



## ORIGINAL

# Evolución de la resistencia a antibióticos de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 4 años en población hospitalaria



J.M. Sánchez-García<sup>a</sup>, A. Sorlózano-Puerto<sup>a</sup>, J.M. Navarro-Marí<sup>b</sup>  
y J. Gutiérrez Fernández<sup>a,b,\*</sup>

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

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

Recibido el 29 de abril de 2018; aceptado el 16 de julio de 2018

Disponible en Internet el 3 de octubre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Infección del tracto urinario;  
Hospitalización;  
Antibióticos;  
Tratamiento empírico

### Resumen

**Antecedentes:** La infección del tracto urinario (ITU) es la primera causa de infección en pacientes con ingreso hospitalario. En este trabajo describimos los patógenos más frecuentemente implicados en el desarrollo de ITU en pacientes hospitalizados, su perfil de sensibilidad antibiótica y la evolución de la actividad de los antibióticos de uso habitual en el tratamiento de estas infecciones.

**Métodos:** Se evaluaron retrospectivamente los resultados de los cultivos y antibiogramas de las muestras de orina procedentes de pacientes adultos ingresados en el Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves (Granada, España) con confirmación microbiológica de ITU entre enero de 2013 y diciembre de 2016.

**Resultados:** Se identificaron 4.347 microorganismos (3.969 bacterias y 378 levaduras). Durante los 4 años de estudio, y en ambos sexos, *Escherichia coli* fue la especie más frecuentemente aislada; sin embargo, el 62,9% de las ITU estuvieron causadas por microorganismos diferentes a este. La presencia de microorganismos multirresistentes como *Acinetobacter* spp. (1,2%) y de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (10,0%) y de carbapenemasas (0,3%) fueron también hallazgos relevantes. Imipenem, piperacilina-tazobactam y fosfomicina presentaron tasas de actividad por encima del 80%, considerando todos los microorganismos causantes de ITU, mientras que el resto de antibióticos ensayados presentaron porcentajes de actividad inferiores al 70%.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josegf@go.ugr.es](mailto:josegf@go.ugr.es) (J. Gutiérrez Fernández).

**Conclusión:** Imipenem y piperacilina-tazobactam fueron los antibióticos de uso hospitalario más activos, lo que los convierte en antibióticos de primera línea en el tratamiento empírico de la ITU en este ámbito sanitario. El uso de otros antibióticos debería estar limitado a situaciones de sensibilidad demostrada o muy probable.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Urinary tract infection;  
Hospitalisation;  
Antibiotics;  
Empiric treatment

## Evolution of the antibiotic-resistance of microorganisms causing urinary tract infections: A 4-year epidemiological surveillance study in a hospital population

### Abstract

**Background:** Urinary tract infections (UTIs) are the leading cause of infection in hospitalised patients. In this study, we describe the most common pathogens involved in the development of UTIs in hospitalised patients, their antibiotic-sensitivity profile and the activity evolution of antibiotics in standard use for treating these infections.

**Methods:** We retrospectively assessed the results of cultures and antibiograms from urine samples from adult patients hospitalised in the Hospital Complex Virgen de la Nieves (Granada, Spain) with a microbiological confirmation of UTI between January 2013 and December 2016.

**Results:** We identified 4,347 microorganisms (3,969 bacteria and 378 yeasts). During the 4 years of the study, *Escherichia coli* was the most common species isolated in both sexes; however, 62.9% of the UTIs were caused by other microorganisms. The presence of multiresistant microorganisms such as *Acinetobacter* spp. (1.2%) and extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria (10.0%) and carbapenemase-producing enterobacteria (0.3%) were also relevant findings. Imipenem, piperacillin-tazobactam and fosfomicin presented activity rates above 80%, considering all causal microorganisms of UTI, while the other tested antibiotics presented activity rates below 70%.

**Conclusion:** Imipenem and piperacillin-tazobactam were the most active antibiotics in hospital use, which makes them first-line antibiotics in the empiric treatment of UTIs in this healthcare setting. The use of other antibiotics should be limited to conditions of demonstrated or highly probable sensitivity.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

## Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son, en nuestro medio y en ambos sexos, una de las principales causas de infección asociada a cuidados sanitarios, con una prevalencia que ha disminuido progresivamente en las últimas décadas hasta representar en torno al 20% de las infecciones nosocomiales, según el último Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE)<sup>1</sup>. Se trata de infecciones complicadas, recurrentes, en ancianos, en inmunodeprimidos, en el curso de procesos obstructivos de vías urinarias, en pacientes sondados y/o con tratamiento antibiótico, y además frecuentemente son infecciones polimicrobianas y por bacterias resistentes a los antibióticos de uso habitual. *Escherichia coli* es la bacteria más frecuentemente implicada en su etiología, seguida, con una frecuencia variable, por otros patógenos como *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. u hongos, especialmente del género *Candida*<sup>2</sup>. Estos microorganismos, si bien representan la

causa de tan solo el 15-20% de las ITU comunitarias, adquieren gran relevancia en las ITU de pacientes hospitalizados.

La elección de un tratamiento antibiótico empírico eficaz frente a la ITU depende de factores como los antecedentes personales, incluyendo la historia de alergias u otras reacciones adversas a los antimicrobianos, la situación clínica del paciente, que haya una buena tolerabilidad al antibiótico empleado y que tenga pocos efectos adversos<sup>3</sup>. Pero además es importante conocer el perfil de resistencias de los microorganismos implicados, sabiendo que en los últimos años se han detectado en España descensos significativos en la sensibilidad microbiana a diversos antibióticos, como consecuencia, en muchos casos, de la aparición de resistencia a betalactámicos y fluoroquinolonas<sup>4-7</sup>, observándose con ello una mayor frecuencia de patógenos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas, lo que tiene importantes repercusiones en la terapia empírica de las ITU<sup>8</sup>. Además, no hay que olvidar que la resistencia a antibióticos no es un problema exclusivo de la ITU de origen hospitalario, sino que se está convirtiendo también en un problema importante en la ITU comunitaria<sup>9</sup>.

Por este motivo, para instaurar un tratamiento empírico eficaz es importante conocer cuáles son los microorganismos implicados en el desarrollo de ITU en cada área de trabajo (hospitalaria o comunitaria), así como sus patrones de resistencia antibiótica, especialmente en *E. coli*, al tratarse del uropatógeno más frecuente, pero no solo en esta bacteria, ya que, en nuestra opinión, habría que tener en consideración al mayor número de uropatógenos posibles<sup>6</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar, en un periodo de 4 años y empleando un procedimiento normalizado de trabajo, cuáles han sido las bacterias más frecuentes responsables de ITU en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel, los perfiles de resistencia antibiótica, y la actividad que, sobre el total de bacterias aisladas, presentaron diversos antibióticos de uso habitual frente a este tipo de infección.

## Material y método

Se analizó retrospectivamente la identificación y el antibiograma de todos los microorganismos que de forma consecutiva se aislaron a partir de muestras de orina con confirmación microbiológica de ITU en el Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves de Granada, entre enero de 2013 y diciembre de 2016. Todas las muestras fueron obtenidas de pacientes adultos (mayores de 14 años) ingresados en las salas de hospitalización de tres centros que incluye el complejo hospitalario (Hospital General de Especialidades, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Rehabilitación y Traumatología).

En orinas obtenidas mediante micción espontánea se consideró significativa la presencia de recuentos iguales o superiores a  $10^5$  UFC/ml. También se consideraron positivas las orinas con recuentos superiores a  $10^4$  UFC/ml de un solo microorganismo en presencia de más de 40 leucocitos/ml en orina sin centrifugar. Los cultivos de orina con crecimiento de más de 2 microorganismos fueron considerados contaminados. En el caso de las orinas obtenidas por sondaje transuretral se consideró significativa la presencia de recuentos iguales o superiores a  $10^4$  UFC/ml.

La detección preliminar de levaduras en orina se realizó usando un procedimiento previamente descrito<sup>10</sup>. Todas las colonias crecidas en medio CHROMagar Orientation (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE.UU.) con aspecto compatible con levadura fueron subcultivadas en medio CHROMagar Candida (Becton Dickinson). Para la identificación final de especie se emplearon el subcultivo en este medio, la prueba de filamentación y el sistema ASM Vitek (bioMérieux, Madrid, España) o el sistema MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Billerica, EE.UU.). La identificación y el antibiograma de todas las bacterias obtenidas a partir de urocultivos positivos se realizó mediante el sistema MicroScan<sup>®</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics, España). En su caso, la confirmación de la producción de carbapenemasas se realizó mediante las pruebas Neo-Rapid CARB Kit (Rosco Diagnostica, Barcelona, España) y GeneXpert (Izasa, Barcelona, España).

Se descartaron los datos procedentes de muestras diferentes de un mismo paciente cuando, con igual resultado microbiológico, fueron obtenidas con un intervalo inferior a 20 días.

Se recogió la identificación del microorganismo aislado y el valor de la concentración mínima inhibitoria para

cada antibiótico ensayado. Los aislados se clasificaron en sensibles, intermedios o resistentes a cada antibiótico de acuerdo con las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)<sup>11</sup>. La categoría clínica de todos los aislados frente a nitrofurantoína, y de *Streptococcus agalactiae* frente a cotrimoxazol, se determinó usando las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)<sup>12</sup>.

Frente a las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* se probaron amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefazolina, cefuroxima, cefoxitina, ceftazidima, cefotaxima, cefepima, imipenem, gentamicina, tobramicina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, cotrimoxazol y fosfomicina. Frente a las bacterias del género *Pseudomonas*, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, amikacina, ampicilina-sulbactam y colistina. Frente a *Acinetobacter* spp. se ensayaron ampicilina-sulbactam, amikacina, ceftazidima, colistina, ciprofloxacino, cefepima, gentamicina, imipenem, cotrimoxazol y tobramicina. En el caso de *Enterococcus* spp. se ensayaron ampicilina, fosfomicina, levofloxacino y nitrofurantoína. Frente a *Staphylococcus* spp., oxacilina, levofloxacino, gentamicina, tobramicina, amikacina, nitrofurantoína y cotrimoxazol. Por último, frente a los estreptococos se probaron levofloxacino, ampicilina, cotrimoxazol y fosfomicina.

A partir de los datos de sensibilidad recogidos según el procedimiento descrito, se evaluó la actividad que sobre el total de bacterias aisladas en este periodo presentó cada uno de los antibióticos. Para ello se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones<sup>6</sup>: a) cualquiera de los antibióticos citados anteriormente es potencialmente activo frente al grupo de microorganismos en el que fue ensayado; b) fosfomicina, nitrofurantoína, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima y cefuroxima no tienen actividad frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores y, además, *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a cotrimoxazol; c) entre los estafilococos, oxacilina predice la sensibilidad a todos los antibióticos betalactámicos; d) entre los enterococos, ampicilina predice la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam e imipenem, y, además, cefepima, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima, amikacina, gentamicina, tobramicina y cotrimoxazol, aunque podrían ser activos *in vitro*, no poseen actividad clínica frente a estos microorganismos; e) la actividad de las fluoroquinolonas se determinó a partir de la actividad de ciprofloxacino sobre los bacilos gramnegativos y de levofloxacino sobre los cocos grampositivos; f) la actividad de fosfomicina sobre enterobacterias y cocos grampositivos se valoró usando los puntos de corte recomendados por CLSI para este antibiótico en *E. coli* y *Enterococcus faecalis*, respectivamente, y g) de igual forma, la actividad de nitrofurantoína sobre enterobacterias se valoró usando los puntos de corte recomendados por EUCAST para este antibiótico en *E. coli*.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 19.0. Se calcularon los valores estadísticos descriptivos, y las diferencias en las tasas de sensibilidad se analizaron mediante la prueba  $\chi^2$  de Pearson. Se estableció un nivel de significación  $p < 0,05$  para todas las pruebas.

**Tabla 1** Distribución anual, y según el sexo de los pacientes, de los microorganismos aislados en muestras de orina durante el periodo 2013-2016

Microorganismo	N.º de microorganismos (%)					Mujeres	Hombres
	2013	2014	2015	2016	Total		
<i>Acinetobacter</i> spp.	8 (1,1%)	13 (1,1%)	11 (0,9%)	19 (1,6%)	51 (1,2%)	16 (0,7%)	35 (1,8%)
<i>Candida albicans</i>	28 (4,0%)	33 (2,7%)	32 (2,5%)	136 (11,7%)	229 (5,3%)	107 (4,4%)	122 (6,4%)
<i>Citrobacter</i> spp.	3 (0,4%)	13 (1,1%)	8 (0,6%)	10 (0,9%)	34 (0,8%)	15 (0,6%)	19 (1,0%)
<i>Enterobacter</i> spp.	20 (2,9%)	23 (1,9%)	34 (2,6%)	20 (1,7%)	97 (2,2%)	48 (2,0%)	49 (2,6%)
<i>Enterococcus</i> spp.	138 (19,8%)	263 (21,8%)	331 (25,7%)	282 (24,3%)	1014 (23,3%)	486 (20,0%)	528 (27,5%)
<i>Escherichia coli</i>	298 (42,8%)	499 (41,4%)	484 (37,6%)	330 (28,5%)	1611 (37,1%)	1100 (45,3%)	511 (26,6%)
<i>Klebsiella</i> spp.	73 (10,5%)	140 (11,6%)	175 (13,6%)	138 (11,9%)	526 (12,1%)	279 (11,5%)	247 (12,9%)
Levaduras no <i>C. albicans</i>	24 (3,4%)	32 (2,7%)	15 (1,2%)	78 (6,7%)	149 (3,4%)	71 (2,9%)	78 (4,1%)
<i>Proteus</i> spp.	34 (4,9%)	56 (4,7%)	60 (4,7%)	39 (3,4%)	189 (4,3%)	116 (4,8%)	73 (3,8%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	44 (6,3%)	73 (6,1%)	75 (5,8%)	58 (5,0%)	250 (5,8%)	68 (2,8%)	182 (9,5%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	4 (0,6%)	10 (0,8%)	15 (1,2%)	7 (0,6%)	36 (0,8%)	21 (0,9%)	15 (0,8%)
<i>Streptococcus</i> spp.	10 (1,4%)	27 (2,2%)	24 (1,9%)	22 (1,9%)	83 (1,9%)	70 (2,9%)	13 (0,7%)
Otras bacterias	13 (1,9%)	22 (1,8%)	23 (1,8%)	20 (1,7%)	78 (1,8%)	31 (1,3%)	47 (2,4%)
Total	697 (16,0%)	1.204 (27,7%)	1.287 (29,6%)	1.159 (26,7%)	4.347 (100%)	2.428 (55,9%)	1.919 (44,1%)

## Resultados

En la [tabla 1](#) se muestra la distribución anual, y en función del sexo de los pacientes, de los 4.347 microorganismos identificados (3.969 bacterias y 378 levaduras). *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente identificada como causa de ITU (37,1% del total de aislados) en cualquiera de los años analizados (rango: 28,5-42,8%), especialmente en muestras obtenidas de mujeres (45,3%). El género

*Enterococcus* representó la segunda causa de ITU (23,3%; rango: 19,8-25,7%), siendo el microorganismo más frecuentemente aislado en muestras obtenidas en hombres (27,5%), mientras que *Klebsiella* spp. y *Candida* spp. ocuparon el tercer y cuarto lugar, respectivamente. El 62,9% de las ITU hospitalarias analizadas entre los años 2013 y 2016 estuvieron causadas por microorganismos diferentes a *E. coli*.

Los datos de sensibilidad de las bacterias a diversos antibióticos se resumen en la [tabla 2](#). Las enterobacterias se

**Tabla 2** Porcentaje de sensibilidad antibiótica de las 3.969 bacterias de origen hospitalario

Antibiótico	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.
Amikacina		83,4%	23,9%		94,4%	
Amoxicilina-clavulánico	65,5%					
Ampicilina				82,1%		100,0%
Ampicilina-sulbactam		0,0%	17,4%			
Cefazolina	62,7%					
Cefepima	79,8%	74,0%	9,8%			
Cefotaxima	75,8%					
Cefoxitina	86,2%					
Ceftazidima	82,2%	86,0%	11,8%			
Cefuroxima	57,4%					
Ciprofloxacino	59,6%	65,2%	9,8%			
Colistina		91,6%	98,0%			
Cotrimoxazol	59,0%		11,8%		100,0%	100,0%
Fosfomicina	88,4%			92,8%		98,8%
Gentamicina	77,9%	64,8%	21,6%		97,2%	
Imipenem	92,4%	70,0%	13,2%			
Levofloxacino				44,4%	72,2%	97,5%
Nitrofurantoina	70,3%			96,0%	100,0%	
Oxacilina					52,3%	
Piperacilina-tazobactam	89,3%	85,2%				
Tobramicina	76,6%	90,8%	35,3%		83,3%	

**Tabla 3** Porcentajes de resistencia antibiótica en aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores y no productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Antibiótico	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	No BLEE	BLEE	p	No BLEE	BLEE	p
Amoxicilina-clavulánico	27,3%	43,0%	< 0,001	16,6%	85,9%	< 0,001
Cefazolina	15,9%	100,0%	< 0,001	13,5%	100,0%	< 0,001
Cefepima	2,8%	91,1%	< 0,001	5,5%	96,5%	< 0,001
Cefotaxima	4,6%	100,0%	< 0,001	5,9%	100,0%	< 0,001
Cefoxitina	7,7%	18,9%	< 0,001	8,7%	16,3%	0,014
Ceftazidima	3,6%	68,6%	< 0,001	6,1%	84,8%	< 0,001
Cefuroxima	27,7%	100,0%	< 0,001	21,7%	100,0%	< 0,001
Ciprofloxacino	36,2%	78,8%	< 0,001	15,0%	91,2%	< 0,001
Cotrimoxazol	38,4%	62,9%	< 0,001	13,0%	96,5%	< 0,001
Fosfomicina	4,7%	9,7%	0,001	18,8%	25,6%	0,043
Gentamicina	15,9%	35,9%	< 0,001	5,8%	86,0%	< 0,001
Imipenem	0,1%	0,0%	1,000	3,1%	2,9%	0,907
Nitrofurantoina	4,5%	6,2%	0,261	64,7%	86,0%	< 0,001
Piperacilina-tazobactam	6,0%	18,9%	< 0,001	11,0%	35,1%	< 0,001
Tobramicina	15,3%	45,9%	< 0,001	9,5%	91,7%	< 0,001

mostraron muy sensibles frente a imipenem, piperacilina-tazobactam y fosfomicina. En el extremo contrario se situaron cefuroxima, ciprofloxacino y cotrimoxazol, con tasas de resistencia frente a estos antibióticos superiores al 40%. La prevalencia de aislados de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) sobre el total de bacterias de cada año fue del 10,5% (58, 14 y 1 aislado de cada especie, respectivamente) durante el año 2013; 9,5% (72, 41 y 1 aislado) durante el año 2014; 12,5% (88, 73 y 0 aislados) en el año 2015 y 7,4% (41, 44 y 1 aislado de cada especie) en 2016. Por tanto, durante el periodo de estudio el 10,0% de los microorganismos aislados en muestras de orina obtenidas de pacientes hospitalizados fueron enterobacterias productoras de BLEE.

Como se resume en la [tabla 3](#), los aislados de *E. coli* productores de BLEE fueron significativamente más resistentes que los no productores a casi todos los antibióticos betalactámicos (amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefazolina, cefoxitina, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y cefepima), así como a fluoroquinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina), fosfomicina y cotrimoxazol. No hubo diferencias significativas en la resistencia de ambos grupos de aislados ni a imipenem ni a nitrofurantoina (en torno al 100 y al 95% de aislados sensibles a estos dos antibióticos en ambos grupos, respectivamente). De la misma forma, los aislados de *K. pneumoniae* productores de BLEE fueron significativamente más resistentes que los no productores a la mayoría de los antibióticos betalactámicos (amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefazolina, cefoxitina, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y cefepima), así como a fluoroquinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina), nitrofurantoina, fosfomicina y cotrimoxazol; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la resistencia de ambos grupos a imipenem (en torno al 98% de aislados sensibles).

Durante los años 2015 y 2016 se confirmó la presencia de 13 aislados de enterobacterias productoras de

carbapenemasas. En el año 2015 se identificaron un aislado de *Enterobacter cloacae* productor de una carbapenemasa tipo VIM (en un paciente ingresado en el servicio de nefrología), un aislado de *K. pneumoniae* productor de una carbapenemasa tipo OXA-48 (paciente ingresado en el servicio de cirugía general) y dos aislados de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo KPC (en 2 pacientes ingresados en el servicio de medicina interna). Durante el año 2016 se identificaron un aislado de *E. coli* productor de una carbapenemasa tipo VIM (servicio de cirugía general), un aislado de *K. pneumoniae* productor de una carbapenemasa tipo VIM (hematología), cuatro aislados de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo KPC (en 4 pacientes diferentes ingresados en el servicio de medicina interna) y tres aislados de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo KPC (3 pacientes distintos ingresados en el servicio de enfermedades infecciosas).

Respecto al resto de grupos bacterianos ([tabla 2](#)), *Pseudomonas* spp. mantuvo una buena sensibilidad a aminoglucósidos (especialmente frente a amikacina y tobramicina), piperacilina-tazobactam, ceftazidima y colistina, mientras que los aislados de *Acinetobacter* spp. fueron muy resistentes al conjunto de antibióticos ensayados, a excepción de colistina (98% de aislados sensibles). Entre los cocos grampositivos, el género *Enterococcus* fue sensible a nitrofurantoina y fosfomicina, con tasas de sensibilidad más bajas para ampicilina (y resto de betalactámicos activos frente a esta bacteria) y altas tasas de resistencia a fluoroquinolonas; *Staphylococcus* spp. se mostró muy sensible a nitrofurantoina, cotrimoxazol y aminoglucósidos (especialmente frente a amikacina y gentamicina), pero no tanto a betalactámicos (debido a la presencia de aislados resistentes a meticilina) y fluoroquinolonas, mientras que *Streptococcus* spp. se mostró muy sensible a la totalidad de antibióticos ensayados.

La actividad que los diferentes antibióticos ensayados mostraron sobre las 3.969 bacterias aisladas en orina a lo largo del periodo de estudio se muestra en la [figura 1](#).

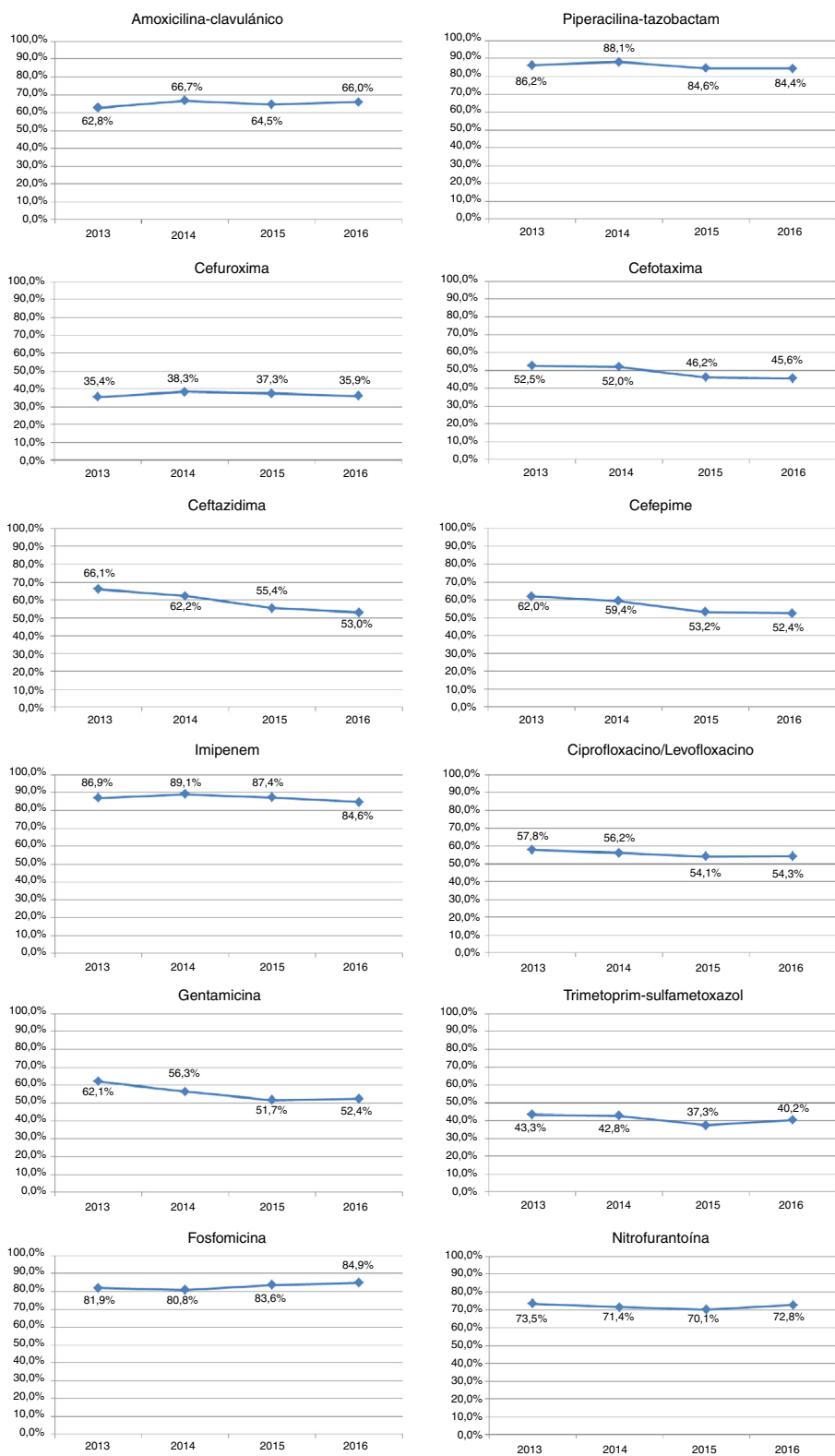


Figura 1 Actividad (en %) de los diferentes antibióticos sobre el total de microorganismos aislados en muestras de orina en el periodo 2013-2016.

Esta figura representa la probabilidad de que un antibiótico empleado de manera empírica sea activo en un caso de ITU en un paciente hospitalizado, a través del conocimiento del perfil de resistencias y sensibilidades acumuladas en los años previos. Como se puede observar, antibióticos como imipenem, piperacilina-tazobactam y fosfomicina presentaron tasas de actividad por encima del 80%, considerando todos los microorganismos posibles causantes de ITU y no solo *E. coli*. Por tanto, estos antibióticos, especialmente los dos primeros, se pueden considerar una buena elección como tratamiento empírico ante una ITU hospitalaria, hasta la obtención definitiva del antibiograma correspondiente. En contraposición a estos, fluoroquinolonas, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, gentamicina y nitrofurantoina presentaron un porcentaje de actividad bajo, entre el 50 y el 70%, mientras que cotrimoxazol y cefuroxima mostraron la menor actividad (tasas inferiores al 40%), por lo que ninguno de estos antibióticos sería una buena elección para el tratamiento empírico de la ITU hospitalaria.

## Discusión

El presente estudio describe la distribución y la sensibilidad antimicrobiana de 3.969 aislados bacterianos obtenidos a partir de muestras de orina recogidas durante un período de 4 años en pacientes hospitalizados. La ITU en el paciente hospitalizado está causada, en la mayoría de las ocasiones, por *E. coli*. Con menor frecuencia se aíslan otras bacterias, como enterococos o *P. aeruginosa*, y hongos, como *Candida* spp., si bien la incidencia de estos es superior a la que se observa en muestras de orina de origen comunitario<sup>13</sup>. Así también se refleja en el presente trabajo, en el que la frecuencia de microorganismos diferentes a *E. coli* fue del 62,9%, datos similares a otros estudios en población hospitalizada<sup>14</sup>, pero que contrastan con la frecuencia hallada por nuestro mismo grupo en otro trabajo previo con muestras procedentes de pacientes extrahospitalarios atendidos en el mismo ámbito sanitario de la provincia de Granada, en las que los microorganismos diferentes a *E. coli* representaron solo el 44,8% de las causas de ITU<sup>6</sup>.

En muchas ocasiones estos microorganismos se caracterizan por la multiresistencia, como ocurre con *Acinetobacter* spp. o las enterobacterias productoras de BLEE o de carbapenemasas, un problema, este último, aún infrecuente en España pero de gran relevancia clínica<sup>13</sup> y que en otros países europeos comienza a ser preocupante<sup>15</sup>. En el presente estudio la prevalencia de aislados productores de BLEE en pacientes hospitalizados alcanzó un valor promedio del 10,0% sobre el total de microorganismos identificados, similar a otros estudios en España<sup>16</sup> pero superior a la que, en el estudio previo de Sorlózano et al.<sup>6</sup>, se obtuvo entre muestras de origen comunitario (en torno al 8%). Sin embargo, ya en ese mismo estudio se observó un incremento paulatino de la detección de aislados productores de BLEE en el ámbito hospitalario (5% en 2010, 9,8% en 2011 y 10,8% en 2012) que se confirma con los resultados actuales. No hay que olvidar que las ITU producidas por enterobacterias productoras de BLEE son muy frecuentes y constituyen una de las causas de sepsis por gramnegativos más importantes en pacientes hospitalizados<sup>17</sup>. Además, el

trabajo actual describe la identificación de varias enterobacterias productoras de carbapenemasas tipos VIM, KPC y OXA-48 cuya emergencia debe tenerse en cuenta en el futuro, pues no solo podría limitar aún más las opciones terapéuticas, sino que contribuiría de forma notable a aumentar la morbimortalidad de los pacientes ingresados<sup>18</sup>.

En el ámbito de las enfermedades infecciosas la decisión terapéutica está basada en los microorganismos más probables y en los patrones de resistencia de estos. Así pues, como se ha comentado anteriormente, los numerosos trabajos que han afrontado el estudio de resistencias en patógenos causantes de ITU se han centrado habitualmente en *E. coli* y han puesto de manifiesto un aumento paulatino y sostenido de las resistencias de este microorganismo a betalactámicos, cotrimoxazol y fluoroquinolonas, lo que condiciona las terapias empíricas de estas infecciones<sup>19</sup>. Sin embargo, como hemos constatado en el presente trabajo, la etiología de la ITU es más diversa, especialmente en la de origen hospitalario, y la participación de otros microorganismos diferentes a *E. coli* es muy frecuente, más que en el ámbito extrahospitalario. Eso explica que, proporcionalmente al porcentaje de participación de cada patógeno y a sus tasas de resistencia, la actividad de los diferentes antibióticos de uso habitual en estas infecciones se verá modificada. A nuestro juicio, la decisión terapéutica, por tanto, depende de cuáles son los microorganismos implicados en cada caso de ITU y en los patrones de resistencia de estos. Por este motivo, en nuestro trabajo, en el que en torno al 63% de los microorganismos aislados en muestras de orina fueron diferentes a *E. coli*, se analizaron también los patrones de resistencia antibiótica de estos y su repercusión sobre la terapia antibiótica empírica en el contexto hospitalario, como se muestra en la figura 1, observándose que los únicos antibióticos que mantuvieron actividad frente a más del 80% de las causas bacterianas de ITU fueron imipenem, piperacilina-tazobactam y fosfomicina, mientras que el resto de antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol o nitrofurantoina no alcanzaron el 70%, lo que reduce enormemente su utilidad como antibióticos de elección en el tratamiento empírico de la ITU. Estos resultados son muy similares a los obtenidos por nuestro grupo en trabajos previos<sup>6</sup>, así como a los publicados en otras áreas geográficas<sup>19</sup>.

La principal limitación de nuestro estudio deriva de la imposibilidad de recoger de forma retrospectiva y, sobre todo, sistemática datos clínicos fundamentales que nos hubiesen permitido diferenciar las muestras con hallazgos microbiológicos representativos de una verdadera ITU de otras posibles situaciones, como las bacteriurias asintomáticas; identificar las ITU complicadas y no complicadas; reconocer las infecciones recurrentes y establecer cuáles fueron resistentes al tratamiento, y así interpretar correctamente el significado clínico y la sensibilidad antibiótica de cada aislado. Aun así, nuestros resultados son un reflejo fiel de la distribución y de la sensibilidad de los uropatógenos aislados en las muestras de orina de los pacientes adultos hospitalizados en nuestro entorno, y aunque correspondan a hallazgos obtenidos en un único centro hospitalario y no puedan extrapolarse a lo que ocurre en otros hospitales de España, no son muy diferentes a lo observado y publicado en otros trabajos nacionales.

En conclusión, aunque *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente aislada en ITU de pacientes hospitalizados, otras bacterias representaron, en conjunto, un porcentaje importante de agentes etiológicos y, por tanto, sus patrones de resistencia deben ser también considerados cuando se inicia una terapia antibiótica empírica. Antibióticos como imipenem o piperacilina-tazobactam son una buena alternativa en el tratamiento empírico de las ITU de origen hospitalario, ya que mantienen tasas elevadas de actividad frente a los principales uropatógenos en este ámbito sanitario. Sin embargo, la necesidad de restringir el uso de los carbapenémicos hace imprescindible la desescalada una vez que se conozca la sensibilidad del agente etiológico de la ITU. El uso de fosfomicina-trometamol solo, o combinado con antibióticos de efecto sinérgico en las ITU complicadas, sería una buena alternativa a los anteriores, manteniendo el tratamiento con imipenem (o meropenem) solo en caso de resistencia demostrada a fosfomicina. El empleo de amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, gentamicina, tobramicina, cotrimoxazol o fluoroquinolonas debería estar limitado a situaciones de sensibilidad demostrada o muy probable, y nunca como tratamiento empírico de primera línea, pues las tasas de resistencia a estos antibióticos superan el 30% de las bacterias aisladas en orina.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. EPINE Evolución 1990-2016 y resumen de 2016. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 2016 [consultado 23 Jun 2018]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Diapositivas%20EPINE%201990-2016.pdf>.
2. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, dal-Ré R, García-de-Lomas J. Spanish Surveillance Group for Urinary Pathogens. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20:68-76.
3. Horcajada JP, García-Palomo D, Fariñas MC. Treatment of uncomplicated lower urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:22-7.
4. Puerto AS, Fernández J.G., del Castillo JD, Pino MJ, Angulo GP. In vitro activity of beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;54:135-9.
5. Sorlózano A, Gutiérrez J, Luna JD, Oteo J, Liébana J, Soto MJ, et al. High presence of extended-spectrum beta-lactamases and resistance to quinolones in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Microbiol Res.* 2007;162:347-54.
6. Sorlózano A, Jimenez-Pacheco A, Luna del Castillo JD, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control.* 2014;42:1033-8.
7. Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, de Baranda CS, et al. Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from community diagnosed urinary tract infections during the period 2003-2007. Multicentre study in Castilla-La Mancha (Spain). *Rev Esp Quimioter.* 2010;23:36-42.
8. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: Comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012;64:478-83.
9. Treviño M, Losada I, Fernández-Pérez B, Coira A, Peña-Rodríguez MF, Hervada X, Study Group SOGAMIC for the study of resistance in Galicia. Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* producing urinary tract infections in Galicia (Spain). *Rev Esp Quimioter.* 2016;29:86-90.
10. Heras-Cañas V, Ros L, Sorlózano A, Gutiérrez-Soto B, Navarro-María JM, Gutiérrez-Fernández J. Isolated yeast species in urine samples in a Spanish regional hospital. *Rev Argent Microbiol.* 2015;47:331-4.
11. Clinical, Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, twenty-six informational supplement. CLSI publication M100-S26. Wayne, PA, USA: CLSI; 2016.
12. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2016 [consultado 19 Abr 2016]. Disponible en: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v.6.0\\_Breakpoint\\_table.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v.6.0_Breakpoint_table.pdf).
13. Pigrau C. Nosocomial urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:614-24.
14. Montenegro-Díaz B, Tafur-Ramirez R, Díaz-Vélez C, Fernández-Mogollon J. Urinary tract nosocomial infections in critical care services in public hospital from Chiclayo, Perú (2009-2014). *Acta Med Peru.* 2016;33:189-94.
15. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:413-31.
16. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteraemia due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL): Clinical relevance and today's insights. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:57-66.
17. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:402-9.
18. Sorlózano-Puerto A, Esteva-Fernández D, Oteo-Iglesias J, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. A new case report of urinary tract infection due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) in Spain. *Arch Esp Urol.* 2016;69:437-40.
19. Demir T, Buyukguclu T. Evaluation of the in vitro activity of fosfomicin trometamine against gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e966-70.