



Revisión sistemática

Raúl Mendoza-Rodríguez¹
Itahisa Hernández-Chico¹
Blanca Gutiérrez-Soto²
José María Navarro-Mari³
José Gutiérrez-Fernández^{1,3}

Etiología microbiana de la prostatitis crónica bacteriana: revisión sistemática

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, 18014, Granada, España.

²Distrito Sanitario Guadalquivir. Córdoba, España.

³Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, 18014 Granada, España.

Article history

Received: 15 September 2022; Revision Requested: 13 October 2022; Revision Received: 9 November 2022;
Accepted: 14 November 2022; Published: 9 January 2023

RESUMEN

Objetivos. Recientemente se ha descrito la importancia de los microorganismos grampositivos y de las bacterias atípicas en la prostatitis crónica bacteriana (PCB). Por ello, en este estudio se analiza la etiología de la PCB, así como la evolución de la resistencia antibiótica a través de una revisión sistemática.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión sistemática de estudios obtenidos a través de la base de datos MEDLINE (PubMed), relacionados con la etiología y el perfil de resistencia antibiótica de la PCB, publicados con anterioridad al 1 de julio de 2021.

Resultados. Los principales microorganismos aislados en los estudios incluidos en la revisión fueron *Enterococcus faecalis* (46,90%), *Staphylococcus* spp. (22,30%), *Escherichia coli* (15,09%) y bacterias atípicas (6,04%).

Conclusiones. La PCB está experimentando un cambio de paradigma, ya que las bacterias grampositivas y las atípicas se erigen como los principales agentes causales de esta entidad. Esto obliga a replantear la estrategia terapéutica utilizada, pues es necesario utilizar antibióticos que asuman el viraje etiológico y el perfil de resistencias antibióticas descrito.

Palabras clave: prostatitis crónica bacteriana; etiología; resistencia antibiótica

Microbial etiology of bacterial chronic prostatitis: systematic review

ABSTRACT

Objectives. The importance of Gram-positive microorganisms and atypical bacteria in chronic bacterial prostatitis (CBP) has recently been described. For this reason, this study analyzes the etiology of CBP, as well as the evolution of antibiotic resistance through a systematic review.

Material and methods. A systematic review of studies obtained through the MEDLINE (PubMed) database, related to the etiology and antibiotic resistance profile of CBP, published up July 1, 2021.

Results: The most frequent isolated microorganisms that we have found in publications are *Enterococcus faecalis* (46.90%), *Staphylococcus* spp. (22.30%), *Escherichia coli* (15.09%) and atypical bacteria (6.04%).

Conclusions: CBP is undergoing an unprecedented change of paradigm. Gram-positive bacteria and atypical bacteria are the main pathogens involved in the aetiology of this entity. This forces us to rethink the therapeutic strategy used, since it is necessary to use antibiotics that assume the etiological change and the profile of antibiotic resistance described.

Keywords: chronic bacterial prostatitis; aetiology; antibiotic resistance

INTRODUCCIÓN

La prostatitis crónica bacteriana (PCB) (Categoría II) se caracteriza por la aparición de síntomas obstructivos e irritativos del tracto urinario inferior, asociado a disfunción sexual e infección del tracto urinario de repetición [1]. Históricamente se aseguraba que el microorganismo más frecuente implicado en la PCB era *Escherichia coli* y otros bacilos aerobios gramnegativos [2,3], quedando los grampositivos en segundo lugar, no siendo posible en muchas ocasiones demostrar el papel patogénico de estos últimos.

Correspondencia:
Prof. José Gutiérrez-Fernández
Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, 18014 Granada, España.
E-mail: josegf@ugr.es

Sin embargo, el concepto, etiopatogenia, clasificación y tratamiento se encuentran en pleno proceso de revolución y cambio. Se reconoce cada vez más el papel fundamental de las bacterias grampositivas y de las bacterias atípicas (*Ureplasma* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, etc.) como agentes directamente implicados en la etiología de esta entidad [4].

Todo ello debe conducir a una modificación en el protocolo de tratamiento de estos pacientes, siendo necesario encontrar una pauta terapéutica que asuma el viraje etiológico actual, conservando los principios de coste-beneficio y adherencia terapéutica, además de limitar el desarrollo de resistencia antibiótica [2].

Sin embargo, la escasez de publicaciones que lleven a cabo un análisis holístico y sistematizado de la etiología y resistencia antibiótica de la PCB resalta la importancia de este estudio. Esta entidad es bastante desconocida, siendo difícil diagnosticar y clasificar a los pacientes; esto ocasiona que los criterios de inclusión en los distintos ensayos sean diferentes, excluyéndose en una gran proporción de ellos a las bacterias atípicas, reconocidas ya como agentes implicados en la patogenia de esta entidad [4]. Por otra parte, la PCB es difícil de tratar, con una elevada tasa de recidivas y en la que los pacientes tienen una pésima calidad de vida [5]. Además, no existen estudios recientes que analicen la evolución de las resistencias antibióticas en un periodo de tiempo determinado. Por todo ello, nuestro estudio resulta de una enorme importancia para ayudar al entendimiento y tratamiento de esta entidad. En él,

se analizan la etiología y evolución de la resistencia antibiótica en la PCB a través de una revisión sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seguido las normas de PRISMA (<https://prisma-statement.org/>) para realizar esta revisión.

Fuentes de información y selección de estudios. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, de aquellos estudios que analizan la etiología de la PCB y el porcentaje de resistencia de las distintas especies bacterianas a diversos antibióticos. Se emplearon los términos de búsqueda "Chronic", "bacterial" y "prostatitis".

Criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: (i) artículos publicados en inglés o castellano; y (ii) publicados con anterioridad al día 1 de julio de 2021. Los criterios de exclusión fueron: (i) relación PCB-cáncer de próstata; (ii) revisión global de las PCB sin atender al análisis etiológico o a la resistencia antibiótica; (iii) teorías etiopatogénicas de la PCB; y (iv) tratamientos no basados en la antibioterapia. Se revisó la bibliografía de estos para evitar pérdidas.

Extracción de datos y síntesis de la información. Se han obtenido los microorganismos detectados y su sensibilidad a los antibióticos, agrupándose en forma de tablas.

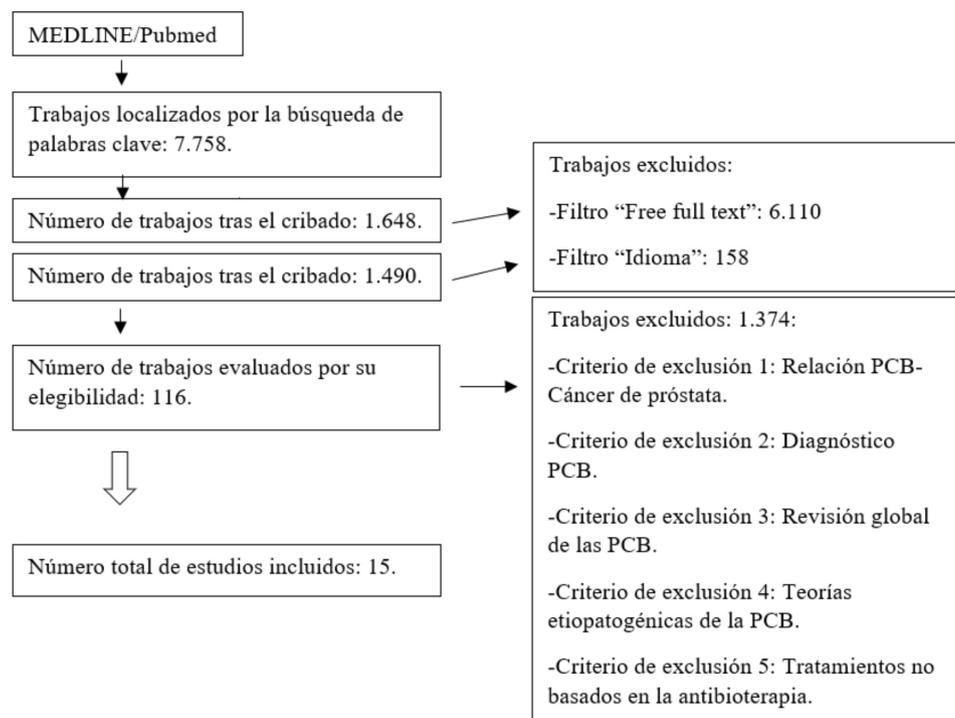


Figura 1 | Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Tabla 1		Microorganismos causantes y su porcentaje de aislamiento en el estudio etiológico de prostatitis crónica bacteriana.	
Grupo bacteriano	Especie, n (%)	Aislados totales (n)	Prostatitis crónica bacteriana
Enterococcus spp.	<i>E. faecalis</i> 3.804 (87,50)	4.347	46,90% NIH-II clásicas
	<i>E. faecium</i> 297 (6,83)		44,10% NIH-II con bacterias atípicas
	Otros 246 (5,67)		
Staphylococcus spp.	Estafilococos coagulasa-negativos 1.626 (78,66)	2.067	22,30% NIH-II clásicas
	<i>S. aureus</i> 326 (15,77)		20,97% NIH-II con bacterias atípicas
	Otros 115 (5,57)		
Escherichia spp.	<i>E. coli</i> 1.399 (100)	1.399	15,09% NIH-II clásica
			14,20% NIH-II con bacterias atípicas
Bacterias atípicas	<i>Ureaplasma urealyticum</i> 251 (42,18)	595	
	<i>Chlamydia trachomatis</i> 211 (35,46)		
	<i>Trichomonas vaginalis</i> 100 (16,81)		
	<i>Mycoplasma hominis</i> 33 (5,55)		

RESULTADOS

Utilizando la metodología descrita, se obtuvieron 7.758 trabajos. Dicho número se redujo a 4.850 al aplicar el filtro "Full text"; y de ellos se recuperaron 1.648, que se redujeron a 1.490 una vez aplicado el filtro del idioma (español e inglés). Tras ser revisados todos ellos, y centrándonos en aquellos estudios en los que se investigaba microbiológicamente una muestra de sujetos con PCB, se eliminaron los que se focalizaban en el cáncer de próstata, los que ofrecían una revisión completa sin atender al análisis etiológico o a la resistencia antibiótica y aquellos relacionados con nuevas propuestas terapéuticas no basadas en antibioterapia, obteniendo 116 artículos. Finalmente, puesto que el objetivo de esta revisión es analizar la etiología de las PCB y el porcentaje de resistencia de las distintas especies bacterianas a diversos antibióticos útiles en esta entidad, se incluyeron 15 trabajos (Tabla 1- Material suplementario) que investigaban específicamente estos aspectos (Figura 1).

Estos estudios agrupan un total de 13.463 pacientes con prostatitis crónica o síndrome de prostatitis crónica (categorías II-III de la NIH). De todos ellos, 10.368 casos (77%) se incluyen en la categoría NIH-II clásica, es decir, se corresponden con la entidad denominada "Prostatitis crónica bacteriana" causada por bacterias de clara patogenicidad en esta entidad [6]. Si tenemos en cuenta la participación de bacterias atípicas (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*) como agentes causales de PCB, el número de casos de prostatitis NIH-II asciende a 10.993 (81,65%). Por otro lado, 3.095 (23,00%) y 2.740 (18,35%), respectivamente, se corresponden con casos de prostatitis crónica NIH-III o síndrome de dolor pélvico crónico. Este análisis no ha tenido en cuenta el estudio de Wan CD et al [7], puesto

que no ha sido posible obtener el número concreto de pacientes incluidos en la categoría NIH-II, proporcionando el estudio únicamente el número total de prostatitis crónicas.

La edad media de los pacientes en los distintos estudios es similar (30-50 años), excepto en el caso de Seo Y et al [8] (61,12 ± 12 años). En el estudio de Skerk V et al [9], el rango etario de los pacientes incluidos en el estudio oscila entre los 18 y 70 años, si bien el 74,8% de los pacientes tienen entre 20 y 50 años. El estudio de Stamatou K et al [3] no describe la edad media de los pacientes incluidos en el estudio.

Para el diagnóstico, Cai T et al [10], Skerk V et al [9] y Stamatou K et al [11] utilizaron el método de Meares-Stamey clásico [12]. Seo Y et al [8], Heras-Cañas V et al [13] y Heras-Cañas V et al [14] utilizaron una modificación del método clásico, que tiene una concordancia similar al método tradicional [15]. Mazzoli S [16] utiliza una nueva modificación de la prueba de Meares-Stamey, introducida por su grupo de trabajo, en la que incluyen un cultivo de semen adicional, complementando al resto de muestras del método clásico. Gracias a ello, se ha podido soslayar una de las grandes desventajas del método clásico: su fácil contaminación. Así, es posible descartar contaminaciones uretrales de la muestra, consiguiendo que los patógenos aislados en el cultivo sean verdaderamente representativos de su localización prostática. Stamatou K et al [3] utiliza el método de Meares-Stamey clásico complementándolo en algunos casos con el cultivo del semen, con el objetivo de detectar casos de PCB en los que el método clásico es negativo.

El grupo bacteriano causal más frecuente es *Enterococcus* spp., aislándose en 4.347 casos, lo que corresponde con el 46,9% de los casos de prostatitis NIH-II clásica, y el 44,1% de las prostatitis NIH-II en las que se incluyen las bacterias atípicas. Dentro de este grupo, la especie más frecuentemente aislada fue *E. faecalis* (3804; 87,50%) y, en segundo lugar, *E.*

Tabla 2 Resumen de la evolución en las resistencias antibióticas (%) según los datos analizados en esta revisión.

Autores	Periodo de estudio	Microorganismo	Cantidad aislada	Trimetoprim-Sulfametoxazol	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Norfloxacino	Tetraciclina	Macrólidos	Fosfomicina	Nitrofurantoína
Cai T e al (2011) [10]	1997-2008	<i>E. faecalis</i>	2745 (44%)	0,5%	3,3%	0,5%	11,5%	84,4%			0,25%
		<i>E. faecium</i>	101 (1,4%)	0,5%	31,25%	15%	34,25%	81,67%			0,5%
		<i>S. aureus</i>	280 (4,4%)	8,3%	29,25%	30%	34,25%	50%			11%
		<i>S. haemolyticus</i>	640 (10,2%)	8,5%	34%	35%	36,5%	42,7%			15,8%
		<i>S. epidermidis</i>	327 (5,2%)	25%	38,8%	27%	32%	48,4%			17,8%
		SCN	154 (2,4%)	25%	38,8%	27%	32,5%	48,4%			17,8%
		<i>S. agalactiae</i>	267 (4,2%)	16,8%	28,5%	16,5%	27,8%	26%			13,3%
		Otros estreptococos	87 (1,2%)	13%	22%	21%	28,3%	26%			29,5%
		<i>Acinetobacter</i> spp.	8 (0,1%)	16,3%	14,5%	10%	16,8%	35,4%			20%
		<i>Citrobacter</i> spp.	80 (1,2%)	9,5%	10,5%	7%	11,3%	35%			29,8%
		<i>Enterobacter</i> spp.	78 (1,2%)	1%	9,3%	3,5%	11%	40,7%			21%
		<i>E. coli</i>	698 (11,1%)	22,5%	9,3%	11,5%	18%	45%			17,8%
		<i>K. oxytoca</i>	144 (2,3%)	7,3%	8,3%	3,5%	8,5%	30,4%			21,5%
		<i>K. pneumoniae</i>	100 (1,5%)	9,3%	8,5%	3,5%	9,3%	33,4%			19%
		<i>M. morgani</i>	120 (1,7%)	8,8%	5%	3,5%	8,3%	30,7%			9,8%
		<i>P. mirabilis</i>	142 (2,2%)	10,5%	8,5%	2,5%	9,3%	33,4%			18,5%
		<i>P. aeruginosa</i>	44 (0,6%)		30,5%	10,5%	26,8%				
		<i>P. putida</i>	16 (0,1%)		29,8%	12%	26,8%				
<i>S. marcescens</i>	190 (2,90%)		27,8%	19,5%	27,8%	33,4%					
Seo Y et al (2013) [8]	2007-2012	<i>E. faecalis</i>	41	31,5%	9,7%	4,8%	26,8%	97,5%			0%
Stamatiou K et al (2017) [11] *	2009-2015	<i>E. faecalis</i>	45			9,67%		29%	32,25%		
		<i>E. coli</i>	69	27,8%	16,7%	22,2%					
		<i>P. mirabilis</i>	12	26,1%	21,7%	21,7%					
		SCN	46								
		<i>S. aureus</i>	10	18%	5,6%	21,3%	24,7%				
Ibrahim N (2021) [22]	NC	<i>Staphylococcus</i> spp.	62 (60,8%)	20,6%	23,9%	20%		43,4%	57,8%	73,9%	0%
		<i>Enterococcus</i> spp.	14 (13,7%)	13,7%	6%	4,6%		16,9%	8,4%	15,9%	0%
		<i>Streptococcus</i> spp.	2 (2%)	5,9%	3%	6,2%		8,4%	8,4%	7,2%	7,4%
		<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (1%)	0%	0%	0%					1,5%
		<i>E. coli</i>	14 (13,7%)	2,9%	4,5%	4,6%				1,4%	0%
		<i>Proteus</i> spp.	1 (1%)	1%	0%	0%					1,5%
		<i>Morganella</i> spp.	1 (1%)	1%	1,5%	0%					1,5%
		<i>Klebsiella</i> spp.	2 (2%)	1%	0%	0%				1,4%	0%
Trinchieri A et al (2021) [18]	NC	<i>Enterococcus</i> spp.	22%	96%	21%	21%	77%	25%	19%		
		<i>Staphylococcus</i> spp.	13%	31%	21%	29%	42%	21%	21%		
		<i>Streptococcus</i> spp.	5%	9%	4%	50%	26%	0%	0%		
		Otros Gram +	2%	44%	40%	38%	20%	0%	17%		
		<i>E. coli</i>	31%	27%	20%	18%	20%	11%	15%		
		<i>Proteus</i> spp.	4%	37%	12%	60%	0%	22%	25%		
		<i>Pseudomonas</i> spp.	2%	100%	9%	100%	0%	100%	100%		
		<i>Klebsiella</i> spp.	7%	41%	31%	43%	0%	19%	50%		
Otros Gram -	4%	23%	14%	67%	0%	21%	29%				

*Datos correspondientes al grupo A del estudio. SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos.

faecium (297; 6,83%); en un 5,67% de los casos no se especifica la especie responsable. El segundo género bacteriano más frecuentemente implicado es *Staphylococcus* spp, aislándose en 2.067 casos (22,30% de NIH-II clásicas y 20,97% de NIH-II con bacterias atípicas). El subgrupo más frecuentemente aislado son los estafilococos coagulasa-negativos (1626; 78,66%); a su vez, la especie más frecuente dentro de este subgrupo bacteriano fue *Staphylococcus haemolyticus* (756; 46,49%) y, en segundo lugar, *Staphylococcus epidermidis* (431; 26,50%); también se aisló 1 (0,0619%) *Staphylococcus hominis* y 1 (0,0619%) *Staphylococcus lugdunensis*. Además, dentro de este género encontramos 326 (15,77%) *Staphylococcus aureus*. En 115 casos no se especificó la especie (5,57%). En tercer lugar, se halla *E. coli*, aislándose en 1.399 ocasiones, lo que supone un 15,09% del total de casos de NIH-II clásica y un 14,20% de las NIH-II con bacterias atípicas. Por otra parte, cabe destacar el papel de las bacterias atípicas como agentes patogénicos de esta entidad en los trabajos revisados. Se han informado 595 (6,038%) episodios por microorganismos atípicas. Dentro de ellas, la más frecuente es *U. urealyticum* (251; 42,18%); a continuación, se encuentra *C. trachomatis* (211; 35,46%), *T. vaginalis* (100; 16,81%) y, finalmente, *M. hominis* (33; 5,55%) (Tabla 1).

Por último, el 98,64% (N: 9.721) de los aislados bacterianos se corresponden con cultivos monomicrobianos, mientras que sólo el 1,36% (N: 134) se corresponden con cultivos polimicrobianos. Dentro de ellos, el grupo más frecuentemente implicado es *Staphylococcus* spp., participando en 79 (59%) de los 134 cultivos polimicrobianos. En segundo lugar, se encuentra *E. coli* (53,7%) y, en tercer lugar, *E. faecalis* (50%).

Este análisis etiológico no ha tenido en cuenta los estudios de Choi Y et al [17], Wan CD et al [7] y Trinchieri A et al [18] ya que, la información relacionada con el número de microorganismos aislados solo se presenta en forma de porcentaje, sin especificar el número absoluto de bacterias que corresponde a cada valor porcentual.

El análisis correspondiente al porcentaje de resistencia de las especies bacterianas a diversos antibióticos útiles en esta entidad se resume en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

Este estudio revela el viraje etiológico que está ocurriendo en las últimas décadas. Clásicamente se ha reconocido que las enterobacterias (fundamentalmente *E. coli*) son el principal género implicado en su etiología [11,14]. Actualmente, las bacterias grampositivas, fundamentalmente *E. faecalis*, se están erigiendo como los principales patógenos implicados en la PCB [10,19]. Y existe suficiente evidencia para afirmar que estos microorganismos, si se aíslan en una muestra adecuada de un paciente con síntomas prostáticos, son los causantes de dicha patología [10,19-21].

En diversos trabajos analizados en la revisión [10,16, 7] se observa la preponderancia de las bacterias grampositivas como los principales patógenos causantes de esta entidad; en el

estudio de Mazzoli S et al [16], este grupo representó el 66% de los 1.686 aislados de pacientes con prostatitis crónica, incrementándose este porcentaje (73,9%) en el estudio de Cai T et al [10]. Por otra parte, en los estudios de Wan CD et al [7] y de Ibrahim N [22], *Staphylococcus* spp. fue el género más frecuentemente aislado, siendo *S. haemolyticus* la especie aislada en mayor proporción. Este es un hallazgo fundamental y que explicaría la razón de que las tasas de erradicación de *E. faecalis* sean inferiores a las de *E. coli* (50-70% vs 70-90%). Esto es así debido a que clásicamente, el tratamiento de primera línea de las PCB se basa en las fluoroquinolonas, antibióticos que tienen una mayor actividad frente a bacterias gramnegativas. De hecho, Bundrick W et al [19] mostró que, en la mayor parte de ocasiones, el tratamiento con fluoroquinolonas no superaba, o lo hacía levemente, la CMI de *E. faecalis* en fluido prostático.

Por otra parte, existen pocos estudios que analicen el uso de antibióticos que tengan una adecuada actividad frente a grampositivos, como linezolid o moxifloxacino. Wagenlehner FME et al [23] investigó el posible uso de moxifloxacino como agente terapéutico en esta entidad, encontrando una muy buena penetración prostática y una adecuada actividad tanto frente a bacterias grampositivas como gramnegativas.

Diversos autores [16,24] ya alertan acerca de la necesidad de modificar el protocolo terapéutico de la PCB; de lo contrario, si se continúan utilizando las fluoroquinolonas de forma empírica ante cualquier PCB (sin investigar su origen), es probable que se produzca un irremediable aumento de las resistencias antibióticas de este importante grupo antibiótico, además de que los pacientes afectados van a seguir siendo pacientes crónicos y con mínimas expectativas de mejora, teniendo en cuenta el impacto psicológico y el gasto sanitario que ello implica.

No obstante, también hemos de tener en cuenta el propio aumento de resistencias antibióticas que muestra *Enterococcus* spp. [25] dificultando aún más la elección antibiótica y la curación/remisión de estos pacientes. Sin embargo, una de las aportaciones fundamentales de este trabajo (que está además sustentada por una amplia evidencia reciente), es la consideración de las bacterias atípicas como agentes directamente implicados en la etiología de las PCB. Las guías de práctica clínica internacionales todavía no las reconocen como patógenas causales de esta entidad (NIH-II). Además, estudios pasados [26-28] ya hablaban del posible papel etiológico de las bacterias atípicas en la desconocida categoría NIH-IIIa. Skerk V et al [9] observó que, en una muestra de 1.442 pacientes con síntomas prostáticos crónicos, se aisló algún tipo de microorganismo en el 74% de los pacientes, encontrando con mayor frecuencia *T. vaginalis*, *C. trachomatis* y *Ureaplasma* spp.; los patógenos clásicos supusieron el 20% de los casos.

Otra bacteria atípica cuya implicación en la etiología de la PCB ha generado mucha controversia es *Chlamydia trachomatis* [29], ya reconocido como un microorganismo claramente causante de esta entidad [9, 30-32]. Además, sabemos que el curso sintomático de la PCB causada por este microorganis-

mo es más grave, con una tasa superior de recurrencias y con un mayor impacto en la calidad de vida, relacionándose con la eyaculación prematura y con una peor calidad de vida sexual [33]. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios que investigan la etiología de la PCB se encuentra una pequeña cantidad de *C. trachomatis*. La explicación más plausible de este hecho es que, debido a que es una bacteria de crecimiento intracelular obligado, las muestras tradicionales que se utilizan para el diagnóstico de la PCB podrían no ser adecuadas, necesitando realizar técnicas moleculares (PCR) o pruebas más invasivas (Biopsia trans-rectal) para su adecuado aislamiento. Además, debido al desconocimiento general de esta entidad, un no desdeñable porcentaje de pacientes con síntomas prostáticos crónicos recibe ciclos de antibioterapia sin haber determinado la etiología infecciosa concreta, siendo posteriormente muy difícil aislar el verdadero microorganismo que estaba causando la enfermedad [34].

Por lo anterior, es crucial cambiar y estandarizar el concepto, procedimiento diagnóstico, clasificación y, por supuesto, el tratamiento que se utiliza rutinariamente, pues es ya evidente el más que demostrado papel causal que tienen las bacterias atípicas. La PCR es una técnica que notoriamente modifica el perfil etiológico que teníamos históricamente asumido; esta técnica, al no necesitar que los microorganismos sobrevivan en el laboratorio, permite identificar una mayor no se habían tenido en cuenta, como algunos grampositivos y, sobre todo, las bacterias atípicas [15]. Es necesario investigar y reclasificar [35] a muchos de los pacientes integrados en la categoría NIH-IIIa, pues muchos de ellos realmente sí tendrán un microorganismo que será la causa de sus síntomas [36].

En relación con la evolución de las resistencias antibióticas en los últimos años (Tabla 2), el estudio de Cai T et al [10] realiza un análisis entre los años 1997-2008. En este no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de resistencia antibiótica de *E. faecalis* y *E. coli* a ciprofloxacino y levofloxacino. La tasa media de resistencia antibiótica de *E. faecalis* a este grupo antibiótico oscila en torno al 20% en casi todos los trabajos. Solo Cai et al [10] y Seo Y et al [8] han evidenciado diferencias: ciprofloxacino (3,3%) y levofloxacino (0,5%) en el primer caso, y ciprofloxacino (9,7%) y levofloxacino (4,8%) en el segundo; no obstante, ninguno ha analizado la evolución de la resistencia antibiótica en un periodo de tiempo.

Por otra parte, también es notable el incremento (23,03%) que se produce en la tasa de resistencia antibiótica de *E. faecalis* a las quinolonas en el primer grupo del estudio de Stamatou K et al [11] (pacientes diagnosticados por primera vez de PCB), con respecto al segundo grupo, conformado por pacientes previamente diagnosticados y que tenían una recidiva de la enfermedad. Este hallazgo puede ser explicado por la teoría ampliamente aceptada de que la PCB es una patología cuyo origen, recidivas y falta de respuesta al tratamiento se debe a la existencia de biofilms bacterianos [37-42].

En la cohorte de 116 pacientes con PCB tratados durante 4 semanas con fluoroquinolonas en el estudio de Bartoletti R et al [39], un 85% de las bacterias aisladas eran productoras

de biofilm. Ya Nickel JC et al [34] observaron que el 63% de las cepas de *E. coli* aisladas en su cohorte eran fuertes productores de biofilm, siendo este porcentaje ligeramente inferior (58%) en el caso de *E. faecalis*; en este estudio, la especie que con mayor frecuencia produjo biofilms fue *S. haemolyticus*. La presencia de biofilm incrustado en las calcificaciones prostáticas es el responsable del importante número de recidivas y de persistencia sintomática que padecen los pacientes con esta patología [43,44].

Por otra parte, también es reseñable constatar el alto porcentaje de resistencia antibiótica que *E. faecalis* muestra a eritromicina y tetraciclina. En el caso de tetraciclina, este hallazgo concuerda con la observado en otras publicaciones [2, 8]. En relación con eritromicina y el resto de los macrólidos, son fármacos que alcanzan una buena biodisponibilidad prostática gracias a sus características farmacocinéticas [45, 46]; además, tienen una muy buena actividad anti-biofilm [47], pudiendo ser potencialmente útiles en el tratamiento de las PCB causadas por microorganismos atípicos [48]. Estos hallazgos resaltan la importancia de realizar un diagnóstico etiológico y un perfil de resistencias previo a la indicación de cualquier terapia antibiótica en la PCB. De esta manera, eritromicina y el resto de los macrólidos son fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de infecciones causadas por *Ureaplasma* spp., *C. trachomatis* o *M. hominis*.

En relación con *Staphylococcus* spp., debemos destacar el alto porcentaje de resistencia antibiótica que muestra hacia las quinolonas en diversos estudios, alcanzando cotas del 38,8% para ciprofloxacino y 27% para levofloxacino en el estudio de Cai T et al [10]. Sin embargo, Stamatou K et al [11] encuentra tasas de resistencia del 5%. Si es importante tener en cuenta el elevado porcentaje de resistencia antibiótica que muestra *Staphylococcus* spp. a fosfomicina (73,9%) en un estudio muy reciente [22], pero, en el resto de los estudios analizados en la revisión dicho porcentaje es bajo, siendo necesario realizar más estudios para valorar si dicho hallazgo está únicamente limitado a su zona geográfica (Iraq), o si es un fenómeno universal.

En relación con el análisis que nos ocupa, debemos discutir en último lugar el papel trimetoprim-sulfametoxazol. En la revisión observamos cómo, a excepción de Cai T et al [10], la tasa de resistencia antibiótica es elevada: 31,5% en el estudio de Seo Y et al [8] y 96% en el trabajo de Trinchieri et al [18]. En lo referente a *E. coli*, el porcentaje medio de resistencia en todos los estudios oscila en torno al 20-25%, encontrando Seo Y et al [8] una tasa de resistencia superior (31,5%).

Por último, el papel ampliamente demostrado de la implicación directa de bacterias grampositivas (distintas de *E. faecalis*) y de las bacterias atípicas en la etiología de las PCB, el reconocimiento del papel de los biofilms en las recidivas y la progresiva aparición de cepas bacterias resistentes a las fluoroquinolonas [49-53] nos plantea la necesidad de una modificación en el tratamiento de primera elección de esta entidad: fluoroquinolonas en monoterapia.

En conclusión, los microorganismos aislados más frecuentes en la revisión sistemática son *E. faecalis*, *Staphylococcus*

spp., *E. coli* y las bacterias atípicas, donde la resistencia antibiótica se encuentra en torno al 15-30% (con excepciones), lo que puede explicarse por la extensa utilización de antibióticos de forma empírica sin haber realizado un estudio de resistencias previo en la mayoría de los casos, resaltando la importancia de realizar un estudio microbiológico previo a la pauta de tratamiento antibiótico, disminuyendo así las recidivas y la cronicidad de esta entidad.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krieger JN, Nyberg LJr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282(3):236-7. DOI: 10.1001/jama.282.3.236.
2. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641-52. DOI: 10.1086/652861.
3. Stamatiou K, Magri V, Perletti G, et al. Chronic prostatic infection: microbiological findings in two Mediterranean populations. *Arch Ital Urol Androl*. 2019; 91:177-181. DOI: 10.4081/aiua.2019.3.177.
4. Wise GJ, Shteynshlyuger A. Atypical infections of the prostate. *Curr Prostate Rep* 2008; 6:86-93. DOI: 10.1007/s11918-008-0014-2.
5. Liang CZ, Li HJ, Wang ZP, et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men. *Asian J Androl* 2009; 11:153-156. DOI: 10.1038/aja.2008.46.
6. Weidner W, Ludwig M. Common organisms in urogenital infections with special impact on prostatitis. *Eur Urol Suppl*. 2003;2(2):15-8. DOI: 10.1016/s1569-9056(02)00194-x.
7. Wan C-D, Zhou J-B, Song Y-P, Zou X-J, Ma Y-Q. Pathogens of prostatitis and their drug resistance: an epidemiological survey. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2013;19(10):912-7. PMID: 24218946.
8. Seo Y, Lee G. Antimicrobial resistance pattern in *Enterococcus faecalis* strains isolated from expressed prostatic secretions of patients with chronic bacterial prostatitis. *Korean J Urol*. 2013;54(7):477-81. DOI: 10.4111/kju.2013.54.7.477.
9. Skerk V, Krhen I, Schonwald S, Cajic V, Markovinovic L, Roglic S, et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24 Suppl 1:S53-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.02.010.
10. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011;49(3):448-54. DOI: 10.1007/s12275-011-0391-z.
11. Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017;58(4):271. DOI: 10.4111/icu.2017.58.4.271.
12. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5(5):492-518. PMID: 4870505.
13. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Serrano-García ML, Vázquez-Alonso F, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Prostatitis crónica bacteriana. Estudio clínico y microbiológico de 332 casos. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(4):144-7. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.05.018.
14. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Mari JM, Garrido-Frenich A, et al. Actividad y concentraciones de antibióticos en muestras clínicas de pacientes con prostatitis crónica bacteriana. *Actas Urol Esp*. 2017;41(10):631-8. DOI: 10.1016/j.acuro.2017.03.008.
15. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE Jr, Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*. 2006;176(1):119-24. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00498-8.
16. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital Urol Androl*. 2007;79(2):71-5. PMID: 17695412.
17. Choi YS, Kim KS, Choi SW, Kim S, Bae WJ, Cho HJ, et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int*. 2013;1(3):133-8. DOI: 10.12954/PI.13023.
18. Trinchieri A, Abdelrahman KM, Bhatti KH, Bello JO, Das K, Gatsev O, et al. Spectrum of causative pathogens and resistance rates to antibacterial agents in bacterial prostatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1333. DOI: 10.3390/diagnostics110.
19. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology*. 2003;62(3):537-41. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00565-x.
20. Naber KG. Management of bacterial prostatitis: what's new? *BJU Int*. 2008;101 Suppl 3(s3):7-10. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07495.x
21. Magri V, Marras E, Perletti G. Chronic bacterial prostatitis: enterococcal disease? *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1306-7. DOI: 10.1093/cid/cir709.
22. Ibrahim NMR. Microbiological profile and antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from patients with chronic bacterial prostatitis. *Eur J Mol Clin Med*. 2021; 8(2): 1781-1789.
23. Wagenlehner FME, Kees F, Weidner W, Wagenlehner C, Naber KG. Concentrations of moxifloxacin in plasma and urine, and penetration into prostatic fluid and ejaculate, following single oral administration of 400 mg to healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):21-6. DOI: 10.1016/j.ijantim.
24. Riegel B, Bruenahl CA, Ahyai S, Bingel U, Fisch M, Löwe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men -- a systematic review. *J Psychosom Res*.

- 2014;77(5):333–50. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.09.01.
25. Sharifi Y, Hasani A, Ghotaslou R, Naghili B, Aghazadeh M, Milani M, et al. Virulence and antimicrobial resistance in enterococci isolated from urinary tract infections. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(1):197–201. DOI: 10.5681/apb.2013.032.
26. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmann-berger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection.* 1991;19 Suppl 3:S119–25. DOI: 10.1007/bf0164368.
27. Peeters MF, Polak-Vogelzang AA, Debruyne FM, Van der Veen J. Role of mycoplasmas in chronic prostatitis. *Yale J Biol Med.* 1983;56(5–6):551–6. PMID: 6679148.
28. Krieger JN, Takahashi S, Riley DE. Chronic prostatitis: Role of uncommon organisms. *Eur Urol Suppl.* 2003;2(2):19–22. DOI: 10.1016/s1569-9056(02)0.
29. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A, Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int.* 2015;116(4):509–25. DOI: 10.1111/bju.13101.
30. Cai T, Pisano F, Nesi G, Magri V, Verze P, Perletti G, et al. *Chlamydia trachomatis* versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel-cohort study. *Investig Clin Urol.* 2017;58(6):460. DOI: 10.4111/icu.2017.58.6.460.
31. Bielecki R, Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Baltaziak M, Skawronska M, Sokołowska M. The presence of *Chlamydia trachomatis* infection in men with chronic prostatitis. *Cent European J Urol.* 2020;73(3):362–8. DOI: 10.5173/cej.2020.0040.
32. Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov IG. May *Chlamydia trachomatis* be an aetiological agent of chronic prostatic infection?: *Chlamydia trachomatis* and chronic prostatic infection. *Andrologia.* 2010;42(3):176–81. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00973.x.
33. Cai T, Pisano F, Magri V, Verze P, Mondaini N, D'Elia C, et al. *Chlamydia trachomatis* infection is related to premature ejaculation in chronic prostatitis patients: results from a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2014;11(12):3085–92. DOI: 10.1111/jsm.12699.
34. Nickel JC. Prostatitis Syndromes: A continuing enigma for the family physician. *Can Fam Physician.* 1991;37:921–8. PMID: 21229071.
35. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. En: *Mensa J/Aguado JM, Almirante B, Fortún J. Protocolos clínicos SEIMC: Infección urinaria. Hospital Clinic i Provincial, Barcelona.* p 22–23.
36. Nickel JC. Prostatitis: myths and realities. *Urology.* 1998;51(3):362–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00643-2.
37. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology: BIOFILMS IN UROLOGY. *BIOFILMS IN UROLOGY BJU Int.* 2000;86(8):935–41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00949.x
38. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(3):337–44. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00659.x.
39. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S, et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol.* 2014;32(3):737–42. DOI: 10.1007/s00345-013-1145-9.
40. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2019;90(4):227–48. DOI: 10.4081/aiua.2018.4.227.
41. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(2):59. DOI: 10.3390/antibiotic.
42. Cai T, Tessarolo F, Caola I, Piccoli F, Nollo G, Caciagli P, et al. Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory. *Investig Clin Urol.* 2018;59(3):187. DOI: 10.4111/icu.2018.59.3.187.
43. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:914–8. DOI: 10.1093/jac/dki344.
44. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ, DeCorby MR, Adam HJ, Walky A, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3169–75. DOI: 10.1128/AAC.00066-11.
45. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):21–8. DOI: 10.1093/jac/dkh309.
46. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FME, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD009071. DOI: 10.1002/14651858.CD009071.pub2.
47. Almeida F, Santos Silva A, Silva Pinto A, Sarmento A. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomicin—A case report. *ID-Cases.* 2019;15(e00493):e00493. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00493.
48. Wagenlehner FME, Weidner W, Sörgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.04.013.
49. Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(2):145–53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.014.
50. Wagenlehner FME, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 3:67–80. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01398.x.
51. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis.* 2011;15(11):e732–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.07.007.
52. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321–47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
53. Gutiérrez J, Carlos S, Martínez JL, Liébana J, Soto MJ, De Dios Luna J, et al. Estudio de la respuesta clínica al tratamiento antibiótico en sujetos con prostatitis crónica bacteriana crónica. *Rev Esp Quimoterap.* 2004;17:189–92. PMID: 15470514.