

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN NUESTRA ÁREA SANITARIA Y PERFIL DE SENSIBILIDAD DE LOS UROPATÓGENOS MÁS FRECUENTES

Javier Artero-López¹, Blanca Gutiérrez-Soto², Manuela Expósito-Ruiz³, Antonio Sorlózano-Puerto¹, José María Navarro-Marí⁴ y José Gutiérrez-Fernández^{1,4}.

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibs. Granada. España.

²Unidad de Medicina de Familia. Centro de Salud San Fernando. Badajoz. España.

³Unidad de Metodología de la Investigación y Bioestadística. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs. Granada. España.

⁴Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs. Granada. España.

Resumen.- ANTECEDENTES Y OBJETIVO: Se debe establecer un tratamiento empírico adecuado que acabe con la mayor parte de las infecciones del tracto urinario (ITU), teniendo en cuenta la prevalencia de los microorganismos más frecuentes en cada área geográfica y la sensibilidad de estos a los distintos antibióticos. El objetivo del estudio es analizar la epidemiología de las ITU en nuestra Área Sanitaria, así como conocer la sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados más prevalentes para orientar el tratamiento empírico.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo a partir de los resultados de 12.204 urocultivos del año 2018. Se calculó la actividad empírica global de los antibióticos ensayados, diferenciando entre episodios de la comunidad y de pacientes hospitalizados, adultos y niños.

RESULTADOS: *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en todos los grupos estudiados. Los siguientes microorganismos en frecuencia, en los adultos, fueron *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y levaduras (8%). En el grupo de los niños estos fueron *Enterococcus faecalis* y *Proteus mirabilis*. No hubo diferencia en la actividad de los antibióticos frente a *Escherichia coli*, en adultos o en niños, de la comunidad u o hospitalizado, con sensibilidad a fosfomicina y nitrofurantoína superior al 96%; a imipenem y piperacilina-tazobactam superior al 94% y cefalosporinas de tercera generación superior al 90%. Sin embargo, la actividad empírica global, sin distinción por microorganismo, fue para fosfomicina del 77,96-80,60% en adultos y del 92,73-94,50% en niños; para imipenem del 77,70-78,74% en adultos y del 92,36-91,28% en niños; para piperacilina-tazobactam del 77,57-80,03% en adultos y del 89,09-94,04% en niños; y para cefotaxima del 53,28-54,76% en adultos y del 68,73-74,77% en niños.

CONCLUSIONES: Fosfomicina, piperacilina-tazobactam e imipenem fueron la mejor opción de tratamiento empírica, sin cubrir todos los episodios en los adultos. Cada centro de trabajo debe establecer un perfil razonado de tratamiento empírico de la infección, que además deben tener en cuenta los factores de riesgo para un microorganismo y la gravedad clínica.

CORRESPONDENCIA

 José Gutiérrez-Fernández
Laboratorio de Microbiología
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2
E-18012 Granada (España)

josegf@ugr.es

Aceptado para publicar: 18 de julio 2020

Palabras clave: Infección urinaria. Prevalencia. Sensibilidad. Tratamiento empírico.

Summary.- BACKGROUND AND OBJECTIVE: Adequate empirical treatment should be established for treatment urinary tract infections, considering the prevalence of the most frequent microorganisms in each geographic area and their susceptibility to different antibiotics. The objective of the study is to analyze the epidemiology of UTIs in our Health Area as well as to understand the antibiotic susceptibility of the most prevalent isolated microorganisms to guide empirical treatment.

The objective was to establish a reasoned system for recommending ITU empirical therapy, based on the microorganisms causing episodes assisted in a Regional Hospital, knowing their antibiotic susceptibility.

PATIENTS AND METHODS: A descriptive-retrospective study was carried out based on the results of 12,204 urine cultures of the year 2018. The overall empirical activity of the antibiotics tested was calculated, differentiating between episodes of the community and of inpatients, adults and children.

RESULTS: *Escherichia coli* was the most frequently isolated microorganism in all studied groups. The following microorganisms in frequency, in adults, were *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* and yeasts (8%). In the group of children these were *Enterococcus faecalis* and *Proteus mirabilis*. There was no difference in the activity of antibiotics against *Escherichia coli*, in adults or in children, of the community or inpatients, with sensitivity to fosfomicin and nitrofurantoin greater than 96%; at imipenem and piperacillin-tazobactam greater than 94% and third generation cephalosporins greater than 90%. However, the overall empirical activity, without distinction by microorganism, was for fosfomicin 77.96-80.60% in adults and 92.73-94.50% in children; to prevent 77.70-78.74% in adults and 92.36-91.28% in children; for piperacillin-tazobactam of 77.57-80.03% in adults and 89.09-94.04% in children; and for cefotaxime of 53.28-54.76% in adults and 68.73-74.77% in children.

CONCLUSIONS: Fosfomicin, piperacillin-tazobactam or imipenem were the best option for empirical treatment without covering all episodes in adults. Each Center must establish a reasoned profile of empirical treatment of the infection, which should also take into account risk factors for a microorganism and clinical severity.

Keywords: Urinary tract infection. Prevalence. Susceptibility. Empiric treatment.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la causa más frecuente de consulta con el médico. La European Association of Urology (EAU) en 2018 (1) estableció una clasificación que tiene en cuenta su localización y el estado de complicación y gravedad. Sin embargo, esta clasificación no diferencia entre aquellas ITU que se originan en la comunidad (comunitarias) y aquellas otras relacionadas con cuidados sanitarios (hospitalarias), cuestión de suma importancia ya que presentan una etiología y tratamiento diferentes. El agente causal implicado con mayor frecuencia en la ITU es *Escherichia coli*, responsable entre el 75 y 95% de las cistitis no complicadas (2), pero aparece también como el más frecuente en pielonefritis y en ITU complicadas, aunque la frecuencia varía de unos estudios a otros (2-4). Otros microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae* o *Staphylococcus saprophyticus* están implicados en mayor o menor medida, dependiendo del área geográfica y del tipo de ITU (5). En la mayoría de los casos las ITU son monobacterianas, sin embargo, en pacientes sondados o en ITU complicadas clínicamente pueden encontrarse implicados más de un microorganismo (2).

En pacientes portadores de sonda urinaria, con alteraciones orgánicas o funcionales del tracto urinario o que han recibido tratamientos antibióticos previos, otros microorganismos como *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* o *Candida* adquieren una mayor importancia que en ITU no complicadas (4,6,7). Aunque los agentes etiológicos varían cualitativamente muy poco entre las ITU comunitarias y las asociadas a asistencia sanitaria, lo cierto es que en estas últimas los porcentajes se modifican, aumentando los Enterobacteriales diferentes a *E. coli* y las levaduras, y los microorganismos presentan mayor resistencia a los antibióticos, con una mayor frecuencia Enterobacteriales productores de beta-lactamasas de diferentes espectros degradativos (4,8,9), como son las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), AMPc y carbapenemasas, cuya frecuencia de presentación es del orden del 10% para las dos primeras y con una carácter hipoendémico en nuestro medio para las carbapenemasas. Sin duda, la causa favorecedora más frecuente es la existencia de sonda urinaria, pero también deben tenerse en cuenta la edad avanzada, la presencia de litiasis urinaria y la vejiga neurógena (10). En estos casos también se pueden producir ITU por microorganismos inusualmente frecuentes y de difícil diagnóstico como *Trichosporon asahii*, *Aerococcus urinae*, *Pasteurella bettyae* y *Neisseria sicca* descritos por Gómez-Camarasa et al. en 2015 (11). Clásicamente se han empleado antibióticos como cotrimoxazol, nitrofurantoína y fosfomicina

que dejaron paso a otros como quinolonas y beta-lactámicos (2,4,8). En los últimos años, el incremento de resistencias a quinolonas y beta-lactámicos, así como el aumento de aislamientos de Enterobacteriales productoras de beta-lactamasas de diferente naturaleza, han propiciado la reutilización de los primeros fármacos, como la fosfomicina (8,9). No obstante, la sensibilidad de los microorganismos implicados varía sustancialmente de unas áreas geográficas a otras del planeta e incluso dentro de España (3,4,8,12). Por tanto, para instaurar un tratamiento empírico (previo al conocimiento del microorganismo implicado y su sensibilidad), es necesario conocer a nivel local la etiología más frecuente y la sensibilidad global de los aislamientos realizados. Esta necesidad ha propiciado la creación de webs (13), con información que se actualiza mensualmente accesibles para los facultativos de un área, donde se pueden consultar los microorganismos más frecuentes y sus sensibilidades y de esta forma poder instaurar tratamientos empíricos con información local actualizada. El objetivo del estudio es analizar la epidemiología de las ITU en nuestra Área Sanitaria, así como conocer la sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados más prevalentes para orientar el tratamiento empírico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis del perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados en todos los urocultivos significativos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018. El Hospital es un complejo asistencial regional constituido por tres centros (Hospital General de Especialidades, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Neuro-Traumatología y Rehabilitación) que tiene una actividad asistencial de tercer nivel. En nuestro estudio la población asistida estuvo constituida por pacientes procedentes exclusivamente de atención especializada, como signo de importancia clínica, diferenciándose en los resultados entre: los hospitalizados y los que accedieron al sistema a través de consultas externas o urgencias (consideradas estas dos últimas infecciones adquiridas en la comunidad, excluyendo si el paciente estuvo hospitalizado dentro de las 48 horas previas); por su edad (adultos y niños hasta 14 años) y por su sexo. Se careció de la información expresa sobre los síntomas urinarios. Las muestras fueron procesadas inicialmente sin distinción según la patología del enfermo, siguiendo un protocolo estricto de trabajo establecido por el laboratorio (14) para evitar el estudio de orinas con microorganismos contaminantes y fueron obtenidas mediante sondaje provisional, micción media, de sonda permanente, catéter de nefrostomía y bolsa colectora

de niños, dependiendo de las condiciones de cada paciente. Para el transporte, se emplearon tubos con ácido bórico como conservante. No se empleó ningún método de cribado previo a la siembra, por lo que todas las orinas fueron cultivadas. Para ello se empleó un asa calibrada de 1 μ L y el medio de cultivo cromogénico UriSelect 4 (BioRad, Barcelona, España), incubando durante 24 horas a 37°C. Sólo en los pacientes del Servicio de Nefrología se añadió una placa de agar sangre de cordero que se incubó en CO₂. Tras esto se procedió al conteo de microorganismos, estableciendo los siguientes puntos de corte: negativo (<10.000 UFC/mL., o <1.000 UFC/mL. en sondajes provisionales); presuntivo (entre 10.000 y 100.000 UFC/mL. de dos uropatógenos, o entre 1.000 y 10.000 UFC/mL. en sondajes provisionales); positivo (bacteriuria o candiduria de >100.000 UFC/mL. de uno o dos uropatógenos, o entre 10.000 y 100.000 UFC/mL. de un uropatógeno, o >10.000 UFC/mL. de uno o dos uropatógenos o entre 1.000 y 10.000 UFC/mL. de un uropatógeno en orinas por sondajes); y microbiota mixta (>10.000 UFC/mL. de más de dos uropatógenos, o >1.000 UFC/mL. de más de dos uropatógenos en orinas por sondaje). La detección preliminar de levaduras en orina se realizó usando el procedimiento previamente descrito. Las colonias crecidas en medio cromogénico con aspecto compatible con levadura, mediante visualización en fresco, fueron subcultivadas en medio cromogénico para levaduras (Candi-Select, BioRad). Para la identificación final de especie se empleó espectrometría de masas (MALDI-TOF, Biotyper, Bruker Daltonics, Billerica, EE. UU.).

Una vez clasificadas las muestras se procedió a la identificación de las colonias y estudio de su sensibilidad a antimicrobianos mediante el método de microdilución en caldo utilizando el sistema automatizado MicroScan Walkaway (Becton Coulter, Barcelona, España). Los aislados se clasificaron en sensibles, intermedios o resistentes a cada antibiótico de acuerdo con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (15). 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) (16). Los antibióticos ensayados para las Enterobacteriales fueron: ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefuroxima, cefotaxima, cefepime, cefoxitina, ceftazidima, imipenem, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, nitrofurantoína, gentamicina, tobramicina, ácido nalidixico y ciprofloxacino; para bacilos gram-negativos no fermentadores *Pseudomonas*: piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam, trimetoprim-sulfametoxazol, cefepime, ceftazidima, gentamicina,

Tabla 1. Resultados obtenidos en los estudios de sensibilidad a antibióticos, expresados en forma de porcentaje de aislados sensibles, de los cuatro microorganismos más frecuentes, en el grupo de adultos y niños procedentes de la comunidad y hospitalizados.

Comunidad	ADULTOS																						
	N	A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	DAP	FOSF	CN	IMP	LEV	LIN	NDX	NFT	PT	SXT	TEI	TOB	VAN	
<i>E. coli</i>	840	77,5	38,7	97,9	97,6	97,3	93,3	74,3	76,1	96,9	96,8	90,2	99,8	60,4	96,9	94,5	70,7					91	
<i>E. faecalis</i>	379		100						98,9	96,8	72,2	93,2***	96,3	56,5*	97,1	99,5	0	99,5				98,7	
<i>K. pneumoniae</i>	162	77,8**	0	93,2	96,3	95,7	89,5	80,2	88,3	70,6	83,7		96,3	7,6	98,9	57,6	0	100				90,1**	
<i>E. faecium</i>	92		7,6																			98,9	
Hospitalizado	N	A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	DAP	FOSF	CN	IMP	LEV	LIN	NDX	NFT	PT	SXT	TEI	TOB	VAN	
<i>E. coli</i>	532	80,5	38,3	96,4	96,8	96,6	92,9	73,7	73,9	99,6	95,5	90,2	99,1	63,2	98,3	95,5	67,7					89,5	
<i>E. faecalis</i>	246		100							99,6	66,7*	96,3		99,6	40,9	89,1*	90					97,3**	
<i>K. pneumoniae</i>	110	88,2**	0	97,3	97,3	96,4	91,8	79,1	90,9	77,3	99,1***	99,1		87,3	93,1	93,1	43					70,8	
<i>E. coli</i> BLEE	72	66,1	0	12,5	8,3	29,2	79,2	4,2	23,6	86,1	79,2	98,6		11,1	91,7	93,1	43					70,8	
NIÑOS																							
Comunidad	N	A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	DAP	FOSF	CN	IMP	LEV	LIN	NDX	NFT	PT	SXT	TEI	TOB	VAN	
<i>E. coli</i>	163	79,8	41,7	98,8	98,2	99,4	97,5	80,4	93,9	99,4	99,4	95,7	100	82,8	99,4	96,3	78,5					96,3	
<i>E. faecalis</i>	51		100							98	98	96,1		100	0	98						98	
<i>P. mirabilis</i>	9	100	77,8	100	100	100	100	100	100	88,9	77,8	44,4		100	0	100	88,9					77,8	
<i>K. oxytoca</i>	9	77,8	0	100	100	100	100	66,7	100	55,6	100	100	100	100	88,9	77,8	100					88,9	
Hospitalizado	N	A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	DAP	FOSF	CN	IMP	LEV	LIN	NDX	NFT	PT	SXT	TEI	TOB	VAN	
<i>E. coli</i>	140	82,9	42,9	98,6	100	100	97,1	82,1	96,4	100	94,6	95,7	99,3	84,3	96,4	96,4	72,1					95	
<i>E. faecalis</i>	37		100							100	97,3	94,6		97,3	97,3	0	100					97,3	
<i>P. mirabilis</i>	10	100	60	100	100	100	100	100	90	20	100	100	20	90	0	100	60					90	
<i>E. coli</i> BLEE	5	100	0	0	0	20	80	0	40	100	100	100	100	40	100	100	60					100	

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; Ampicilina (AMP), Amoxicilina con ácido clavulánico (A-C), Cefuroxima (CFX), Cefotaxima (CTX), Cefepime (CEF), Ceftazidima (CAZ), Cefoxitina (CFO), Daptomicina (DAP), Gentamicina (CN), Tobramicina (TOB), Imipenem (IMP), Ciprofloxacino (CIP), Cotrimoxazol (SXT), Fosfomicina (FOS), Piperacilina-tazobactam (PT), Amikacina (AK), Meropenem (MER), Levofloxacino (LEV), Nitrofurantoina (NFT), Ácido nalidixico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN). Resultados significativos de la comparativa entre infecciones adquiridas en la comunidad y hospitalizados mediante estadístico chi cuadrado para cada grupo de edad y en los microorganismos coincidentes: * p= 0,0108; ** p= 0,0284; *** p= 0,0204; + p= 0,0519; ++ p= 0,0232.

tobramicina, amikacina, aztreonam, colistina, ciprofloxacino, levofloxacino, minociclina, tigeciclina, fosfomicina, imipenem y meropenem; para *Enterococcus*: ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, fosfomicina, nitrofurantoina, teicoplanina, linezolid y vancomicina; para *Streptococcus*: ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, fosfomicina, teicoplanina, linezolid y vancomicina; y para *Staphylococcus*: amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, fosfomicina, nitrofurantoina, teicoplanina, gentamicina, tobramicina, amikacina, linezolid y vancomicina.

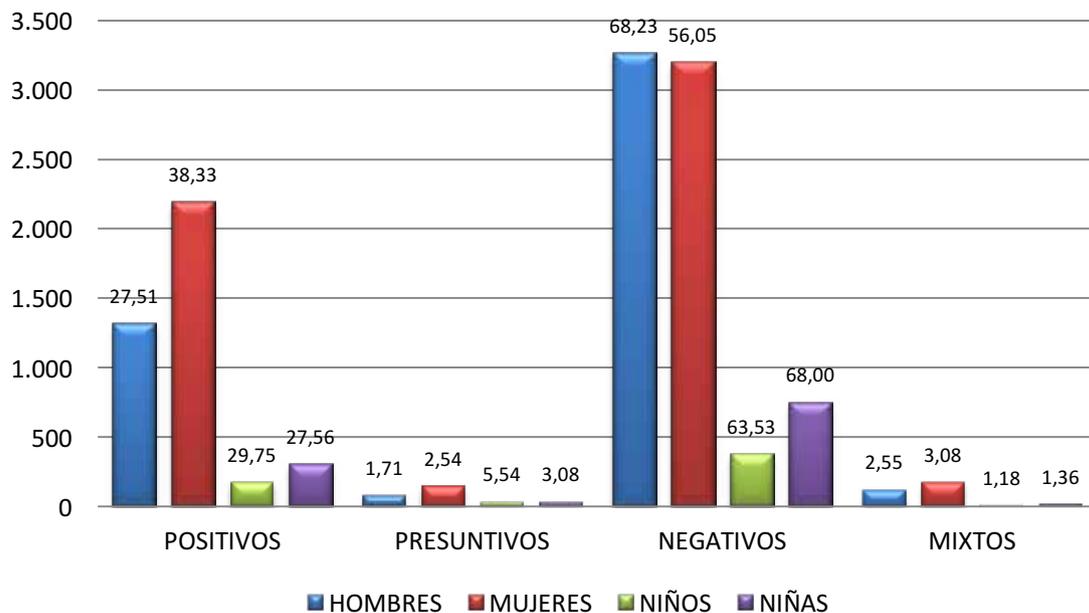
Una vez realizados los urocultivos se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, partiendo de todos los datos y resultados registrados en el sistema de información del laboratorio (SIL) del Servicio de Microbiología del HUVN, para calcular la prevalencia de los microorganismos implicados en los episodios de infecciones urinarias en el año 2018. Se recogió la identificación del microorganismo aislado y el valor de la concentración mínima inhibitoria para cada antibiótico ensayado. No se excluyeron del estudio las muestras de pacientes con factores de riesgo tales como tratamiento inmunosupresor, cirugía urológica reciente, sonda vesical permanente o catéter de nefrostomía, neovejiga, u

otro tipo de derivación urinaria, vejiga neurógena, procedimientos invasivos sobre la vía urinaria en régimen ambulatorio, y antecedentes de profilaxis antibiótica o antibioterapia específica. Se excluyeron los resultados procedentes de muestras diferentes de un mismo paciente cuando, con igual resultado microbiológico, fueron obtenidas con un intervalo inferior a 20 días; así como cuando la muestra clínica no estuviera correctamente filiada o el volante de petición analítica no estuviera correctamente relleno. En función del antibiograma de cada microorganismo se calculó la sensibilidad a los antibióticos de los cuatro microorganismos más frecuentemente implicados en cada grupo de edad y procedencia comunitaria u hospitalaria. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.0 para realizar la prueba de contraste de hipótesis chi cuadrado de Pearson en la búsqueda de diferencias en la sensibilidad, que fueran estadísticamente significativas, para los grupos comunitario y hospitalario. Se estableció un nivel de significación $p < 0,05$ para todas las pruebas.

Además, 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: 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

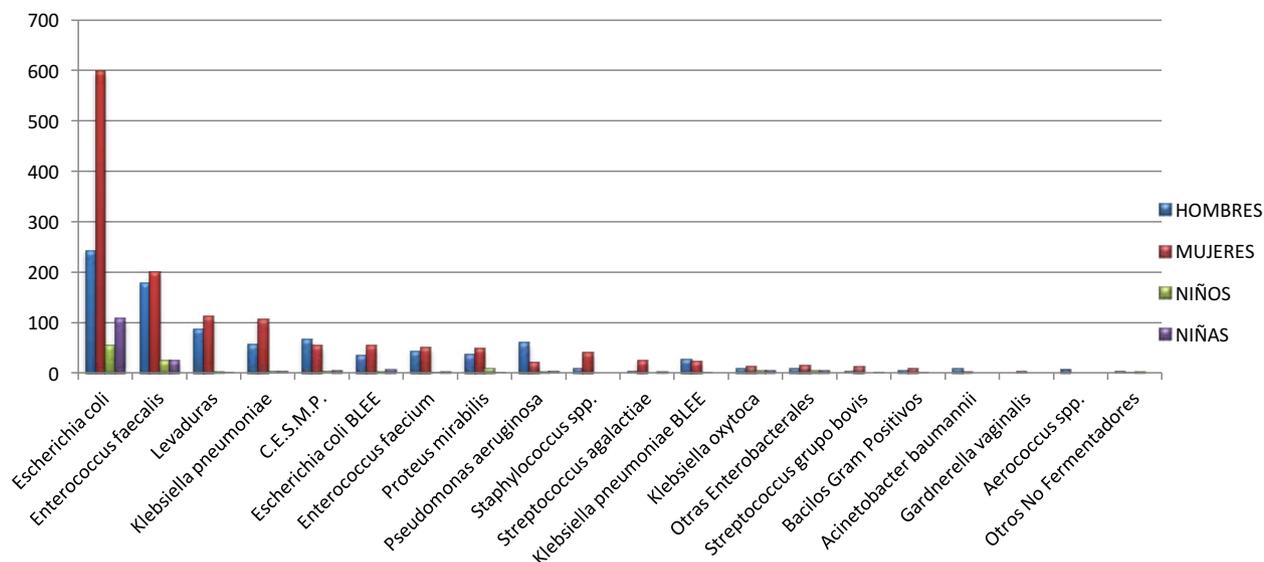
tienen actividad frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores y, además, *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a cotrimoxazol, minociclina y tigeciclina; c) entre los estafilococos, oxacilina predice la sensibilidad a todos los antibióticos betalactámicos; d) entre los enterococos, ampicilina 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 Enterobacterales y cocos grampositivos se valoró usando los puntos de corte recomendados por CLSI para este antibiótico en *E. coli* y *E. faecalis*, respectivamente, g) de igual forma, la actividad de nitrofurantoína sobre Enterobacterales se valoró usando los puntos de corte recomendados por EUCAST para este antibiótico en *E. coli* (16) y h) las levaduras son resistentes a los antibióticos.

El protocolo del estudio se llevó a cabo conforme con la Declaración de Helsinki. 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 la infección urinaria, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se



El eje vertical informa del número de urocultivos. Los valores del diagrama de barras indican los porcentajes.

Figura 1. Resultados de los urocultivos diferenciando por edad y sexo.

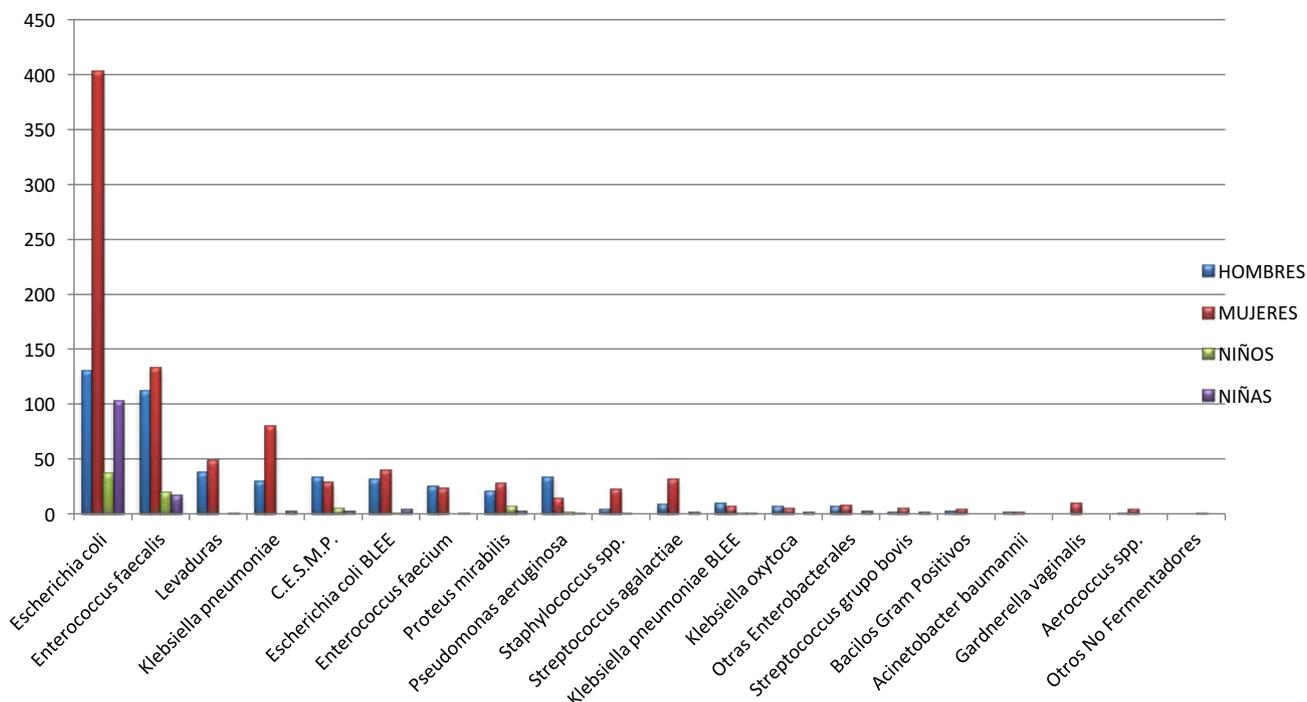


Eje vertical informa del número de microorganismos. C.E.S.M.P.: géneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* y *Providencia*. BLEE: beta-tactamasa de espectro extendido.

Figura 2. Especies microbianas aisladas en la población comunitaria y su distribución por sexos. Un paciente puede presentar más de un microorganismo.

realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos anónima, donde los sujetos fueron identificados sólo mediante el Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA) y sustituidos por episodios infecciosos diferentes, ocurridos al menos con

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



Eje vertical informa del número de microorganismos. C.E.S.M.P.: géneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* y *Providencia*. BLEE: beta-tactamasa de espectro extendido.

Figura 3. Especies microbianas aisladas en la población hospitalaria y su distribución por sexos. Un paciente puede presentar más de un microorganismo.

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

Tras analizar los resultados obtenidos desde el SIL se desecharon 386 muestras por causas diversas, tales como no figurar la edad del paciente o muestra no filiada de forma correcta. Así pues, partimos de 12.204 urocultivos, cuya distribución de resultados se refleja en la Figura 1. En ella destaca, la presencia similar de urocultivos positivos en los niños, varones y mujeres ($p=0,34$) y lo contrario en los adultos ($p<0,001$). En lo que a frecuencia de microorganismos se refiere, en las Figuras 2 y 3 tenemos el número obtenido de cada uno de ellos en las muestras comunitarias y hospitalarias, respectivamente, diferenciando entre adultos y niños, hombres y mujeres. *E. coli* fue el más frecuentemente aislado, con una prevalencia en adultos del 37 y 38% en infecciones comunitarias y hospitalarias, respectivamente. En niños, este porcentaje es considerablemente mayor, alcanzando el 59 y 64%. Los siguientes microorganismos, en frecuencia, en los adultos fueron: *E. faecalis* (16-18%) y *K. pneumoniae* (7-8%). Cabe destacar

C. albicans como hongo más prevalente, con una frecuencia de casi 5% en comunitarias y de cerca de 4% en hospitalarias. Respecto a los niños, los siguientes en frecuencia fueron *E. faecalis*, apareciendo un 19% en la comunidad y un 17% en el hospital; y *P. mirabilis*, 3 y 5% respectivamente. *K. oxytoca* y *E. coli* BLEE fueron igual de frecuentes que *P. mirabilis* en infecciones comunitarias. En la Tabla I se reflejan los resultados en los estudios de sensibilidad a los antibióticos para los cuatro microorganismos más frecuentes de cada grupo, y las diferencias significativas, cuando las hubo, entre la sensibilidad de los microorganismos de los episodios comunitarios y hospitalarios. Para el microorganismo más frecuente, *E. coli*, no hubo diferencia significativa en la actividad de los antibióticos, en adultos o en niños, de la comunidad u hospitalizados. Igual ocurrió para *E. faecalis* y *P. mirabilis* en niños.

En la Tabla II se exponen los resultados de la actividad empírica de cada antibiótico, en nuestra área de población estudiada, sin distinción por microorganismo. Los antibióticos con mayor actividad empírica en nuestro medio fueron fosfomicina, nitrofurantoína, imipenem y piperacilina-tazobactam, siendo la actividad siempre mayor en niños, excepto en los casos de teicoplanina y vancomicina.

Tabla II. Actividad empírica antibiótica en los distintos grupos, expresados en porcentajes globales de aislados sensibles.

ANTIBIÓTICOS	ADULTOS COMUNIDAD	ADULTOS HOSPITAL	NIÑOS COMUNIDAD	NIÑOS HOSPITAL
Cotrimoxazol	45,04%	46,67%	60,00%	58,26%
Ampicilina	34,95%	37,72%	46,91%	48,16%
Ciprofloxacino	58,92%	62,78%	87,27%	93,12%
Fosfomicina	77,96%	80,60%	92,73%	94,50%
Levofloxacino	56,98%	60,34%	84,73%	91,74%
Nitrofurantoína	67,83%	69,79%	87,27%	84,86%
Teicoplanina	24,28%	25,63%	20,36%	18,81%
Vancomicina	25,16%	26,91%	20,73%	19,27%
Gentamicina	57,65%	59,48%	70,54%	75,69%
Amoxicilina-clavulánico	61,22%	65,50%	75,27%	81,65%
Cefepime	58,22%	58,27%	70,18%	75,23%
Cefotaxima	53,28%	54,76%	68,73%	74,77%
Ceftazidima	58,44%	59,13%	71,64%	76,60%
Cefuroxima	41,21%	41,37%	56,00%	61,01%
Imipenem	77,70%	78,74%	92,36%	91,28%
Piperacilina-tazobactam	77,57%	80,03%	89,09%	94,04%
Tobramicina	57,47%	58,84%	69,45%	75,23%
Amikacina	53,55%	53,26%	64,36%	71,10%

DISCUSIÓN

Las infecciones urinarias son una de las causas más frecuentes de cuadros infecciosos atendidos por los médicos, por lo tanto, están justificadas todas las investigaciones que mejoren su conocimiento, ya que no en todos los casos tienen disponible un laboratorio para determinar el agente causal y la sensibilidad antibiótica del mismo. En el mejor de los casos el resultado positivo se retrasará alrededor de 48 horas, por lo que es necesario establecer un tratamiento empírico para resolver de la mejor manera posible esta patología del paciente. Para el establecimiento de un tratamiento empírico es fundamental conocer la etiología y sensibilidad local, ya que existen importantes diferencias de unos países a otros (4,17) e, incluso, dentro del mismo país (12,18). Del mismo modo, existen diferencias dependiendo del sexo, edad (19) y de si el origen es comunitario u hospitalario (20,21). Como cabía esperar en nuestro estudio, el porcentaje de infecciones urinarias que afectan a mujeres ha sido superior, globalmente y por grupos de edad (Figura 1), lo que está perfectamente justificado por las diferencias anatómicas y fisiológicas.

El microorganismo más frecuentemente implicado (Figuras 2 y 3) en adultos y en niños fue *E. coli*. Sin embargo, en segundo lugar, en frecuencia aparece *E. faecalis*, cuando en otras series en niños (18,20) son *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*. Aquel hecho ya lo describimos en una serie en niños menores de 2 años (19). Cabe destacar que microorganismos como *P. aeruginosa*, el grupo C.E.S.M.P. y *K. pneumoniae* BLEE, que en principio suelen estar implicados en infecciones hospitalarias o en casos de ITU complicadas, aparecen con frecuencia en nuestros episodios de infecciones comunitarias de adultos varones (Figura 2), atendidas en las consultas del hospital y Urgencias. Esto se puede deber a que, a la hora de exponer nuestros resultados en el trabajo, diferenciamos los pacientes hospitalizados, encamados, de los asistidos en consultas externas y Urgencias. A estos dos últimos, los denominamos pacientes de la "Comunidad", aunque no provienen de Atención Primaria. Por lo tanto, nuestros pacientes de la "Comunidad" tienen un aspecto diferencial de los asistidos en Atención Primaria, por su carácter crónico y/o gravedad clínica. No obstante, algunos autores ya comunicaron una mayor frecuencia de *P. aeruginosa* en varones con ITU comunitarias (17). Del mismo modo, en un estudio realizado en pacientes de una unidad de rehabilitación, con patologías neurológicas (10), encuentran una elevada frecuencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. En el grupo de las ITU en niños, *P. mirabilis* fue el tercero en frecuencia, dándose con mayor frecuencia en infecciones de origen comunita-

rio de varones (Figura 2), cuando en otros estudios aparece en segundo lugar en frecuencia (18). No obstante, en niños menores de 2 años (19) este microorganismo no apareció entre los tres primeros, lo que pone de manifiesto la variabilidad de los agentes etiológicos (excepto *E. coli*) de unas series a otras y las diferencias existentes dentro del grupo de niños (0 a 14 años), lo que ha llevado a algunos autores a realizar estudios valorando los resultados según diferentes grupos etarios dentro de los niños (18).

El aumento de las resistencias bacterianas que se observa a todos los niveles se pone de manifiesto en nuestro estudio por la elevada frecuencia de Enterobacterales productoras de BLEE. En nuestro estudio, *E. coli* BLEE se aisló en 163 casos de adultos (4,4%) y *K. pneumoniae* BLEE en 69 (1,9%), si bien estas cifras son inferiores a las encontradas en años anteriores en el área de Granada (12), donde alcanzaron cifras de hasta el 10,8% en pacientes hospitalizados. No obstante, son superiores a las encontradas por Martín et al. (22) en un estudio multicéntrico efectuado con pacientes comunitarios en Francia. En el caso de niños, los porcentajes de *E. coli* BLEE (2,8%) y de *K. pneumoniae* BLEE (0,6%) fueron inferiores a los encontrados en adultos pero superiores a los encontrados por otros autores (18), aunque en este caso sólo se estudiaron niños hospitalizados y las cifras ascendieron en el grupo de mayores de 15 años. No obstante, estas cifras suponen un incremento respecto a las encontradas por Sorlózano-Puerto et al. (19) en 2017 en un estudio realizado en el área de Granada en niños menores de 2 años. En este caso las cifras de Enterobacterales BLEE fueron de 1,1%.

El estudio de la sensibilidad de *E. coli* en adultos (el más frecuentemente aislado), no ha mostrado diferencias significativas entre los episodios comunitarios y los hospitalarios. El porcentaje de resistencias mostrado es muy similar al referido en esta área por Sorlózano et al. (12) en el año 2014, e incluso con valores ligeramente inferiores. Así, la resistencia a cotrimoxazol (30-33%) es similar a la referida en el citado artículo de 30%; sin embargo, la resistencia a ciprofloxacino (24-26%) y a cefuroxima (24%) es ligeramente inferior a la obtenida en ese caso. Probablemente la disminución de la presión antibiótica haya contribuido a la mejora de la sensibilidad. Del resto de antibióticos, cabe destacar el alto porcentaje de sensibilidad a fosfomicina (97%) y nitrofurantoína (98%), por lo que pueden ser usados como tratamiento empírico, sobre todo el primero, dada su posible administración por vía oral y parenteral. No obstante, las peculiaridades de los grupos de riesgo necesitan una valoración más precisa. En el caso de pacientes hospitalizados, una buena opción como tratamiento empírico puede ser cefotaxima con

altos porcentajes de sensibilidad (97%), quedando descartados cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico por sus altos niveles de resistencia (20-27%). En el caso de los aislados de *E. coli* en niños, tampoco se han encontrado diferencias significativas entre los comunitarios y los asociados a asistencia sanitaria. En general presentan porcentajes de sensibilidad mayores que en los aislados de adultos. Cabe destacar el alto porcentaje de sensibilidad a ciprofloxacino (94-96%) en comparación con los datos de aislamientos en adulto, lo que pone de manifiesto el valor de la presión antibiótica en la generación de resistencias (las quinolonas no deben usarse en menores de 20 años).

Como cabía esperar, *E. faecalis* (segundo microorganismo en frecuencia) mostró una excelente sensibilidad a ampicilina, tanto en episodios comunitarios como hospitalarios. Altos porcentajes de sensibilidad se han encontrado a nitrofurantoína (97% y 100%) y fosfomicina (entre el 94% y el 98%), aunque en este último caso los porcentajes de sensibilidad han sido inferiores en los aislamientos hospitalarios, pero sin diferencias significativas. Estos datos están en consonancia con los publicados por otros autores (12,18). En cuanto a levofloxacino, esta mostró un reducido porcentaje de actividad en adultos (66%) lo que la excluye como tratamiento empírico, con diferencia significativa entre los aislamientos comunitarios (menor sensibilidad) y los hospitalarios, probablemente debido al uso mayoritario de estos fármacos a nivel comunitario. En el caso de las quinolonas en niños, se han observado altos niveles de sensibilidad que, como se ha comentado con anterioridad, se puede deber a la ausencia de presión antibiótica.

K. pneumoniae, tercer microorganismo más frecuente en adultos ha mostrado una pobre sensibilidad a nitrofurantoína (39-41%). Algo similar, aunque en menor medida, ocurre con fosfomicina con (72-77%), lo que contrasta con los excelentes niveles de sensibilidad mostrados por *E. coli* y *E. faecalis*. Sin embargo, Martin et al. (22) informan de altos niveles de sensibilidad de los aislamientos de *K. pneumoniae* realizados en Francia, lo que de nuevo refuerza la idea de que son necesarios los estudios a nivel local para establecer tratamientos empíricos dada la gran variabilidad de unas áreas a otras. En los casos de amoxicilina-ácido clavulánico, gentamicina y tobramicina, se han encontrado diferencias significativas entre los aislamientos de origen comunitario (menores porcentajes de sensibilidad) y los hospitalarios. En el caso de amoxicilina-ácido clavulánico, la diferencia puede deberse al uso extendido en Atención Primaria, sin embargo, esta posible explicación no es aplicable a gentamicina y tobramicina, ya que su

administración (im o iv) hace que se utilice poco en este nivel asistencial. El resto de los antibióticos han mostrado altos porcentajes de actividad, incluido cotrimoxazol (86-90%), con valores muy superiores a los mostrados frente a *E. coli* e incluso por *K. pneumoniae* en estudios previos en esta misma área (12). Por tanto, ante la sospecha de *K. pneumoniae*, por tratarse de una ITU complicada o en caso antecedentes de aislamientos previos, ingresos hospitalarios, etc. podría utilizarse como tratamiento empírico una cefalosporina de tercera generación. En el caso de *P. mirabilis* (tercer microorganismo más frecuente en niños), cabe destacar la excelente sensibilidad mostrada a amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas (100%). Como alternativa, podría utilizarse fosfomicina con porcentajes de sensibilidad entre el 90% y 100%. Por desgracia la resistencia intrínseca a nitrofurantoína imposibilita su uso como tratamiento empírico. Estos datos están en consonancia a los mostrados por Rodríguez-Lozano et al. (18) en su estudio realizado en población pediátrica.

Por último, respecto a la actividad empírica antibiótica, cabe destacar la alta tasa de resistencias en adultos a fosfomicina que, a pesar de ello, sigue siendo el antibiótico de referencia en el tratamiento de las ITU comunitarias y en el de continuación de las hospitalarias por microorganismos sensibles. Estos datos parecen confirmar la tendencia decreciente que ya mostraba Sorlózano et al. (12) en 2014, cuando situaba entre los años 2006 y 2012 la actividad de fosfomicina en infecciones comunitarias desde cerca del 100% en el primer año de estudio hasta cerca del 80% en el último, para estar en nuestro estudio en 2018 en un 77,96%. Es evidente que estaría causado por el aumento de las resistencias bacterianas, aunque hay que tener en cuenta que en la actividad empírica que hemos calculado también se incluyen los hongos en nuestra serie. En otro estudio, esta vez en pacientes adultos hospitalizados, entre 2013 y 2016, se confirma esta tendencia a la baja, aunque los dos últimos años mejoran las resistencias entre un 3-5%, posiblemente debido a la reducción de la presión antibiótica que ya hemos comentado. En ITU hospitalarias, imipenem y piperacilina-tazobactam muestran porcentajes de actividad alrededor del 80% en adultos y superiores al 90% en niños, planteándose como buenas opciones de tratamiento empírico, en consonancia con estudios recientes en la misma área (5). Por lo tanto, cada centro de trabajo debería establecer un perfil razonado de tratamiento empírico de la infección, que además deben tener en cuenta los factores de riesgo para un microorganismo y la gravedad clínica.

Una importante limitación de nuestro trabajo fue el carácter retrospectivo del mismo y descono-

cer si los pacientes del estudio han sido sometidos previamente a procedimientos invasivos sobre la vía urinaria en régimen ambulatorio, el uso de profilaxis antibiótica previa a los mismos, antecedente de antibioterapia previa específica o tratamiento inmunosupresor, cirugía urológica reciente, usaban sonda vesical permanente o catéter de nefrostomía, presentaban neovejiga, u otro tipo de derivación urinaria, o tenían vejiga neurógena, ya que esto podría justificar el aumento de microorganismos clásicamente hospitalarios como *Pseudomonas*, enterobacterias BLEE, así como mayor tasa de resistencia a fosfomicina en adultos. También, la falta de correlación clínico-microbiológica en este trabajo es una limitación para hacer recomendaciones basadas en el perfil de sensibilidad de los microorganismos hallados en las muestras de orina, pero es el mejor punto de partida para realizar la correlación clínico-microbiológica futura. El perfil razonado de tratamiento empírico debe considerar el estado de la sensibilidad de los patógenos prevalentes según la localización de la infección y el área en que se adquiere, pero éste es solo un parámetro más a considerar en una decisión compleja que ha de tener en cuenta otros muchos factores, entre ellos, la presión antibiótica que justifica un uso prudente de los antibióticos de más amplio espectro.

CONCLUSIONES

En nuestra atención especializada, *E. coli*, tanto en adultos como en niños, e independientemente del sexo, fue el microorganismo más frecuente en los urocultivos, seguido de *E. faecalis*. Fosfomicina, piperacilina-tazobactam e imipenem, fueron la mejor opción de tratamiento empírico, sin cubrir todos los episodios en los adultos. Cada centro de trabajo debe establecer un perfil razonado de tratamiento empírico de la infección, que además deben tener en cuenta los factores de riesgo para un microorganismo y la gravedad clínica.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS

RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE et al. EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Annual Congress Copenhagen. 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
2. Prigau C. (Ed.) Infección del tracto urinario. Barcelona, España: Salvat; 2013. Disponible en: <https://seimc.org/>.
3. De Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of

the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35:314-20.

4. Tandogdu Z, Wagenlehner F. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29: 73-9.
- *5. Sánchez-García JM, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. 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. *Rev Clin Esp*. 2019; 219: 113-23.
- *6. Jiménez-Guerra G, Casanovas Moreno-Torres I, Gutiérrez-Soto M, Vazquez-Alonso F, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, et al. Inpatient candiduria: etiology, susceptibility to antifungal drugs and risk factors. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31:323-8.
- *7. Jiménez-Guerra G, Borrego-Jiménez J, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolución de la sensibilidad a los antibióticos de *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii* causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de once años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; 38: 166-9.
8. Lee SJ. Recent advances in managing lower urinary tract infections. F1000Research (Internet). 2018; 7(F1000 Faculty Rev):1964. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16245.1>
- *9. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Béjar Molina LDC, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections: Evolution of antimicrobial resistance and treatment options. *Med Clin (Barc)*. 2018; 150:262-5.
- *10. Gutiérrez-Soto M, Salinas-Asensio MM, Salinas-Asensio M, Ferré-Fernández C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiología microbiana y sensibilidad a los antibióticos de las infecciones urinarias en pacientes de la Unidad de Rehabilitación de un hospital regional. *Actual Med*. 2013; 98: 131-135. <https://www.actualidadmedica.es/archivo/2013/790/org01.html>.
11. Gómez-Camarasa C, Liébana-Martos C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Detección de uropatógenos inusuales durante un período de 3 años en un hospital regional. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28: 86-91.
- **12. Sorlózano A, Jiménez-Pacheco A, Luna-del-Castillo JD, Sampedro A, Martínez-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.
13. Gómez-Palomo F, Sorlózano-Puerto A, Miranda-Casas C, Rodríguez-Rodríguez JM, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Development of a web application for recording bacterial etiologic agents and their antimicrobial susceptibility to improve the treatment of urinary tract infections and monitor resistance to antibiotics. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29: 99-104.
14. Gutiérrez-Fernández J, Rojo-Martín MD, Bautista-Marín MF. Procedimiento normalizado de trabajo. Cultivo cuantitativo de orina para estudio de microorganismos aerobios/facultativos de crecimiento rápido.

- Figshare (Internet). 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.1317411.v3>.
15. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
 16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 8.0, 2018 (acceso el 31 Dic 2018). Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
 17. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e103-20.
 18. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Eliecer-Cano M, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L. et al. Sensibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario en pacientes pediátricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36: 417-22.
 19. Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna-del-Castillo JD, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiological and resistance profile of bacteria involved in urinary tract infections in young children. *Biomed Res Int*. 2017; Article ID 4909452, 8 pages, 2017.
 20. Dong-Sup L, Hyun-Sop C, Hee-Youn K, Je-Mo Y, Woong-Jin B, Yong-Hyun C et al. Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. *Int J Infect Dis*. 2016; 51: 89-96.
 21. Hernández-Marco R, Guillén-Olmos E, Bretón-Martínez JR, Giner-Pérez L, Casado-Sánchez B, Fújkova J et al. Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35: 287-92.
 22. Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect*. 2016; 72: 201-6.