perspectiva propia de nuestro país su situación actual.

La comunidad de Castilla y León ha resultado especialmente sensible al cambio demográfico global, lo que ha conllevado modificaciones en los cuidados asistenciales del anciano con una progresiva incorporación de estos a un modelo basado en la institucionalización en residencias de cuidados sanitarios. Estos factores han contribuido también a una mayor expectativa de supervivencia, pero simultáneamente a una mayor carga de morbilidad. Por todo ello los resultados de esta investigación podrían diferir de la existentes en décadas previas.

Los objetivos planteados en este proyecto doctoral tratan de resolver dudas habituales en la clínica asistencial de ancianos que presentan sospecha de ITU. Los pacientes incluidos en este estudio fueron una cohorte de ancianos ingresados en el servicio de Medicina Interna de dos complejos hospitalarios, el Complejo Asistencial de Palencia y el Complejo Asistencial de Salamanca en 4 hospitales. Dos de los centros hospitalarios están especializados en la atención de pacientes crónicos geriátricos y otros dos tiene un perfil de enfermo agudo, con lo que a priori nos aseguraba suficiente representación del perfil de pacientes con ITU. Los datos fueron prospectivamente recogidos incluyendo aquellos que presentasen manifestaciones clínicas indudables de ITU y criterios microbiológicos definidos. Con ello evitamos unos de los principales problemas, la inclusión de ancianos con bacteriuria asintomática. Se utilizó una única plantilla de recogida de datos en los cuatro hospitales y los datos fueron posteriormente volcados a una base de datos única.

Entre los objetivos planteados, el primero fue la evaluación de la mortalidad y los factores de riesgo asociados a ella. En este trabajo doctoral encontramos que la ITU que ingresa está provista de una mortalidad intrahospitalaria superior al 10%, apuntando a que esta infección no solo tiene una gran carga de morbilidad, sino que supone también una alta mortalidad intrahospitalaria. El análisis de esta mortalidad señala causas no modificables como la edad, los índices de co-morbilidad y las formas de presentación, como sepsis grave/shock séptico. Sin embargo, en este primer trabajo publicado demostramos que podrían existir otros factores modificables. Así encontramos que el tratamiento empírico inadecuado en relación al aislamiento microbiológico final es un factor relevante a la hora de explicar la mortalidad final. En este sentido la difusión de guías de práctica asistencial como la de SEIMC podrían contribuir en la mejora de estos resultados.

Siguiendo este principio, en la tesis presentada también se evaluó la inadecuación del tratamiento antibiótico, utilizando como tratamiento antimicrobiano de referencia el recomendado en el mismo documento de consenso de la SEIMC del 2016. Un aspecto relevante detectado fue que en menos de la mitad de los pacientes se optó por una pauta antimicrobiana empírica idónea según estas recomendaciones. La utilización de antibióticos no recogidos en la guía (como amoxicilina-clavulánico o ciprofloxacino) y la utilización de cefalosporinas de 3ª generación sin atender a los factores de riesgo existentes para B-lactamasas de espectro extendido, fueron las causas más frecuentes de inadecuación. Si bien en este trabajo no encontramos una asociación estadística entre el tratamiento empírico y la mortalidad, sesgos de selección podrían poner en cuestión esta

conclusión, dado que los pacientes con presentaciones más graves y por tanto con mayor mortalidad fueron a su vez los tratados con regímenes que contenían antimicrobianos de amplio espectro como penicilinas antipseudomónicas o carbapénicos.

Otro objetivo que contemplamos en este proyecto doctoral fue la evaluación de la utilidad de los hemocultivos en el diagnóstico de la ITU en el anciano. Dada la facilidad de obtención de urocultivos y la sensibilidad podría esperarse que, en ancianos, al igual que lo que ocurre en pacientes más jóvenes, el hemocultivo no aporte mucho en la evaluación microbiológica de una ITU. Asumiendo que la precisión de estos test viene determinada por los valores predictivos y el *likelihood ratio* (positivo y negativos) y que estos son altamente variables en relación con las diferentes probabilidades pretest, en el trabajo doctoral encontramos que casi la tercera parte de todos los ancianos con ITU ingresada presentaban hemocultivos positivos demostrando como la detección de bacteriemia es un fenómeno frecuente en las ITU febriles de ancianos que ingresan. Aunque la presencia de bacteriemia no demostró ser un factor pronóstico (salvo en el grupo de pacientes con bacteriemia por enterobacterias BLEE), sí que contribuyó en el diagnóstico etiológico en alrededor de 11% de los pacientes, en los cuales se encontraron discordancias microbiológicas. Estas discordancias hacen relación a resultados falsamente negativos en urocultivos o por aislamiento microbiológico diferencial. Teniendo en cuenta estos datos las conclusiones del proyecto doctoral presentado avalan la realización sistemática de hemocultivos en pacientes ingresados en hospital por pielonefritis.

Finalmente, el último objetivo planteado fue la evaluación de las infecciones urinarias por *Enterococcus* spp. Algunas especies de enterococos son frecuentes entre los uropatógenos causantes de pielonefritis complicadas. Sin embargo, los esquemas terapéuticos empíricos no incluyen una correcta cobertura para esta infección bacteriana. Así planteamos como objetivo conocer los factores de riesgo de infección y si el tratamiento empírico podría disminuir la mortalidad de esta infección. Para realizar este objetivo elegimos una metodología diferente de los otros tres trabajos, dado que requirió hacer un análisis retrospectivo de los casos ingresados con aislamiento microbiológico de enterococos, basados en la base de datos de microbiología de ambos complejos asistenciales. La razón final para elegir esta muestra fue el deseo de incluir diferentes subgrupos de pacientes, como era el de los pacientes con bacteriemia que habitualmente en la ITU por enterococos se encuentra, como hemos podido comprobar en este trabajo, poco representada.

Demostramos en el trabajo como la ITU causada por especies de enterococos presentan unas características bien definidas, como la uropatía previa y la antibioterapia en los 6 meses anteriores. Estas características son bastante parecidas a los factores asociados, a las que se deben incluir la presencia de catéteres urinarios y neoplasias vesicales.

Alguna de las limitaciones más importantes que detectamos en este trabajo doctoral es el número de pacientes incluidos en el estudio, que podría ser bajo para un síndrome de magnitudes muy notables. Sin embargo, teniendo en cuenta esto, el número de pacientes incluidos en este trabajo nos ha permitido utilizar test de diferente potencia estadística y poder conseguir resolver los objetivos iniciales presentados en el trabajo doctoral. Es posible también que, al no incluir pacientes de otras CCAA, los datos microbiológicos de resistencias puedan diferir de los detectados en otras comunidades.

Otra limitación que detectamos de nuestro trabajo es la posible presencia de sesgos. La presencia de una mayor mortalidad en los pacientes mejor tratados, que puede parecer paradójica, es un ejemplo de la existencia de sesgos de selección, dado que los pacientes mejor tratados (con antimicrobianos de mayor espectro) presentasen mayor mortalidad por su forma de presentación más grave.

Este estudio ha salido adelante gracias al trabajo de muchas personas que han conformado un grupo de investigación, y quiere ser el impulso para el desarrollo de otras líneas de investigación, como el análisis sobre el síndrome confusional agudo como síntoma de ITU, la contribución de determinados factores de riesgo como la DM, la duración de un tratamiento óptimo, entre otros.

Conclusiones



Primera

Los ancianos que ingresan con infección del tracto urinario (ITU) presentan importante comorbilidad, frecuentemente son portadores de catéteres vesicales y el proceso está provisto de una alta mortalidad hospitalaria.

Segunda

Los microorganismos más frecuentemente aislados en la ITU del anciano son las enterobacterias, siendo *E.coli* la responsable en la mitad de todos los casos. La presencia de enterobacterias productoras de BLEE sigue siendo reducida, vinculándose al empleo previo de antimicrobianos, a la procedencia de cuidados sanitarios y a la utilización de sondas vesicales permanentes.

Tercera

La bacteriemia en la ITU del anciano que ingresa es frecuente, y su detección mediante hemocultivos está asociada con la infección causada por *E. coli*, especialmente cuando la presentación clínica es una urosepsis y/o shock séptico, no encontrando asociación entre bacteriemia y mortalidad global.

Cuarta

La procalcitonina es el biomarcador más útil como predictor de bacteremia en la ITU del anciano, aunque un resultado negativo no permite excluirla en estos pacientes.

Quinta

En la ITU del anciano que ingresa, la adecuación del uso de antibióticos según los documentos de consenso es baja, siendo la falta de identificación de factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE y de *Enterococcus species* los factores de riesgo de inadecuación más importantes, sin embargo, no parece existir relación entre inadecuación y mortalidad.

Sexta

Enterococcus spp es una de las causas más frecuentes de ITU complicada, cuyos factores de riesgo son: el sexo masculino, Charlson elevado, catéter vesical, tratamiento antibiótico previo, cáncer urológico o varios tipos de inmunosupresión son los principales factores predictivos.

Séptima

La ITU bacteriémica por enterococco es infrecuente y está asociada a la existencia de un cáncer urológico e inmunodepresión, siendo la endocarditis infecciosa una complicación frecuente. El tratamiento antibiótico empírico de los pacientes de riesgo no ha demostrado una mayor tasa de supervivencia.

Anexos



Anexo 1:

Comité ético

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

EL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA DE SALUD DE SALAMANCA,

INFORMA

Que el Proyecto de Investigación presentado por D. MONCEF BELHASSEN GARCÍA,

Titulado:

“INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN CUATRO HOSPITALES DE CASTILLA Y LEÓN”.

Que presenta como Investigador responsable, SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Código CEIm : PI78/06/2018

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 6 de junio de 2018.

LA SECRETARIA TÉCNICA


COMPLEJO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Fdo.: D.ª María Belén Vidrales Vicente
Secretaria Técnica CEIm

Anexo 2:

Anexo metodológico

ARTÍCULO PRIMERO:

Diseño	Estudio observacional
Ámbito de estudio	Provincia de Salamanca y Palencia
Población diana	Pacientes ancianos con diagnóstico de ITU en el servicio de M. interna.
Tamaño de la muestra	450 episodios
Fuentes de datos	
Período de tiempo	2012-2015
Software	SPSS Statistics 23.0

ARTÍCULO SEGUNDO:

Diseño	Estudio observacional
Ámbito de estudio	Provincia de Salamanca y Palencia
Población diana	Pacientes ancianos con diagnóstico de ITU y hemocultivos realizados
Tamaño de la muestra	216 episodios
Fuentes de datos	
Período de tiempo	2013-2015
Software	SPSS Statistics 25

ARTÍCULO TERCERO:

Diseño	Estudio observacional
Ámbito de estudio	Provincia de Salamanca y Palencia
Población diana	Pacientes con diagnóstico de ITU por enterococcus
Tamaño de la muestra	106 pacientes
Fuentes de datos	
Período de tiempo	2012-2017
Software	SPSS Statistics 25

ARTÍCULO CUARTO:

Diseño	Estudio observacional
Ámbito de estudio	Provincia de Salamanca y Palencia
Población diana	Pacientes ancianos con diagnósticos de pielonefritis complicada
Tamaño de la muestra	292 episodios
Fuentes de datos	
Período de tiempo	2012-2017
Software	SPSS Statistics 25

Anexo 4:

Índices de calidad de las publicaciones

Aunque no es posible conocer de forma absoluta la calidad de las publicaciones científicas, existen indicadores cuantitativos de la producción científica que permiten valorar de una forma relativa su impacto en la comunidad científica y que son de utilidad para el personal docente e investigador.

Unos indicadores valoran específicamente la producción científica de la REVISTA (como es el caso del factor de impacto, índice de inmediatez o el cuartil), mientras otros la producción científica de un INVESTIGADOR (índice H de Hirsch e índice G).

Indicadores de la producción científica de una REVISTA

- Factor de impacto o índice de impacto: mide la frecuencia con la que una revista ha sido citada en un año concreto. Es un indicador que permite comparar revistas y evaluar la importancia relativa de una revista dentro de un mismo campo científico.
- Cuartil: es un indicador o medida de posición de una revista en relación con todas las de su área. Si dividimos en 4 partes iguales un listado de revistas ordenadas de mayor a menor factor de impacto, cada una de estas partes será un cuartil. Las revistas con el factor de impacto más alto estarán el primer cuartil, los cuartiles medios serán el segundo y el tercero y el cuartil más bajo será el cuarto.

ARTÍCULO PRIMERO Y TERCERO:

Título de la revista	Revista Clínica Española	
JCR Abbrev. Título	Rev Clin Esp	
ISSN	0014-2565	
Lengua	Español	
País de la revista/Territorio	España	
Editorial	Elsevier	
Factor de impacto 5-años	2019 Factor de impacto	1.304
	2018 Factor de impacto	1.043
	2017 Factor de impacto	1.184
	2016 Factor de impacto	0.971
	2015 Factor de impacto	0.76
2019 Índice H	26	
SJR	0.283	
Categorías temáticas	MEDICINE (miscellaneous)	
2019 Ranking de la revista	Cuartil en la categoría	Q3

ARTÍCULO SEGUNDO:

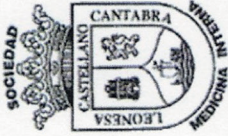
Título de la revista	Revista Española de quimioterapia	
JCR Abbrev. Título	Rev Esp Quimioter	
ISSN	02143429	
Lengua	Español	
País de la revista/Territorio	España	
Editorial	Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)	
Factor de impacto 5-años	2019 Factor de impacto	1.132
	2018 Factor de impacto	0.760
	2017 Factor de impacto	0.605
	2016 Factor de impacto	0.750
	2015 Factor de impacto	1.104
2019 Índice H	24	
SJR	0.287	
Categorías temáticas	MEDICINE (miscellaneous)	
2019 Ranking de la revista	Quartil en la categoría	Q3

ARTÍCULO CUARTO:

Título de la revista	Medicina Clínica Práctica	
JCR Abbrev. Título	MCP	
ISSN	2603-9249	
Lengua	Español	
País de la revista/Territorio	España	
Editorial	ELSEVIER	
SJR	0,102	
2019 Ranking de la revista	Quartil en la categoría	Q4

Anexo 5:

Presentaciones en congresos y premios



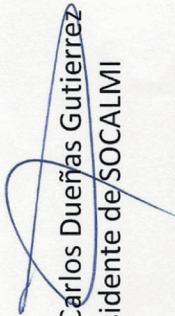
SOCIEDAD CASTELLANO LEONESA CANTABRA DE MEDICINA INTERNA

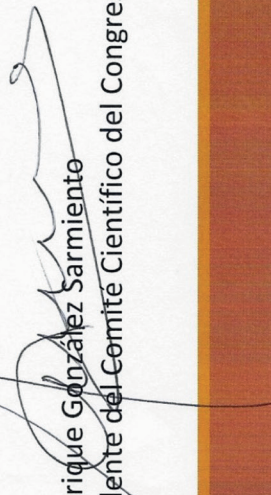
El Comité Científico del XXXI Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa
Cántabra de Medicina Interna y la Junta Directiva dicha Sociedad

CERTIFICA que

Álvarez Artero, E.; Campo Nuñez, A.; García García M.; Carpio A.;
Belhassen Garcia, M.; Pardo Lledias, J.

Ha ganado el Premio a la Mejor Comunicación Oral presentada al XXXI
CONGRESO DE LA SOCIEDAD CASTELLANO LEONESA CANTABRA DE MEDICINA
INTERNA, celebrado en Valladolid el día 28 de mayo de 2016, con el título
Uso antimicrobiano en la infección del tracto urinario del anciano.


Dr. Carlos Dueñas Gutierrez
Presidente de SOCALMI


Dr. Enrique González Sarmiento
Presidente del Comité Científico del Congreso



La Gerencia de Asistencia Sanitaria de Palencia (Sacyl) otorga

PREMIO DE INVESTIGACIÓN 2017

En la Categoría IV: Comunicación presentada a Congresos en el ámbito de la Medicina

a

- E. Álvarez Artero** (Medicina Interna. Complejo Asistencial Univ. de Palencia)
- A. Campo Núñez** (Medicina Interna, Complejo Asistencial Univ. de Palencia)
 - M. García García** (Medicina Interna. Hospital Univ. de Salamanca)
- M. García Bravo** (Microbiología. Complejo Asistencial Univ. de Palencia)
 - O. Cores Calvo** (Microbiología. Hospital Univ. de Salamanca)
- A. Carpio Pérez** (Medicina Interna. Hospital Los Montalvos. Salamanca)
- M. Belhassen García** (Medicina Interna. Hospital Univ. de Salamanca)
- J. Pardo Lledias** (Medicina Interna. Complejo Asistencial Univ. de Palencia)

Por el trabajo titulado:

**“Situación de E.COLI BLEE + en la ITU en el anciano en
4 hospitales de Castilla y León”**

Comunicación presentada en el XXXVIII Congreso de la SEMI



Junta de
Castilla y León



Palencia, Mayo 2018

XXXVII Congreso
de la Sociedad Española
de Medicina Interna (SEMI)


LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA


Secretaría de Medicina Interna
Aragón, La Rioja, Navarra y País Vasco

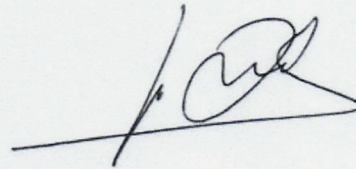
XII Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de
Aragón, Navarra, La Rioja y País Vasco (SOMIVRAN)

23-25 de Noviembre 2016
Palacio de Congresos de Zaragoza

EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) Y DEL XII CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE ARAGÓN, NAVARRA, LA RIOJA Y PAÍS VASCO (SOMIVRAN) CELEBRADOS LOS DÍAS 23, 24 Y 25 DE NOVIEMBRE DE 2016 EN ZARAGOZA, CERTIFICA QUE:

LOS DRES. E. ÁLVAREZ ARTERO, A. CAMPO NÚÑEZ, M. GARCÍA GARCÍA, M. GARCÍA BRAVO, O. CORES CALVO, A. CARPIO PÉREZ, M. BELHASSEN GARCÍA, J. PARDO LLEDIAS

HAN PRESENTADO EN DICHS CONGRESOS EL PÓSTER A I-108
"BACTERIEMIA EN LA INFECCIÓN URINARIA (ITU) EN EL ANCIANO: ESTUDIO EN 4 HOSPITALES DE CASTILLA Y LEÓN".



DR. JUAN CARLOS FERRANDO VELA
PRESIDENTE EJECUTIVO DEL COMITÉ CIENTÍFICO
XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SEMI /
XII CONGRESO DE LA SOMIVRAN

ZARAGOZA, 25 DE NOVIEMBRE DE 2016


MEDICAL
SCIENCE
SERVICE

**XXXII CONGRESO DE LA
SOCIEDAD CASTELLANO-
LEONESA Y CÁNTABRA DE
MEDICINA INTERNA.**

Certificado de Comunicación

El Comité Científico certifica que la comunicación titulada

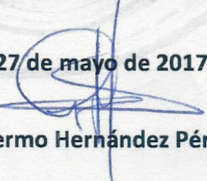
**E. COLI BLEE + EN LA ITU EN EL ANCIANO: FRECUENCIA, FACTORES DE RIESGO Y
MORTALIDAD**

del/de los autor/es

**Álvarez Artero E, Campo Nuñez A, García García M , Carpio A, Belhassen Garcia M,
Pardo Lledias J..**

ha sido presentada en el XXXII Congreso Regional de SOCALMI, celebrado en la
Escuela Universitaria de Enfermería de Zamora, del 26 al 27 de mayo de 2017.

Zamora, 27 de mayo de 2017


Dr. D. Guillermo Hernández Pérez

Presidente del Comité Científico

XXXVIII

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

XV Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de Madrid-Castilla La Mancha (SOMIMACA)



Sociedad de Medicina Interna
de Madrid-Castilla La Mancha

22-24 de Noviembre 2017
Centro de Convenciones Norte
IFEMA-Feria de Madrid



EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL XXXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) Y DEL XV CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE MADRID-CASTILLA LA MANCHA (SOMIMACA), CELEBRADOS LOS DÍAS 22, 23 Y 24 DE NOVIEMBRE DE 2017 EN MADRID, CERTIFICA QUE:

LOS DRES. E. ÁLVAREZ ARTERO, A. CAMPO NÚÑEZ, M. GARCÍA GARCÍA, M. GARCÍA BRAVO, O. CORES CALVO, A. CARPIO PÉREZ, M. BELHASSEN GARCÍA, J. PARDO LLEDIAS

HAN PRESENTADO EN DICHOS CONGRESOS LA COMUNICACIÓN ORAL I-029 "**SITUACIÓN DE E. COLI BLEE + EN LA ITU EN EL ANCIANO EN 4 HOSPITALES DE CASTILLA Y LEÓN**".

DR. ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE MEDICINA INTERNA
(SEMI)

DR. JESÚS CANORA LEBRATO
PRESIDENTE EJECUTIVO DEL COMITÉ
CIENTÍFICO DEL XXXVIII CONGRESO DE
LA SEMI/XV CONGRESO DE LA SOMIMACA

MADRID, 24 DE NOVIEMBRE DE 2017





XXXIX

Congreso Nacional de la
Sociedad Española de
Medicina Interna (SEMI)

VI Congreso Ibérico de Medicina Interna

XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa-Cántabra
de Medicina Interna (SOCALMI)

21-23 de Noviembre 2018 • Fórum Evolución Burgos Palacio Congresos y Auditorio



EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL XXXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) / VI CONGRESO IBÉRICO DE MEDICINA INTERNA / XXXIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA-CÁNTABRA DE MEDICINA INTERNA (SOCALMI), CELEBRADO LOS DÍAS 21, 22 Y 23 DE NOVIEMBRE DE 2018 EN BURGOS, CERTIFICA QUE:

LOS DRES. E. ÁLVAREZ ARTERO, A. CAMPO NÚÑEZ, M. GARCÍA GARCÍA, I. GALINDO PÉREZ, M. GARCÍA BRAVO, A. CARPIO PÉREZ, M. BELHASSEN GARCÍA, J. PARDO LLEDÍAS

HAN PRESENTADO EN DICHO CONGRESO EL PÓSTER B I-019 "UTILIDAD DE LA TOMA DE HEMOCULTIVOS (HC) EN LOS PACIENTES ANCIANOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU)".

DR. ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE MEDICINA INTERNA (SEMI)

DR. CARLOS DUEÑAS GUTIÉRREZ
PRESIDENTE EJECUTIVO COMITÉ
ORGANIZADOR Y CIENTÍFICO XXXIX
CONGRESO NACIONAL DE LA SEMI / VI
CONGRESO IBÉRICO DE MEDICINA INTERNA /
XXXIII CONGRESO DE LA SOCALMI

BURGOS, 23 DE NOVIEMBRE DE 2018



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Presidente del Comité Científico del **XXIII Congreso SEIMC 2019**, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

CERTIFICA QUE:

E. Álvarez Artero, A. Campo Nuñez, M. García Bravo, O. Cores Calvo, I. García García, I. Galindo Pérez, A. Carpio-Pérez, M. Belhassen García, J. Pardo Lledias

han realizado la presentación **POSTER** de la comunicación con título:

**"INFECCIÓN URINARIA POR *ENTEROCOCCO SPP* EN 5
HOSPITALES DE CASTILLA Y LEÓN."**

en el XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Madrid, del 23 al 25 de mayo de 2019.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 25 de mayo de 2019.



Dr. Rafael Cantón
Presidente del Comité Científico



**XXXIV CONGRESO REGIONAL DE MEDICINA INTERNA SOCALMI
VI REUNION DE RESIDENTES DE SOCALMI
Santander, 31 de mayo y 1 de junio de 2019**

Certificado de Comunicación

El Comité Científico certifica que la comunicación titulada

**FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIA Y MORTALIDAD EN ITU
POR ENTEROCOCO: ESTUDIO EN 5 HOSPITALES DE CyL**

de los autores

**Elisa Álvarez Artero, Amaia Campo Núñez, Moisés García Bravo,
Olaia Cores Calvo, Moncef Belhassen García, Javier Pardo Lledias**

ha sido presentada en el XXXIV Congreso Regional de SOCALMI,
celebrado en el Hotel Palacio del Mar.

Santander, 1 de Junio de 2019.

**Dr. D. José Antonio Riancho Moral
Presidente del Comité Científico**

EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL **40º CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) / 19º CONGRESO DE LA SOCIEDAD CATALANO-BALEAR DE MEDICINA INTERNA (SCBMI)**, CELEBRADO LOS DÍAS 27, 28 Y 29 DE NOVIEMBRE DE 2019 EN BARCELONA, CERTIFICA QUE:

LOS DRES. E. ÁLVAREZ ARTERO, A. CAMPO NÚÑEZ, M. GARCÍA BRAVO, O. CORES CALVO, I. GARCÍA GARCÍA, I. GALINDO PÉREZ, M. BELHASSEN GARCÍA, J. PARDO LLEDIAS

HAN PRESENTADO EN DICHO CONGRESO LA COMUNICACIÓN ORAL I-145 **"INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROCOCCO. FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIA Y MORTALIDAD"**.

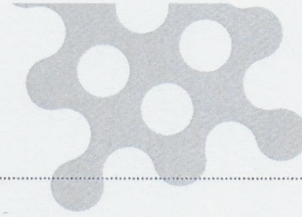


DR. RICARDO GÓMEZ HUELGAS
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE MEDICINA INTERNA (SEMI)



DRA. ROSER SOLANS I LAQUÉ
PRESIDENTA EJECUTIVA DE LOS
COMITÉS CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR DEL 40º
CONGRESO NACIONAL DE LA SEMI /19º
CONGRESO DE LA SCBMI

BARCELONA, 29 DE NOVIEMBRE DE 2019



Abstract 4474

Urinary tract infection caused by *Enterococcus* spp.: risk factors and mortality

Elisa Alvarez Artero^{1*}, Amaia Campo Núñez¹, Inmaculada García-García², Moisés García Bravo³, Olaia Cores Calvo⁴, Inmaculada Galindo Pérez⁵, Josué Pendones Ulerio⁴, Amparo López Bernús⁶, Moncef Belhassen-García⁶, Javier Pardo Lledias⁷

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Rio Carrión, Palencia, Spain, ²Servicio de Microbiología. CAUSA. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca., salamanca, Spain, ³Servicio de Microbiología. Hospital Rio Carrión, Palencia, Spain, ⁴Servicio de Microbiología. CAUSA, salamanca, Spain, ⁵Centro de Atención Primaria, Puente San Miguel, Santander, Spain, ⁶Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. IBSAL. CIETUS, Universidad de Salamanca, salamanca, Spain, ⁷Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario M. Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria, Santander, Spain

Background: Complicated urinary tract infections (UTIs) are frequently caused by *Enterococcus* spp.. Antibiotics that are usually recommended in guidelines are not useful for the management of this infection. Recently, guidelines have suggested the coadministration of antibiotics in patients at risk, but the risk factors for UTIs caused by *Enterococcus* have not been well defined.

The objective of this work is to characterise the UTI by *Enterococcus* knowing its epidemiology, risk factors associated with bacteraemia and general mortality, evaluating the empirical treatment.

Materials/methods: Retrospective study in patients with a diagnosis of UTIs caused by *Enterococcus* spp.. We compared the results with those of a random sample of patients with complicated UTIs caused by *Escherichia coli*. We conducted bivariable and multivariable analyses.

Results: We found 106 in-patients with UTIs caused by *Enterococcus* spp., 56 of whom had positive blood cultures. Distribution by species: 83% *E. faecalis* and 17% *E. faecium*, with a Charlson comorbidity index of 5.9 ± 2.9 . Only male sex with OR 2.8 (95%CI 1.2-6.4), nosocomial infection with OR 2.8 (95%CI 1.1-7), urinary catheter with OR 4.5 (95%CI 1.8-11.3), urinary cancer with OR 6.4 (95%CI 2.1-19.4), and previous antimicrobial treatment with OR 4.3 (95%CI 1.8-10.2) were independent predictors of *Enterococcus* infection. The only risk factors for enterococcal bacteraemia were the presence of urothelial tumor and solid organ transplantation ($p < 0.05$). Overall, in-patient mortality was 16.5%, which was associated with a higher SOFA score (> 4), severe comorbidity such as immunosuppression, malignant hemopathy and nephrostomy, or *Enterococcus faecium* species and its pattern or resistance to ampicillin or vancomycin ($p < 0.05$). Appropriate empiric antibiotic therapy was not associated with a better prognosis ($p > 0.05$).

Conclusions: *Enterococcus* spp. is a frequent cause of UTI characterized by a profile of risk factors: male sex, high Charlson index, urinary catheter, previous antibiotic treatment, urological cancer and several types of immunosuppression. High mortality secondary to a severe clinical setting and high comorbidity may be sufficient reasons for implementing empiric treatment of patients at risk, although we did not show a higher survival rate in patients with this treatment strategy.

Presenter email address: e.alvarez.artero@gmail.com



Abstract Book 2020

European Congress of
Clinical Microbiology
and Infectious Diseases

ECCMID





EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL **41 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI)-VIRTUAL**, CELEBRADO ONLINE DEL 23 AL 27 DE NOVIEMBRE DE 2020, CERTIFICA QUE:

LOS DRES. E. ÁLVAREZ ARTERO, A. CAMPO NÚÑEZ, M. GARCÍA BRAVO, O. CORES CALVO, I. GALINDO PÉREZ, A. CARPIO PÉREZ, M. BELHASSEN-GARCIA, J. PARDO LLEDIAS

HAN PRESENTADO EN DICHO CONGRESO EL PÓSTER I-049 **"TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO INADECUADO EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO(ITU) DEL ANCIANO:FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD"**.

DR. RICARDO GÓMEZ HUELGAS
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE MEDICINA INTERNA (SEMI)

DR. JAVIER DE LA FUENTE AGUADO
PRESIDENTE EJECUTIVO DE LOS
COMITÉS CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR DEL 41
CONGRESO DE LA SEMI-VIRTUAL

27 DE NOVIEMBRE DE 2020



