

## Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra

### *Uncomplicated urinary tract infections. Antimicrobial susceptibility study in Navarre*

doi.org/10.23938/ASSN.0125

A. Aguinaga<sup>1</sup>, A. Gil-Setas<sup>1</sup>, A. Mazón Ramos<sup>1</sup>, A. Alvaro<sup>2</sup>, J.J. García-Irure<sup>3</sup>, A. Navascués<sup>1</sup>, C. Ezpeleta Baquedano<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** La infección del tracto urinario (ITU) tiene una elevada prevalencia en atención primaria. Con el fin de mejorar el tratamiento empírico se ha estudiado la etiología y el perfil de resistencia antibiótica de las bacterias más frecuentes productoras de ITU comunitaria en Navarra.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo (2014-2016) en el que se incluyeron los microorganismos aislados con recuento significativo en muestras de orina de pacientes con ITU. Se analizó la etiología global y en función de la edad y sexo. El estudio de sensibilidad se realizó con los aislamientos del 2016.

**Resultados.** *Escherichia coli* fue el microorganismo más aislado tanto en el conjunto de la población (60,8%) como en cada uno de los grupos analizados según edad y sexo. Su sensibilidad fue: nitrofurantoína 97,4%, fosfomicina 96,5%, amoxicilina-ácido clavulánico 83,8%, trimetoprim-sulfametoxazol 68,3%, quinolonas 63,4% y amoxicilina 41,9%. Los datos de sensibilidad ponderada muestran que la sensibilidad a fosfomicina fue 83,4% en varones <15 años, 89,4% en mujeres <15 años y 81,9% en mujeres entre 15-65 años, y a nitrofurantoina 86,7% en mujeres <15 años y 82,2% en mujeres entre 15-65 años.

**Conclusiones.** *E. coli* continua siendo el microorganismo más frecuente en ITU de origen comunitario con sensibilidad a fosfomicina y nitrofurantoína superior al 95%. El tratamiento empírico de ITU en nuestro medio debería excluir amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas. Fosfomicina puede emplearse de forma empírica en el tratamiento de cistitis no complicada en varones menores de 15 años y en mujeres menores de 65 años y nitrofurantoína en mujeres menores de 65 años.

**Palabras clave.** *Escherichia coli*. Fosfomicina. Nitrofurantoína. Infección del tracto urinario. Resistencia.

#### ABSTRACT

**Background.** Urinary tract infection (UTI) is a high prevalence infection at the community level. In order to improve the adequacy of the empirical therapy, we evaluated the etiology and the resistance pattern of the main uropathogens responsible for community acquired UTI in Navarre.

**Methods.** Retrospective study (2014-2016) in which we included microorganisms recovered with significant counts from samples of patients with community-acquired UTI. The global etiology and etiology according to age and sex was analyzed. Antimicrobial resistance was studied with uropathogens isolated in 2016.

**Results.** *Escherichia coli* was the most frequently isolated microorganism both in the population (60.8%) and in each of the groups analyzed according to age and sex. The sensitivity of *E. coli* was: nitrofurantoin 97.4%, fosfomicin 96.5% amoxicillin-clavulanic acid 83.8%, trimethoprim-sulfamethoxazole 68.3%, quinolones 63.4% and amoxicillin 41.9%. Pooled sensitivity shows that the sensitivity to fosfomicin was 83.4% in men <15 years, 89.4% in women <15 years and 81.9% in women between 15-65 years; and to nitrofurantoin was 86.7% in women <15 years and 82.2% in women between 15-65 years.

**Conclusions.** *E. coli* continues to be the most frequent microorganism in community-acquired UTI with a rate of sensitivity to fosfomicin and nitrofurantoin above 95%. The empirical treatment of UTI in our environment should not include amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole or quinolones. Fosfomicin may be empirically used in the treatment of uncomplicated cystitis in men younger than 15 years and in women under 65 years, and nitrofurantoin may be used empirically in women under 65 years.

**Keywords.** *Escherichia coli*. Fosfomicin. Nitrofurantoin. Urinary tract infection. Resistance.

An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (1): 17-26

1. Servicio Microbiología Clínica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Microbiología. Hospital García Orcoyen. Estella (Navarra).
3. Microbiología. Hospital Reina Sofía. Tudela (Navarra).

Recepción: 13/09/2017  
Aceptación provisional: 08/11/2017  
Aceptación definitiva: 15/12/2017

#### Correspondencia:

Alberto Gil-Setas  
Servicio Microbiología Clínica  
Complejo Hospitalario de Navarra  
C/Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona  
E-mail: alberto.gil.setas@cfnavarra.es

## INTRODUCCIÓN

El aumento de las resistencias a los antibióticos y su diseminación mundial, así como la falta de alternativas terapéuticas, son uno de los mayores problemas de salud pública actuales. Se estima que más de 25.000 muertes anuales en la Unión Europea son debidas a bacterias multirresistentes. Esto ha hecho que distintos organismos internacionales, como la Organización de las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), y nacionales hayan llamado la atención sobre este grave problema sanitario y promuevan el desarrollo de estrategias coordinadas y a diferentes niveles para optimizar el uso de los antimicrobianos.

Entre otros, tienen como objetivos desarrollar estrategias de gestión de riesgo y programas de vigilancia específicos para antimicrobianos definidos como críticamente importantes (como las quinolonas), patógenos críticos, bacterias multirresistentes, como enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas, así como desarrollar programas de uso prudente de antimicrobianos.

Existen grandes diferencias entre las tasas de consumo de antibióticos de los distintos países. Según un estudio del ECDC, el 30% de los pacientes ingresados en los hospitales europeos recibe al menos un antibiótico al día. España está por encima de la media europea tanto en el consumo de antibióticos a nivel hospitalario como a nivel de la comunidad, así como en el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos. El uso inapropiado e indiscriminado de los antimicrobianos es uno de los factores principales que contribuyen a la aparición de resistencias.

Para establecer las pautas de tratamiento empírico adecuadas es necesario conocer la epidemiología de las diferentes patologías infecciosas, así como las tasas de resistencia locales a los diferentes anti-

microbianos. No existen recomendaciones universales; tanto el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos, como el ECDC y la OMS, recomiendan vigilar y definir pautas de tratamiento empírico en función de los datos propios de cada medio. Además, se considera fundamental difundir la información local sobre las resistencias a los antimicrobianos para poder elaborar guías de tratamiento propias, base de los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA).

Se estima que el 90% del consumo de antibióticos se produce en atención primaria donde las infecciones más frecuentes son las respiratorias y las urinarias. La infección del tracto urinario (ITU) es una de las patologías infecciosas más frecuentes tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento antibiótico se instaura de forma empírica, atendiendo a los datos de epidemiología local y al mapa de resistencias asociado.

El principal microorganismo causante de ITU es *Escherichia coli*<sup>1,2</sup>, mientras que otros microorganismos capaces de causar ITU, con una frecuencia variable según la serie, son diferentes especies de *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y levaduras<sup>3,4</sup>.

Para erradicar el microorganismo y resolver la infección es necesario instaurar un tratamiento empírico precoz y eficaz. El empleo de antimicrobianos inadecuados puede conllevar recaídas y/o complicaciones infecciosas, alterar la microbiota del paciente, así como producir reacciones adversas. En los últimos años se ha descrito un aumento progresivo de la resistencia a los antibióticos empleados como tratamiento empírico de ITU. La edad avanzada, sondaje urinario, tratamiento antibiótico previo, ITU complicada o de repetición y antecedentes de hospitalización o cuidados sanitarios son factores de riesgo que se han relacionado con el aislamiento de microorganismos resistentes (como las enterobacterias BLEE)<sup>5</sup>.

El objetivo del estudio es describir la etiología de las infecciones urinarias de origen comunitario en Navarra y el perfil de

sensibilidad antibiótica de los microorganismos responsables con el fin de difundir esta información entre los médicos prescriptores para que pueda emplearse como base para pautar un tratamiento empírico adecuado en los casos de ITU no complicada.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo (del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016) en el que se incluyeron los microorganismos aislados con recuento significativo<sup>6</sup> en muestras de orina de pacientes con ITU. Se consideró únicamente una muestra de orina por paciente y episodio de ITU de origen comunitario, incluyendo los centros de larga estancia. El Servicio Navarro de Salud da cobertura a 640.476 habitantes. Se analizó la etiología de ITU global y en grupos en función de la edad (menores de 15 años, entre 15-65 años y mayores de 65 años) y sexo de los pacientes.

El cultivo se realizó mediante siembra cuantitativa de la orina en el medio cromogénico ChromID™ CPS® (Biomerieux, Marcy-l'Etoile, Francia). La identificación microbiológica se realizó según el aspecto macroscópico de las colonias en el medio cromogénico y espectrometría de masas (MALDI-TOF Biotyper, Bruker Daltonik, Bremen, Alemania).

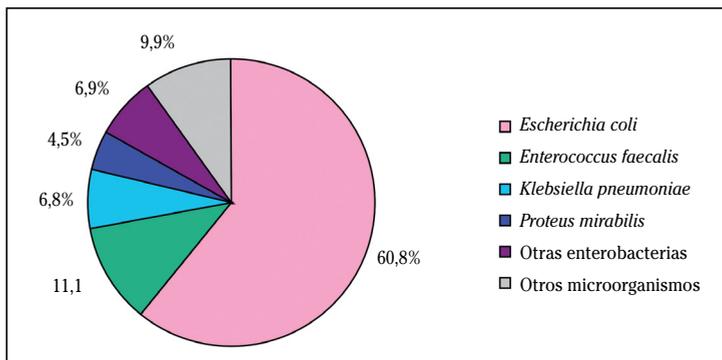
La determinación de la sensibilidad antimicrobiana se realizó mediante la técnica Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton (Becton-Dickinson, Heidelberg, Alemania). La inclusión de antibióticos, pruebas fenotípicas de detección de mecanismos de resistencia, así como la interpretación de la sensibilidad, se realizaron siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute*<sup>7</sup>. Los porcentajes de sensibilidad a los antimicrobianos incluyen únicamente los datos del año 2016.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 21 para Windows. Se empleó la prueba no paramétrica  $\chi^2$  de Pearson para comparar la frecuencia de aislamiento (%) de *E. coli* entre varones y mujeres.

**RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio se procesaron 212.632 muestras de orina de las que se aislaron 46.060 uropatógenos (21,6% de positividad).

La etiología de ITU en nuestra población de estudio se muestra en la figura 1 mientras que la tabla 1 recoge la frecuencia de aislamiento de los principales microorganismos, según la edad y sexo de los pacientes. La ITU se desarrolló con mayor frecuencia en mujeres y aumentó con la edad.



Otros microorganismos: 2,9% otros Gram positivos, 2,2% *S. agalactiae*, 1,6% *S. saprophyticus*, 1,4% *P. aeruginosa*, 0,7% *S. aureus*, 0,4% *C. albicans*, 0,3% otros bacilos Gram negativos no fermentadores, 0,3% *Candida spp.*

**Figura 1.** Etiología de la infección urinaria comunitaria (periodo de estudio: 2014-2016).

**Tabla 1.** Distribución de uropatógenos, según el sexo y la edad de los pacientes (periodo de estudio: 2014-2016)

Varones								
Microorganismos	<15 años (n=1.081)		Microorganismos	15-65 años (n=3.100)		Microorganismos	>65 años (n=6.575)	
	n	%		n	%		n	%
<i>Escherichia coli</i>	540	50,0	<i>Escherichia coli</i>	1812	58,5	<i>Escherichia coli</i>	2921	44,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	176	16,3	<i>Enterococcus faecalis</i>	422	13,6	<i>Enterococcus faecalis</i>	1146	17,4
<i>Proteus mirabilis</i>	144	13,3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	163	5,3	<i>Proteus mirabilis</i>	353	5,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40	3,7	<i>Proteus mirabilis</i>	105	3,4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	320	4,9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	33	3,1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	2,2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	302	4,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	2,1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	64	2,1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	186	2,8
Otros microorganismos*	125	11,6	Otros microorganismos*	466	15,0	Otros microorganismos*	1347	20,5

Mujeres								
Microorganismos	<15 años (n=2.392)		Microorganismos	15-65 años (n=1.5437)		Microorganismos	>65 años (n=17.524)	
	n	%		n	%		n	%
<i>Escherichia coli</i>	1798	75,2	<i>Escherichia coli</i>	9676	62,7	<i>Escherichia coli</i>	11283	64,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	231	9,7	<i>Enterococcus faecalis</i>	1591	10,3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1542	8,8
<i>Proteus mirabilis</i>	134	5,6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1022	6,6	<i>Enterococcus faecalis</i>	1531	8,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64	2,7	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	671	4,3	<i>Proteus mirabilis</i>	674	3,8
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	23	1,0	<i>Proteus mirabilis</i>	561	3,6	<i>Klebsiella oxytoca</i>	315	1,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	18	0,8	<i>Streptococcus agalactiae</i>	666	4,3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	208	1,2
Otros microorganismos*	124	5,2	Otros microorganismos*	1250	8,1	Otros microorganismos*	1907	10,9

\* Otras enterobacterias, otros bacilos Gram negativos no fermentadores, *S. aureus*, otros Gram positivos, levaduras, etc.

*E. coli* (60,8%) fue el microorganismo más frecuentemente aislado, tanto en el conjunto de la población como en cada uno de los grupos de edad y sexo evaluados (Fig. 1; Tabla 1). Hubo importantes diferencias en cuanto a su frecuencia de aislamiento, según edad y sexo, oscilando entre 44,4% (varones con edad superior a 65 años) y 75,2% (mujeres con edad inferior a 15 años). Comparando la frecuencia de aislamiento de *E. coli* según el sexo y la edad se observó que el porcentaje de *E. coli*

aislado en mujeres fue significativamente superior que en varones ( $\chi^2$ ,  $p=0,046$ ) y que iba disminuyendo con la edad. En el grupo de pacientes mayores de 65 años se aislaron otras especies de enterobacterias, *E. faecalis* y otros Gram positivos con mayor frecuencia que en los otros grupos de edad analizados.

Un 18,2% de los aislamientos correspondieron a otras enterobacterias, destacando *Klebsiella pneumoniae* (6,8%) y *Proteus mirabilis* (4,5%) (Fig. 1). La frecuencia

**Tabla 2.** Sensibilidad antibiótica (%) de los uropatógenos más frecuentemente aislados (año 2016)

Microorganismo	N	Antibióticos										Resistencia	
		AMX	AMC	CXM	CFX	SXT	NOR	FOS	FUR	GN	CAZ	Mecanismo	%
<i>Escherichia coli</i>	10.652	41,9	83,8	88,2	90,6	68,3	63,4	96,5	97,4	-	-	BLEE	10
<i>Proteus mirabilis</i>	827	55,2	95,1	96,9	98,7	49,7	87,9	67,1	0	-	-	BLEE	1,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.244	0	88,9	91,1	94,4	75,0	89,6	50,1	46,3	-	-	BLEE	6,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	308	0	94,3	93,3	100	92,3	96,4	67,4	74,8	-	-	BLEE	1,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	359	0	0	0	67,3	86,0	94,9	69,3	52,2	-	-	-	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	208	98,4	93,7	-	-	99,0	99,5	0	99,5	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	137	-	73,4	-	-	96,8	62,9	92,6	99,2	-	-	SARM	25,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.159	99,8	-	-	-	-	67,5	92,6	97,2	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	507	100	-	-	-	-	-	86,6	100	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	298	-	-	-	-	-	73,5	-	-	82,1	95,2	MDRO	4,4
GLOBAL*		42,1	61,6	67,5	71,0	56,3	65,4	81,7	81,2	-	-		

AMX: amoxicilina; AMC: Amoxicilina-ácido clavulánico; CXM: cefuroxima; CFX: cefixima; SXT: trimetoprim-sulfametoxazol; NOR: norfloxacin; FOS: fosfomicina; FUR: nitrofurantoína; GN: gentamicina; CAZ: ceftazidima; BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; MDRO: microorganismo multiresistente; "-": no indicado; \*: correspondiente a los microorganismos listados, presentes en el 90,3% de los aislamientos totales.

de aislamiento de *P. mirabilis* fue superior a la de *K. pneumoniae* en el grupo de varones y mujeres de edad inferior a 15 años y en el de varones con edad superior a 65 años (Tabla 1). El porcentaje de aislamiento de *Enterococcus faecalis* osciló entre 8,8% y 17,4% según el grupo analizado. Un 1,6% de los aislamientos correspondió a *Staphylococcus saprophyticus*, siendo este superior en el grupo de mujeres con edad entre 15 y 65 años (4,3%). "Otros microorganismos" ocuparon el segundo lugar por frecuencia de aislamiento, tanto en el grupo de varones con edad entre 15 y 65 como en el de hombres y mujeres mayores de 65 (Tabla 1). Comparando con los otros grupos, este aumento en frecuencia fue debido a un mayor aislamiento de microorganismos Gram positivos.

La tabla 2 muestra el porcentaje de sensibilidad de los principales microorganismos aislados así como los mecanismos de resistencia más importantes detectados en el año 2016. *E. coli* mostró un amplio ran-

go de sensibilidad, desde el 41,9% frente a amoxicilina hasta >95% frente a fosfomicina y nitrofurantoína. La sensibilidad a los quimioterápicos urinarios en *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. cloacae* fue inferior al 75%. El porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE fue del 10% en el caso de *E. coli* y del 6,6% en el de *K. pneumoniae*. Un 25,8% de los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina.

En la tabla 3 se muestra el porcentaje global de sensibilidad del año 2016 para cada uno de los antibióticos, ponderado según la frecuencia de aislamiento de cada microorganismo, edad y sexo. Se observa una mayor tasa de sensibilidad a los antibióticos en las mujeres, respecto a la de los hombres, y esta, en ambos grupos, disminuye al aumentar la edad. Respecto a la tasa de sensibilidad en los quimioterápicos urinarios, fosfomicina es superior a 78,5% en mujeres y a 67,8% en varones, mientras que nitrofurantoína es superior a 77,4% en mujeres y superior a 66,6% en varones.

**Tabla 3.** Sensibilidad antibiótica (%) ponderada por la frecuencia de aislamientos en función del sexo y la edad (año 2016)

Antibióticos	Varones			Mujeres		
	<15 años	15-65 años	> 65 años	<15 años	15-65 años	> 65 años
Amoxicilina	44,4	36,1	35,0	48,0	51,0	38,1
Amoxicilina-clavulánico	57,3	53,3	43,8	72,7	66,5	65,4
Cefuroxima	63,6	57,0	43,5	77,9	67,3	66,2
Cefixima	65,4	59,1	46,8	79,7	68,9	70,5
Trimetoprim-sulfametoxazol	51,4	46,9	36,9	63,5	57,5	52,4
Norfloxacino	85,0	61,4	47,3	87,5	74,3	63,1
Fosfomicina	83,4	78,4	67,8	89,4	81,1	78,5
Nitrofurantoína	73,1	75,1	66,6	86,7	82,2	77,4

## DISCUSIÓN

Este estudio permite conocer la etiología actual de ITU así como los perfiles de sensibilidad de los microorganismos en Navarra, datos esenciales para establecer pautas de tratamiento empírico adaptadas a nuestro medio. Además, permite evaluar la evolución de la sensibilidad en nuestra área al comparar estos resultados con los obtenidos previamente en nuestro servicio<sup>1</sup>.

En nuestro medio, al igual que en otros estudios nacionales e internacionales, *E. coli* continúa siendo el microorganismo con mayor frecuencia de aislamiento (60,8%)<sup>1,4,8</sup>.

Después de *E. coli*, el resto de enterobacterias (18,2%) constituyen el segundo grupo de bacterias causantes de ITU, por frecuencia de aislamiento. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente en nuestro medio<sup>1</sup>. Distintos estudios muestran que la frecuencia de aislamiento de cada una de las enterobacterias depende del periodo de estudio, población evaluada, distribución geográfica, edad de los pacientes, factores de riesgo como embarazo, infecciones de repetición, patologías urinarias y/o tratamientos antibióticos previos<sup>4,8,9</sup>.

La frecuencia de aislamiento de *E. faecalis* (11,1%) se ha duplicado en los últimos años<sup>1</sup> y se observa que fue más

frecuente en varones que en mujeres de cualquier grupo de edad. Su aislamiento cada vez es más frecuente y parece estar asociado a pacientes con factores de riesgo: portadores de sondas, inmunosuprimidos, relacionados con centros de larga estancia o asistencia sanitaria, presión antibiótica, etc.<sup>4,10</sup>.

La frecuencia de aislamiento de *S. saprophyticus* varía entre las diferentes series, según la población de estudio y factores de riesgo asociado. Se asocia a ITU en mujeres, sexualmente activas, con edades comprendidas entre la pubertad y la menopausia. El 4,3% obtenido en nuestro estudio, en mujeres con edad comprendida entre 15-65 años, concuerda con los resultados publicados<sup>3</sup>.

Los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos han ido variando a lo largo del tiempo, entre regiones de un mismo país, y entre distintos países, por lo que las recomendaciones de tratamiento no pueden ser universales, sino deben basarse en los estudios de sensibilidad locales a los principales patógenos. Además, deben considerarse otros parámetros como eficacia y seguridad, coste, duración de las pautas, comodidad de administración y capacidad de selección de microorganismos resistentes<sup>9</sup>. Las Guías IDSA publicadas en 2011 recomiendan no emplear un antibiótico como tratamiento empírico en cistitis no

complicadas cuando presenta una resistencia superior al 20%<sup>9</sup>.

Comparando nuestros resultados de sensibilidad respecto a lo publicado previamente en nuestro medio<sup>1</sup>, hemos observado una disminución en la sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina-ácido clavulánico (89,2% a 83,8%), cefuroxima (95,9% a 88,2%) y norfloxacin (83,6% a 63,4%).

El incremento de la resistencia a betalactámicos a lo largo de los últimos años ha sido documentada en distintos estudios<sup>4,8,11,12</sup>. En nuestro medio, la sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina-ácido clavulánico fue del 83,8%, similar a la reportada por otros autores<sup>4,13</sup>. Probablemente, este descenso gradual de la sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico y otros betalactámicos es debido a un elevado consumo de estos fármacos<sup>14</sup>. Los resultados de nuestro estudio muestran que la sensibilidad conjunta de los microorganismos causantes de ITU a amoxicilina-ácido clavulánico fue del 61,6%, un porcentaje que impide su utilización como fármaco empírico.

Las quinolonas son antibióticos ampliamente utilizados tanto en infecciones respiratorias como en ITU. Su empleo ha supuesto una importante disminución de sensibilidad en *E. coli* y en el resto de uropatógenos aislados. Los datos del estudio ARESC<sup>15</sup> confirman que España es uno de los países europeos con mayor porcentaje de resistencias de *E. coli* a quinolonas. En nuestro medio, la sensibilidad de *E. coli* a quinolonas ha disminuido de 83,6% a 63,4%<sup>1</sup>. El estudio actual de Treviño y col<sup>13</sup>, realizado en Galicia muestra una sensibilidad del 66,1%, similar a la nuestra. Se han descrito factores de riesgo que conllevan la aparición de cepas resistentes a quinolonas: edad, sexo, ITU de repetición, toma previa de antibiótico, etc<sup>8,16,17</sup>. Las tasas de sensibilidad observadas están por debajo de las recomendadas para su utilización de forma empírica.

La sensibilidad de *E. coli* a trimetoprim-sulfametoxazol permanece estable en nuestro medio desde 2003-2004<sup>1</sup>. Su tasa de sensibilidad, alrededor del 70% y similar a la publicada por otros autores<sup>3,11,13</sup>, tam-

poco permite utilizarlo como tratamiento empírico.

Como previamente hemos comentado, y de igual forma a lo que sucede en el resto de estudios españoles, nuestras tasas de resistencia a alguno de los betalactámicos, quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol son superiores a las de otros países europeos (Austria, Hungría, Italia, Polonia, Rusia, Portugal, Grecia)<sup>15,18-20</sup>.

A diferencia de los grupos de antibióticos previamente mostrados, la sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina y nitrofurantoina continúa siendo mayor del 95%. Estos fármacos son muy útiles como tratamiento empírico de la ITU no complicada<sup>1,3,8,12</sup>. En nuestra área, desde 2003-2004 la sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina ha disminuido solo ligeramente de 97,3% a 96,5%. Andreu y col<sup>11</sup>, en un estudio multicéntrico español, muestran un rango de sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina variable de 95,6%-99,4% según las diferentes comunidades incluidas. Esta tasa mantenida puede ser debida al buen uso que se ha realizado de este antibiótico. Su posología facilita una buena administración y su mecanismo de acción y resistencia no conlleva el desarrollo de resistencias cruzadas<sup>2,3,11</sup>. Se ha descrito buena sensibilidad a fosfomicina en cepas *E. coli* BLEE, siendo un fármaco útil en microorganismos con este mecanismo de resistencia<sup>11</sup>.

Las ITU son menos frecuentes en los varones que en las mujeres de cualquier edad. Clásicamente, la ITU en varones se ha considerado como una infección complicada. Estudios recientes evidencian que pacientes varones con síntomas de cistitis sin condiciones predisponentes a ITU complicada como alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario, pueden ser consideradas y tratadas como ITU no complicada<sup>21</sup>.

Nuestros resultados de sensibilidad ponderada en función de la edad y sexo revelan que en caso de ITU no complicada tanto en varones como en mujeres de edad inferior a 15 años, así como en mujeres de 15 a 65 años, la fosfomicina sería un fármaco muy útil como tratamiento empírico. Sin embargo, los porcentajes de sensibilidad a

fosfomicina estuvieron por debajo del límite de recomendación empírica (80%) tanto en varones entre 15 y 65 años (78,4%) como en varones y mujeres de más de 65 años (67,8% y 78,5%, respectivamente).

Respecto a nitrofurantoína, la sensibilidad de *E. coli* se ha conservado en nuestra área a lo largo del tiempo (97.0-97,4%)<sup>1</sup>. Esta debe utilizarse exclusivamente en el tratamiento de la cistitis aguda durante un máximo de siete días. Recientemente, la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha notificado reacciones adversas graves (pulmonares y hepáticas) desaconsejando su uso en tratamientos profilácticos prolongados o intermitentes de meses de duración<sup>22</sup>. En el presente estudio, la sensibilidad a nitrofurantoína osciló alrededor del 70% en varones y fue del 77,4% en mujeres mayores de 65 años, sin alcanzar valores de sensibilidad óptimos para ser empleado como tratamiento empírico. Sin embargo, en el caso de las mujeres menores de 65 años, los aislamientos muestran una sensibilidad superior al 80% por lo que en ese grupo sí puede emplearse eficazmente como tratamiento empírico.

En los pacientes con edad superior a los 65 años se observa una menor sensibilidad a todos los antibióticos analizados lo que hace necesario pautar un tratamiento dirigido, individualizado por paciente, basado en el resultado del cultivo y antibiograma. Esto puede ser debido al menor porcentaje de aislamiento de *E. coli* en esta población, así como a la etiología heterogénea observada y una mayor presión antibiótica recibida a lo largo de la vida de los pacientes. La presión antibiótica se ha descrito como un factor para el aislamiento posterior de microorganismos más resistentes<sup>4,8,12,16</sup>.

El porcentaje de cepas de *E. coli* BLEE aislados en nuestro medio ha aumentado significativamente en los últimos años de 1,8 a 10%, siendo la tasa actual similar a lo publicado por otros autores<sup>4,23</sup>. La frecuencia de aislamiento de cepas de *K. pneumoniae* BLEE fue de 6,6%, superior a lo encontrado previamente en nuestro medio (0,5%)<sup>1</sup>, e igual a lo descrito por otros autores (6,6%)<sup>4</sup>. Es importante reseñar que

la producción de BLEE suelen llevar asociado otros mecanismos de resistencia que implican resistencia a otras familias de antibióticos.

Una limitación del estudio puede ser su diseño descriptivo y retrospectivo. Actualmente no podemos saber si se trata de ITU complicadas o no. En ocasiones, las muestras de orina que se remiten del ámbito comunitario pueden corresponder a casos que presentan fallos en el tratamiento empírico inicial o pacientes complicados con infecciones graves, de forma que los resultados obtenidos, en cuanto a la etiología de la infección o a las tasas de resistencias, pueden no ser totalmente representativos de ITU comunitaria no complicadas y mostrar tasas de resistencias más elevadas. Sería adecuado realizar estudios con diseños prospectivos.

Una de las fortalezas del estudio es que incluye los datos de ITU comunitario de toda Navarra, imprescindibles para establecer un tratamiento empírico actualizado, base de cualquier PROA. Son datos esenciales para tratar de forma adecuada las infecciones, evitar el fracaso de tratamientos así como el desarrollo de resistencias. Deben realizarse periódicamente estudios epidemiológicos locales para actualizar estos datos y poder realizar estudios de evolución de resistencias.

En conclusión, *E. coli* continúa siendo el microorganismo más frecuentemente aislado en ITU de origen comunitario con una tasa de sensibilidad a fosfomicina y nitrofurantoína superior al 95%. Se observa un aumento de resistencia en *E. coli* a betalactámicos (amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico), quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol. Este incremento se observa también en las principales enterobacterias causantes de ITU. Por ello, el tratamiento empírico de ITU en nuestro medio debería evitar amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas y recomendar fosfomicina en el tratamiento de cistitis no complicada en varones menores de 15 años y en mujeres con edad inferior a 65 años o nitrofurantoína en mujeres menores de 65 años.

## BIBLIOGRAFÍA

- MARTÍN SALAS C, GIL-SETAS A, MAZÓN A. Etiología y sensibilidad antibiótica de las infecciones extrahospitalarias más frecuentes. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29: 27-36.
- PIYOUT JD, CHAN WW, CHURCH DL. Tackling antimicrobial resistance in lower urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 621-632.
- PALOU J, PIGRAU C, MOLINA I, LEDESMA JM, ANGULO J, GRUPO COLABORADOR ESPAÑOL DEL ESTUDIO ARESC. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy. *Med Clin (Barc)* 2011; 136: 1-7.
- SORLOZANO A, JIMENEZ-PACHECO A, DE DIOS LUNA DEL CASTILLO J, 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: 1033-1038.
- HORCAJADA JP, SORLI L, MONTERO M. Tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. Tratamiento de la pielonefritis aguda. En: Pigrau C, ed. *Infección del tracto urinario*. Madrid: Salvat, 2013; 57-72.
- ANDREU DOMINGO A, CACHO J, COIRA NIETO A, LEPE JIMÉNEZ JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 2010. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia14a.pdf> Consultado el 10 de noviembre de 2017
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth informational supplement (M100 S24). Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- 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.
- 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: e103-120.
- HOOTON TM, ROBERTS PL, COX ME, STAPLETON AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1883-1891.
- ANDREU A, PLANELLIS I. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 481-486.
- FASUGBA O, MITCHELL BG, MNATZAGANIAN G, DAS A, COLLIGNON P, GARDNER A. Five-year antimicrobial resistance patterns of urinary *Escherichia coli* at an Australian tertiary hospital: time series analyses of prevalence data. *PLoS One*. 2016; 11: e0164306.
- TREVIÑO M, LOSADA I, FERNÁNDEZ-PÉREZ B, COIRA A, PEÑA-RODRÍGUEZ MF, HERVADA X. Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* producing urinary tract infections in Galicia (Spain). *Rev Esp Quimioter* 2016; 29: 86-90.
- VAN DE SANDE-BRUIJNSMA N, GRUNDMANN H, VERLOO D, TIEMERSMA E, MONEN J, GOOSSENS H et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722-1730.
- SCHITO GC, NABER KG, BOTTO H, PALOU J, MAZZEI T, GUALCO L et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 407-413.
- BRYCE A, HAY AD, LANE IF, THORNTON HV, WOOTTON M, COSTELLOE C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: 1939.
- JUNQUERA S, LOZA E, BAQUERO F. Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from nosocomial versus community-acquired urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:197-201.
- LINHARES I, RAPOSO T, RODRIGUES A, ALMEIDA A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis* 2013; 13: 19.

19. MARAKI S, MANTADAKIS E, MICHAELIDIS L, SAMONIS G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005-2010. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46: 202-209.
20. NABER KG, SCHITO G, BOTTO H, PALOU J, MAZZEI T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175.
21. DREKONJA DM, JOHNSON JR. Urinary tract infections. *Prim Care* 2008; 35: 345-367.
22. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Nitrofurantoina (Furantoina®): Nuevas restricciones de uso. <http://www.aemps.gob.es> Consultado el 10 de septiembre de 2017.
23. KRESKEN M, KÖRBER-IRRGANG B. In vitro activity of nitroxoline against *Escherichia coli* urine isolates from outpatients departments in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7019-7020.