

Raúl Mendoza-Rodríguez<sup>1</sup>  
Itahisa Hernández-Chico<sup>1</sup>  
Manuela Expósito-Ruiz<sup>2</sup>  
José María Navarro-Mari<sup>3</sup>  
José Gutiérrez-Fernández<sup>1,3</sup>  
Antonio Rosales-Castillo<sup>4</sup>

# Cambios en la resistencia antibiótica en episodios de bacteriospermia sintomática: Evolución en un área de salud del sudeste español

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

<sup>2</sup>Unidad de Bioestadística, Departamento de Estadística, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

<sup>3</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

## Article history

Received: 21 October 2022; Revision Requested: 29 November 2022; Revision Received: 23 December 2022; Accepted: 4 January 2023; Published: 4 March 2023

## RESUMEN

**Objetivo.** La prostatitis crónica bacteriana (PCB) es una entidad de difícil diagnóstico clínico y tratamiento, siendo el estudio microbiológico del semen la principal prueba diagnóstica. Este estudio tuvo como objetivo determinar la etiología y la resistencia antibiótica en pacientes con bacteriospermia sintomática (BPS) en nuestro medio.

**Material y métodos.** Se ha realizado un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en un Hospital Regional del sudeste español. Los participantes fueron pacientes asistidos en las consultas del Hospital con clínica compatible con PCB entre 2016 y 2021. Se recogieron y analizaron los resultados del estudio microbiológico de la muestra de semen. Se evaluó la etiología y la tasa de resistencia antibiótica de los episodios de BPS.

**Resultados.** El principal microorganismo detectado es *Enterococcus faecalis* (34,89%), seguido por *Ureaplasma* spp. (13,74%) y *Escherichia coli* (10,98%). La tasa de resistencia antibiótica de *E. faecalis* a las quinolonas (11%) es inferior a estudios previos, mientras que, para *E. coli* ha sido superior (35%). Destaca la baja tasa de resistencia que muestran *E. faecalis* y *E. coli* a fosfomicina y nitrofurantoina.

**Conclusiones.** En las BPS las bacterias grampositivas y las atípicas se establecen como los principales agentes causales de esta entidad. Esto obliga a replantear la estrategia terapéutica utilizada, lo cual evitará el aumento en las resistencias antibióticas, las recidivas y la cronicidad de esta patología.

**Palabras clave:** bacteriospermia sintomática; bacterias grampositivas; bacterias atípicas; resistencia antibiótica; tratamiento.

## Antibiotic resistance changes in episodes of symptomatic bacteriospermia: development in a health area of southeast Spain

## ABSTRACT

**Background.** Chronic bacterial prostatitis (CBP) is an entity of difficult clinical diagnosis and treatment, being the microbiological study of semen the main diagnostic test. This study aimed to determine the etiology and antibiotic resistance in patients with symptomatic bacteriospermia (SBP) in our environment.

**Material and methods.** A cross-sectional and retrospective descriptive study has been carried out from a Regional Hospital of the Spanish Southeast. The participants were patients assisted in the consultations of the Hospital with clinic compatible with CBP, between 2016 and 2021. The interventions were collection and analysis of the results derived from the microbiological study of the semen sample. The main determinations were the etiology and rate of antibiotic resistance of BPS episodes are analyzed.

**Results.** The main isolated microorganism is *Enterococcus faecalis* (34.89%), followed by *Ureaplasma* spp. (13.74%) and *Escherichia coli* (10.98%). The rate of antibiotic resistance of *E. faecalis* to quinolones (11%) is lower than previous studies, while for *E. coli* it has been higher (35%). The low rate of resistance shown by *E. faecalis* and *E. coli* to fosfomicin and nitrofurantoin stands out.

**Conclusions.** In the SBP, gram-positive and atypical bacteria are established as the main causative agents of this entity. This forces us to rethink the therapeutic strategy used, which will avoid the increase in antibiotic resistance, recurrences, and chronicity of this pathology.

**Keywords:** symptomatic bacteriospermia; gram-positive bacteria; atypical bacteria; antibiotic resistance; treatment.

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

## INTRODUCCIÓN

La prostatitis es el diagnóstico urológico más común en varones menores de 50 años y el tercero en mayores de 50 años. Se estima que alrededor del 25% de los varones van a recibir un diagnóstico de prostatitis a lo largo de su vida, aunque solo un 10% van a tener una etiología infecciosa probada [1]. Los National Institutes of Health (NIH) de los EE. UU. han clasificado la prostatitis en cuatro categorías; entre estas, la categoría II incluye la prostatitis crónica bacteriana (PCB) [2], que se caracteriza por síntomas de prostatitis crónica asociados con una infección bacteriana activa. Para el diagnóstico de PCB es necesario, además, un estudio microbiológico que confirme la etiología infecciosa [3]. La PCB es comúnmente causada por *Escherichia coli* y otras enterobacterias [1]. Sin embargo, actualmente, se reconoce el papel de las bacterias grampositivas y de las bacterias atípicas (*Ureaplasma* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, etc.) como agentes directamente implicados en la etiología de esta entidad [4].

Clásicamente, el tratamiento antibiótico de elección es ciprofloxacino / levofloxacino durante 4-6 semanas. Otros tratamientos de segunda línea son: fosfomicina, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclina [1]. Al hilo de estas terapias tan prolongadas, que ocurren por las recurrencias frecuentes, se ha demostrado la pérdida de eficacia del tratamiento, así como la aparición de uropatógenos multirresistentes [5,6]. Paralelamente a este hecho, está ocurriendo también una reclasificación de los pacientes, pues gran cantidad de los clasificados inicialmente en la categoría III (sólo con síntomas prostáticos crónicos) realmente tienen una etiología infecciosa, previamente oculta, que es evidenciada con las nuevas estrategias diagnósticas de cultivo y biología molecular [1].

Todo ello hace 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. Nuestro estudio pretende contribuir en el entendimiento y tratamiento de esta entidad al analizar la etiología y evolución de la resistencia antibiótica en pacientes con bacteriospermia sintomática (BPS) en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo de carácter retrospectivo, en el que se incluyeron todas las muestras de semen, con BPS, recibidas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada, entre el 1 de enero de 2016 y 24 de mayo de 2021, sin criterios de exclusión. Se evaluaron los resultados obtenidos tras el procesamiento microbiológico de la muestra del paciente con el diagnóstico clínico de sospecha de PCB, mediante cultivo y PCR, de agentes productores de lesiones no ulcerativas.

Todas las muestras fueron procesadas siguiendo el protocolo de trabajo normalizado del laboratorio de Microbiología

Clinica [7]. A dichas muestras se les realizó cultivo habitual de muestra genitales para bacterias y hongos, y PCR multiplex en la plataforma BD-MAX (Becton Dickinson, Sparks, EE. UU.) para la detección de diferentes agentes etiológicos: BD-MAX CT/GC/TV para la detección de *Trichomonas vaginalis*, *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, y BIO-GX para detección de *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum*. Estos últimos desde enero de 2017, ya que durante 2016 se empleó el cultivo *Mycoplasma* IST 2 (bio-Mérieux, Marcy l'Etoile, Francia) detectándose *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., y realizando antibiograma, en caso de recuentos superiores a 10<sup>4</sup> UFC por muestra. Para la identificación de los microorganismos crecidos en el cultivo habitual se utilizaron los sistemas MALDI-TOF Biotyper (Bruker Daltonics, Billerica, EE. UU.) o MicroScan (Beckman Coulter, Barcelona, España), empleándose este último, también para los estudios de sensibilidad a los antibióticos. Se recuperó el valor de la CMI para cada antibiótico ensayado. Los aislados se clasificaron en sensibles, intermedios o resistentes a cada antibiótico de acuerdo con las recomendaciones del CLSI hasta 2019, y desde 2020 de acuerdo con las recomendaciones de EUCAST de ese año.

Se recogieron las variables procedencia de la muestra, microorganismo y edad del paciente facilitadas por el Servicio de Microbiología por medio del SIL MODULAB® (Laboratorios Werfen, Barcelona, España) (sistema utilizado en el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica) para su posterior evaluación. Posteriormente, se eliminaron a todos aquellos episodios que tenían cultivo de orina positivo. Los episodios con cultivo de semen positivo y de orina negativa se incluyeron en el estudio.

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. La normalidad de los datos se contrastó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar el porcentaje de resistencia a los diferentes antibióticos según el año, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson. En los casos en los que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad de la prueba (no más del 20% de las frecuencias esperadas inferiores a 5), se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con el software R 4.4.1.

**Consideraciones éticas.** El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. El material biológico se utilizó sólo para el diagnóstico estándar de infecciones del tracto genital, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los sujetos fueron sustituidos por episodios infecciosos diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior,

si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España.

## RESULTADOS

Los episodios de BPS positiva procedieron, principalmente, de pacientes hospitalizados (234 / 64,28%), fundamentalmente del Servicio de Urología (163 / 44,78%) y, en segundo lugar, del Servicio de Medicina Interna (32 / 8,79%). Los episodios comunitarios (130 / 35,71%) incluyeron procedieron Centros de Salud, consultas externas hospitalarias y Servicio de Urgencias, destacando las consultas externas de Urología (100 / 27,47%). La edad media de los pacientes fue de 46,56 años. En la Tabla 1 se reflejan los microorganismos detectados en los episodios, destacando *Enterococcus faecalis* (127 / 34,89%), seguido de *Ureaplasma* spp. (50 / 13,74%): *U. urealyticum* (19 / 38%) y *U. parvum* (20 / 40%); en el resto (11 / 22%) no se especifica la especie. El tercer patógeno en frecuencia fue *E. coli* (43 / 11,81%), siendo 3 (6,97%) episodios por *E. coli* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). En el resto (39,6%), se observa una extensa variedad de microorganismos que quedan reflejados en la Tabla 1. *Corynebacterium* spp. fue el cuarto grupo de microorganismo más frecuentemente aislada (21 / 5,77%), destacando la especie *C. glucoronolyticum* (19 / 90,78%), con un aumento progresivo con el paso de los años. Por otra parte, se aislaron 15 (4,12%) *Streptococcus agalactiae* y 17 (4,67%) *Klebsiella* spp. En relación con este último microorganismo, las especies predominantes fueron *Klebsiella pneumoniae* (70,22%) y *Klebsiella oxytoca* (29,78%).

La distribución etiológica es similar tanto en las muestras hospitalarias como comunitarias. En ambas, el patógeno más frecuente es *E. faecalis*: 75 (32,33%) y 48 (36,92%), respectivamente. En segundo lugar, se encuentra *Ureaplasma* spp.: 30 (12,93%) y 19 (14,62%) y, en tercer lugar, *E. coli*: 28 (12,07%) y 15 (11,54%), respectivamente. Los tres aislados de *E. coli* BLEE procedieron de episodios hospitalarios de Urología.

El estudio de la evolución de las resistencias antibióticas de *E. faecalis* y *E. coli* se reflejan en la Tabla 2. Cuando se analiza si la evolución de la tasa de resistencia de *E. faecalis* y *E. coli* a lo largo de los años posee significación, no se encontró significación estadística en ningún caso. En el caso de *Ureaplasma* spp., solo los episodios del año 2016 fueron estudiados y mostraron sensibilidad a azitromicina, claritromicina, eritromicina, tetraciclina y doxiciclina.

## DISCUSIÓN

La PCB es una entidad clínico-patológica mal definida, difícil de diagnosticar y de tratar [8]. Diversos autores han indicado que los uropatógenos implicados principalmente en esta patología son las bacterias gramnegativas, destacando a las enterobacterias, siendo el papel de las grampositivas, atípicas y anaerobias aún discutible [5,9]. Sin embargo, se ha informa-

do un aumento reciente en la prevalencia de microorganismos grampositivos [10]. Este último hecho concuerda con lo obtenido en nuestro estudio, donde *E. faecalis* fue el agente más frecuentemente aislado (34,89%). Además, si tenemos en cuenta el resto de las bacterias grampositivas, éstas constituirían el 41,21% de los aislados en nuestra muestra, frente al 23,62% que suponen las enterobacterias. Por ello, es fundamental conocer la etiología de la PCB y, a partir de ella, plantear un tratamiento óptimo. Por otro lado, una de las aportaciones fundamentales de este trabajo es la consideración de las bacterias atípicas como agentes potencialmente implicados en la PCB. En nuestro estudio, *Ureaplasma* spp., es el segundo grupo que con mayor frecuencia se detecta (13,74%) en BPS, por encima de *E. coli* y otras bacterias gramnegativas. No obstante, esto no es un hallazgo aislado del HUVN, sino que concuerda con lo hallado en diversos estudios. Concretamente, Brunner et al [11] encontraron que en 82 (13,7%) pacientes con síntomas prostáticos crónicos, *Ureaplasma* spp. podría ser la causa; más recientemente, en el estudio de Choi et al [12], *Ureaplasma* spp. fue el patógeno que con más frecuencia se detectó en pacientes con PCB en el contexto de las consultas de atención primaria, y el segundo si nos referimos al ámbito hospitalario. Otra bacteria atípica cuya implicación en la etiología de la PCB ha sido reconocida es *Chlamydia trachomatis* [13,14]. Sin embargo, en nuestro estudio solo se han detectado en 8 (2,20%) episodios. La principal razón de este bajo número es que en la población estudiada la promiscuidad sexual sea menor.

El segundo análisis que se realizó está en relación con la evolución de las resistencias antibióticas en los últimos años, en el cual destacan dos aspectos. En primer lugar, se observa una aparente disminución de la resistencia de *E. faecalis* a levofloxacin y ciprofloxacino, que no fue estadísticamente significativa y, por otra parte, un aparente aumento en el porcentaje de resistencia antibiótica de *E. coli* a ciprofloxacino y levofloxacin, que tampoco es estadísticamente significativo (Tabla 2). En segundo lugar, muy pocos estudios han investigado la evolución de la resistencia antibiótica de los dos principales microorganismos clásicos causantes de la PCB: *E. faecalis* y *E. coli*. Sólo el estudio de Cai et al [10] realiza un análisis similar entre los años 1997-2008, donde no se observaron diferencias significativas en la evolución del porcentaje de resistencia antibiótica de *E. faecalis* y *E. coli* a ciprofloxacino y levofloxacin. Otro aspecto, que merece la pena remarcar, es que el patrón de resistencias de *E. faecalis* en nuestro estudio es similar en ambas quinolonas. Esto no concuerda con lo observado en diversas publicaciones [15,16], donde *E. faecalis* mostró un porcentaje de resistencia superior frente a ciprofloxacino. En el caso de *E. coli*, el porcentaje medio de resistencia (34,97%) que hemos observado en nuestro estudio es superior al obtenido en el estudio de Cai et al [10]. Esta importante tasa de resistencia antibiótica es común a lo hallado en otros estudios [9,16,17] y puede explicarse porque, al emplear este grupo antibiótico como tratamiento, empírico o no, de primera elección en esta entidad, se ha favorecido la proliferación de aislados de *E. coli* resistentes, facilitando esto la falta de respuesta al tratamien-

**Tabla 1** Agentes etiológicos y frecuencia de detección en pacientes con bacteriospermia sintomática procedentes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

| Microorganismo N (%)                         | 2016        | 2017        | 2018        | 2019        | 2020        | 2021       | TOTAL        |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| <i>Enterococcus faecalis</i>                 | 23 (37,10%) | 25 (37,31%) | 29 (31,18%) | 26 (38,24%) | 18 (31,58%) | 6 (35,29%) | 127 (34,89%) |
| Otros enterococos                            | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 2 (3,51%)   | 0 (0%)     | 2 (0,55%)    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                 | 0 (0%)      | 1 (1,49%)   | 1 (1,08%)   | 1 (1,47%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 3 (0,82%)    |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>          | 1 (1,61%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 1 (0,27%)    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>              | 3 (4,84%)   | 1 (1,49%)   | 3 (3,23%)   | 2 (2,94%)   | 4 (7,02%)   | 1 (5,88%)  | 15 (4,12%)   |
| <i>Streptococcus grupo bovis</i>             | 2 (3,23%)   | 1 (1,49%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 3 (0,82%)    |
| <i>Streptococcus mitis</i>                   | 1 (1,61%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 1 (0,27%)    |
| <i>Lactobacillus</i> spp.                    | 1 (1,61%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 2 (0,55%)    |
| <i>Escherichia coli</i>                      | 12 (19,35%) | 8 (11,94%)  | 7 (7,53%)   | 6 (8,82%)   | 5 (8,77%)   | 2 (11,76%) | 40 (10,98%)  |
| <i>Escherichia coli</i> productora de BLEEs  | 0 (0%)      | 1 (1,49%)   | 1 (1,08%)   | 0 (0%)      | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 3 (0,82%)    |
| <i>Klebsiella</i> spp.                       | 2 (3,23%)   | 1 (1,49%)   | 7 (7,53%)   | 6 (8,82%)   | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 17 (4,67%)   |
| <i>Morganella morganii</i>                   | 1 (1,61 %)  | 6 (8,96%)   | 4 (4,30%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 11 (3,02%)   |
| <i>Proteus</i> spp.                          | 0 (0%)      | 2 (2,99%)   | 2 (2,15%)   | 0 (0%)      | 2 (3,51%)   | 0 (0%)     | 6 (1,65%)    |
| <i>Citrobacter</i> spp.                      | 0 (0 %)     | 1 (1,49%)   | 1 (1,08%)   | 2 (2,94%)   | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 5 (1,37%)    |
| <i>Serratia</i> spp.                         | 0 (0%)      | 2 (2,99%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 2 (0,55%)    |
| <i>Enterobacter</i> spp.                     | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,08%)   | 0 (0%)      | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 2 (0,55%)    |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i>                 | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,08%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 1 (0,27%)    |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                 | 1 (1,61%)   | 0 (0%)      | 5 (5,38%)   | 3 (4,41%)   | 1 (1,75%)   | 1 (5,88%)  | 11 (3,02%)   |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                    | 1 (1,61 %)  | 2 (2,99%)   | 2 (2,15%)   | 2 (2,94%)   | 1 (1,75%)   | 1 (5,88%)  | 9 (2,47%)    |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                 | 2 (3,23 %)  | 1 (1,49%)   | 2 (2,15%)   | 1 (1,47%)   | 2 (3,51%)   | 0 (0%)     | 8 (2,20%)    |
| Global                                       | 12 (19,35%) | 12 (17,91%) | 13 (13,98%) | 8 (11,76%)  | 4 (7,02%)   | 1 (5,88%)  | 50 (13,74%)  |
| <i>U. parvum</i>                             | 0 (0%)      | 6 (8,96%)   | 4 (4,30%)   | 4 (5,88%)   | 4 (7,02%)   | 1 (5,88%)  | 19 (5,22%)   |
| <i>Ureaplasma</i> spp. <i>U. urealyticum</i> | 4 (6,45%)   | 3 (4,48%)   | 9 (9,68%)   | 4 (5,88%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 20 (5,77%)   |
| <i>Ureaplasma</i> spp. (sin especificar)     | 8 (12,90%)  | 3 (4,48%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 11 (2,75%)   |
| <i>Aerococcus</i> spp.                       | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,08%)   | 1 (1,47%)   | 2 (3,51%)   | 0 (0%)     | 4 (1,10%)    |
| <i>Capnocytophaga</i> spp.                   | 0 (0%)      | 1 (1,49 %)  | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 1 (0,27%)    |
| <i>Candida</i> spp.                          | 0 (0%)      | 2 (2,99%)   | 2 (2,15%)   | 1 (1,47%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 5 (1,37%)    |
| <i>Facklamia</i> spp.                        | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,08%)   | 1 (1,47%)   | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 4 (1,10%)    |
| <i>Actinobaculum</i> spp.                    | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,08%)   | 1 (1,47%)   | 1 (1,75%)   | 0 (0%)     | 3 (0,82%)    |
| <i>Bifidobacterium</i> spp.                  | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,47%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)     | 1 (0,27%)    |
| <i>Actinomyces</i> spp.                      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,75%)   | 1 (5,88%)  | 2 (0,55%)    |
| <i>Corynebacterium</i> spp.                  | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 7 (7,53%)   | 6 (8,82%)   | 6 (10,53%)  | 2 (11,76%) | 21 (5,77%)   |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>                 | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 0 (0%)      | 1 (1,75%)   | 1 (5,88%)  | 2 (0,55%)    |
| TOTAL  | 62 (100%)   | 67 (100%)   | 93 (100%)   | 68 (100%)   | 57 (100%)   | 17 (100%)  | 364 (100%)   |

to y la cronicidad sintomática que ya previamente era muy común por diversos motivos: dificultad de penetración prostática de algunos antibióticos, teoría del biofilm microbiano, etc. Pero quizás, lo más importante, es que estos aislados son similares a los procedentes de las infecciones urinarias, ya que

a estas se le atribuye el origen de la PCB, en la mayoría de los casos [16]. Por otra parte, también es reseñable el alto porcentaje de resistencia que *E. faecalis* muestra a eritromicina (50%) y tetraciclina. En el caso de tetraciclina, este hallazgo concuerda con lo observado en otras publicaciones [1,15]. Sin

**Tabla 2** Evolución anual del porcentaje de resistencia de diversos antibióticos en aislados de *E. faecalis* y *E. coli*.

|                            | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | Porcentaje de resistencia medio |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------|
| <i>E. faecalis</i> (n=127) |        |        |        |        |        |        |                                 |
| Ciprofloxacino             | 26,32% | 8,33%  | 13,79% | 13,04% | 6,25%  | 0%     | 11,29%                          |
| Levofloxacino              | 23,81% | 8,33%  | 13,79% | 13,04% | 6,25%  | 0%     | 10,87%                          |
| Eritromicina               | 55%    | 50%    | 55,17% | 54,17% | 43,75% | 66,67% | 54,13%                          |
| Fosfomicina                | 4,76%  | 8,33%  | 0%     | 0%     | 12,50% | 0%     | 4,265%                          |
| Nitrofurantoina            | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%                              |
| Tetraciclina               | 84,21% | 100%   | 89,66% | 92,28% | 81,25% | 66,67% | 85,68%                          |
| Rifampicina                | 0%     | -      | -      | -      | -      | -      | 0%                              |
| Linezolid                  | 0%     | 0%     | 6,90%  | 0%     | 0%     | 0%     | 1,68%                           |
| <i>E. coli</i> (n=43)      |        |        |        |        |        |        |                                 |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 28,57% | 57,14% | 37,50% | 40%    | 16,67% | 50%    | 37,14%                          |
| Ciprofloxacino             | 22,22% | 14,29% | 50%    | 40%    | 33,33% | 50%    | 32,43%                          |
| Levofloxacino              | -      | -      | -      | -      | 33,33% | 50%    | 35%                             |
| Fosfomicina                | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%                              |
| Nitrofurantoina            | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%     | 0%                              |

embargo, destaca que 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* [18]. Otro dato relevante es la ausencia de resistencias antibióticas a fosfomicina y nitrofurantoina, tanto en el caso de *E. faecalis* como *E. coli*. Diversos autores [8, 10] encontraron porcentajes de resistencia superiores, fundamentalmente en el caso de *E. coli* (11% para fosfomicina y en torno al 13-15% para nitrofurantoina). Para *E. faecalis*, las tasas de resistencia a nitrofurantoina y fosfomicina de Cai et al [10] concuerdan con lo hallado en nuestro trabajo. Si bien con fosfomicina no existe una amplia experiencia clínica y nitrofurantoina se ha empleado como terapia de continuación, para erradicar la bacteriuria que frecuentemente se asocia a la BPS [19].

Los resultados anteriores deberían sustentar las terapias empíricas actuales. Clásicamente las fluoroquinolonas, fundamentalmente ciprofloxacino 1000 mg /24h y levofloxacino 500 mg /24h, durante al menos 28 días, han sido el tratamiento de elección de esta entidad [20-22], encontrándose tasas de respuesta clínica y microbiológica del 70-90% al final de la terapia [22]. En el segundo escalón de tratamiento se encuentran: trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, fosfomicina, macrólidos y nitrofurantoina [23]. Magri et al [24] obtuvieron con la combinación de azitromicina y ciprofloxacino unas tasas de erradicación microbiológica empírica del 75,5% para bacterias típicas y del 82,3% para bacterias atípicas, siendo la respuesta clínica algo superior; además, se demostró que la administración de un segundo ciclo de esta terapia proporcionó unas tasas de erradicación del 92,8%. Estos datos contrastan con las menores tasas de erradicación (60-86%) que consiguen

las fluoroquinolonas en monoterapia [21]. Además, Magri et al [24] demostraron que la terapia combinada reduce significativamente los síntomas tanto durante el tratamiento como en el periodo de seguimiento.

Por último, se debe seleccionar una pauta antibiótica que tenga actividad frente a bacterias grampositivas cuando se detecta en los cultivos. Una alternativa muy válida podría ser moxifloxacino, aunque es frecuente que no se ensaye en los laboratorios, tal y como ocurrió en nuestra serie. Hurtado et al [25] demostraron que moxifloxacino alcanza concentraciones prostáticas superiores a levofloxacino, teniendo una alta ratio AUC/CMI a este nivel. Otro antibiótico plausible sería linezolid, una con actividad exclusiva frente a grampositivos. En nuestro trabajo, la tasa de resistencia de *E. faecalis* muy baja (1,68%), pudiendo ser considerado como una alternativa válida en las PCB causadas por dicho microorganismo. Sin embargo, no sería un antibiótico válido para una terapia empírica puesto que no actuaría sobre las bacterias gramnegativas. Por tanto, el tratamiento que potencialmente reúne todas las condiciones que hemos indicado es la combinación de moxifloxacino y azitromicina, reservando a fosfomicina como tratamiento de elección de las PCB causadas por bacterias multirresistentes, como las enterobacterias productoras de BLEEs. Es necesario realizar ensayos clínicos que demuestren la utilidad real de esta combinación, analizando el coste-beneficio, efectos adversos y adherencia terapéutica.

Finalmente, cabe mencionar varios puntos débiles de este trabajo. En primer lugar, el principal inconveniente ha sido el pequeño tamaño muestral (n= 364); debido a ello, solo hemos

podido sacar conclusiones relevantes y significativas en relación con los principales microorganismos aislados: *E. faecalis*, *Ureaplasma* spp. y *E. coli*. Por otra parte, debido a la dificultad, al cambio de paradigma en cuanto a la etiología y a la falta de estandarización de los criterios de inclusión en los distintos trabajos, es posible que las conclusiones obtenidas, sobre todo en relación con la etiología infecciosa no sean absolutas, siendo imperante la revisión de la clasificación de los pacientes con síntomas prostáticos crónicos, entendiéndose que una gran cantidad de pacientes históricamente incluidos en la categoría III son realmente pacientes NIH-II, puesto que ya conocemos el papel de las bacterias atípicas como agentes directamente implicados en la etiología de esta entidad. Otra limitación sería la posible etiología falsa por microorganismos que forman parte de la microbiota habitual de la piel y por lo tanto pueden estar presentes en el semen. Sin embargo, nuestro laboratorio dispone de manuales propios para la correcta recogida de muestras, en unos pacientes con urocultivos simultáneos negativos.

En conclusión, en nuestra población, *E. faecalis* se erige como el principal microorganismo en BPS, siendo *Ureaplasma* spp. el segundo. Las resistencias antibióticas de *E. faecalis* a ciprofloxacino y levofloxacino que hemos encontrado son ligeramente inferiores a las halladas en la literatura, destacando la elevada sensibilidad a linezolid. Además, tanto *E. coli* como *E. faecalis*, mostraron una baja tasa de resistencia a fosfomicina.

## FINANCIACION

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

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

- Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. 2010;50:1641-52. doi: 10.1086/652861
- Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;282:236-7. doi: 10.1001/jama.282.3.236
- Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE, 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;176:119-24. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00498-8
- Wise GJ, Shteynshlyuger A. Atypical infections of the prostate. Curr Prostate Reports. 2008;6:86-93. doi:10.1007/s11918-008-0014-2
- 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;32:145-53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.014
- 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;58:271. DOI: 10.4111/icu.2017.58.4.271
- Siles-Guerrero V, Cardona-Benavides I, Liébana-Martos C, Vázquez-Alonso F, Expósito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, et al. Recent clinical relevance of mono-genital colonization/infection by *Ureaplasma parvum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:1899-905. DOI: 10.1007/s10096-020-03928-2
- Ibrahim NMR. Microbiological profile and antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from patients with chronic bacterial prostatitis. Eur J Mol Clin Med. 2021;8:1781-9. https://ejmcm.com/article\_7986\_45e02e71ead656a408564c5a9ecf4ed1.pdf
- 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
- 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;49:448-54. DOI: 10.1007/s12275-011-0391-z
- Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. J Infect Dis. 1983;147:807-13. DOI: 10.1093/infdis/147.5.807
- 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;1:133-8. DOI: 10.12954/PI.13023
- 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;24:53-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.02.010
- Bielecki R, Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Baltaziak M, Skawro ska M, Sokołowska M. The presence of *Chlamydia trachomatis* infection in men with chronic prostatitis. Cent Eur J Urol. 2020;73:362-8. DOI: 10.5173/ceju.2020.0040
- 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;54:477-81. DOI: 10.4111/kju.2013.54.7.477
- 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; 41:631-8. DOI: 10.1016/j.acuro.2017.03.008
- Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. Chemotherapy. 2003;49:269-79. DOI: 10.1159/000074526
- Wagenlehner FME, Weidner W, Sörgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2005;26:1-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.04.013.
- Mendoza-Rodríguez R, Hernández-Chico I, Gutiérrez-Soto B, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Microbial etiology of bacte-

- rial chronic prostatitis: systematic review. 2023. *Rev Esp Quimioter.* 2023 Jan 9. doi: 10.37201/req/099.2022.
20. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger A, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: A randomized double-blind multicenter study. *Urology.* 2003; 62:537-41. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00565-x.
  21. Bulitta JB, Kinzig M, Naber CK, Wagenlehner FME, Sauber C, Landersdorfer CB, et al. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination. *Chemotherapy.* 2011;57:402-16. doi: 10.1159/000329520.
  22. Wagenlehner FME, Naber KG. Antimicrobial treatment of prostatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003;1:275-82. doi: 10.1586/14787210.1.2.275.
  23. Soriano Viladomiu, Mensa Pueyo, J., López Suñé, E., Zboromyrska, Y., Llinares Mondejar, P., Et Barberán López, J. (2022). *Guía de terapéutica antimicrobiana : 2022*: Mensa Gatell. Editorial Antares. ISBN 9788488825315
  24. Magri V, Trinchieri A, Ceriani I, Marras E, Perletti G. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. *Arch Ital Urol Androl.* 2007;79:93-8. PMID: 17695415
  25. Hurtado F, Laureano JV, De A. Lock G, Derendorf H, Dalla Costa T. Enhanced penetration of moxifloxacin into rat prostate tissue evidenced by microdialysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44:327-33. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.011.