



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Junio 2.019

Estudio de las infecciones urinarias por el Laboratorio de Microbiología en atención especializada

Autor

Javier Artero López

javierartero@correo.ugr.es

Modalidad: Trabajo de investigación con datos originales

Número de palabras en el texto: 5.942

Director Académico

Dr. José Gutiérrez Fernández





UNIVERSIDAD DE GRANADA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

COMPROMISO DE ORIGINALIDAD

(El presente documento debe adjuntarse cuando el TFG sea presentado para su evaluación)

D. Javier Artero López, con DNI (NIE o pasaporte) 23332073-E, declara que el presente Trabajo Fin de Grado (TFG) de título “Estudio de las infecciones urinarias por el Laboratorio de Microbiología en atención especializada” es original, no habiéndose utilizado fuentes sin ser citadas debidamente ni haberse presentado previamente para su evaluación como TFG o por cualquier otro motivo. De no cumplir con este compromiso, soy consciente que, de acuerdo con la **Normativa de Evaluación de Calificación de los estudiantes de la Universidad de Granada** aprobada por Acuerdo del Consejo de Gobierno de 20 de mayo de 2013 (BOUGR núm. 71, de 27 de mayo de 2013) y modificada por los Acuerdos del Consejo de Gobierno de 3 de febrero de 2014 (BOUGR núm. 78, de 10 de febrero de 2014); de 23 de junio de 2014 (BOUGR núm.83, de 25 de junio de 2014) y de 26 de octubre de 2016 (BOUGR núm. 112, de 9 de noviembre de 2016), esto “*conllevará automáticamente la calificación numérica de cero [...] independientemente del resto de las calificaciones que el estudiante hubiera obtenido. Esta consecuencia debe entenderse sin perjuicio de las responsabilidades disciplinarias en las que pudieran incurrir los estudiantes que plagien*” (Art. 15. Punto 2).

Y para que conste así lo firmo el día 24 de mayo de 2019.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO Y LA DEFENSA PÚBLICA

D. José Gutiérrez Fernández, profesor del Departamento de Microbiología de la Universidad de Granada, como tutor del trabajo fin de grado de D. Javier Artero López, con DNI (NIE o pasaporte) 23332073-E, de título “Estudio de las infecciones urinarias por el Laboratorio de Microbiología en atención especializada”.

Informa de que ha sido realizado y redactado por el mencionado alumno, bajo nuestra tutela y dirección, y con esta fecha autorizo a su depósito y defensa pública.

En Granada, a 24 de mayo de 2.019.

Fdo. _____

*La presente autorización podrá ser firmada por el tutor/a y/o cotutor/a de forma indiferente.

ABSTRACT

Introduction: urinary tract infections (UTI) are the most common cause of doctor's consultation. That is why we should establish a properly empiric treatment to finish the most of the infections off, while we have in mind the prevalence of the most usual microorganisms in each geographic area and their antimicrobial susceptibility.

Objectives: knowing the microorganisms most frequently involved in urinary tract infections in Hospital Universitario Virgen de las Nieves of Granada (Spain), to analyze their antibiotic susceptibility and to establish the best empiric treatment in each study different group.

Material and methods: a descriptive-retrospective study was conducted from Microbiology Laboratory of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves 2018 year results. We investigated the etiology and antibiotic susceptibility of the uropathogens most frequently present in 12.204 urine samples, just as the global empiric activity of the main antibiotics used in these infections management. We distinguished between community's infections and hospital's ones.

Results: *E. coli* was the most frequently isolated microorganism in all groups. It showed high rates of susceptibility to fosfomicin (96,9-99,4%) and nitrofurantoin (96,9-99,4%), with no significant differences in every different study group ($p>0,05$). However, the global empiric activity of fosfomicin with no microorganism distinction was 77,96-80,60% in adults and 92,73-94,50% in children.

Conclusions: *E. coli* is the most frequently isolated microorganism in urinary tract infections in North Hospital Area of Granada. Fosfomicin is the best community empiric treatment choice for an UTI, and piperacillin-tazobactam and imipenem for a hospital infection in this area.

Key words: Urinary tract infection, prevalence, susceptibility, empiric treatment.

RESUMEN

Introducción: las infecciones del tracto urinario (ITU) son la causa más frecuente de consulta con el médico. Es por ello que debemos establecer un tratamiento empírico adecuado que consiga acabar con la mayor parte de las infecciones, teniendo en cuenta la prevalencia de los microorganismos más frecuentes en cada área geográfica y la sensibilidad de los mismos a los distintos antibióticos.

Objetivo: determinar los microorganismos más frecuentes en las infecciones urinarias de los pacientes asistidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, analizar su sensibilidad antibiótica y establecer el mejor tratamiento empírico en los distintos grupos de estudio.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo a partir de los resultados obtenidos en el año 2.018 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Se investigó la etiología y la sensibilidad a los antibióticos de los uropatógenos más frecuentes presentes en 12.204 muestras de orina, así como la actividad empírica global de los principales antibióticos empleados en el manejo de dichas infecciones. Se diferenció entre infecciones que se originan en la comunidad (Comunitarias) y aquellas otras relacionadas con cuidados sanitarios (Hospitalarias).

Resultados: *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en todos los grupos. Presentó altas tasas de sensibilidad a fosfomicina (96,9-99,4%) y nitrofurantoína (96,9-99,4%), sin diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de estudio ($p>0,05$). Sin embargo, la actividad empírica global de la fosfomicina sin distinción por microorganismo fue del 77,96-80,60% en adultos y del 92,73-94,50% en niños.

Conclusiones: *E. coli* es el microorganismo más frecuente en infecciones urinarias en el Área Hospitalaria Norte de Granada. Fosfomicina es la mejor opción de tratamiento empírico ambulatorio para una ITU, y piperacilina-tazobactam e imipenem en el caso de infecciones hospitalarias en dicha área.

Palabras clave: Infección urinaria, prevalencia, sensibilidad, tratamiento empírico.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	7
1. CLASIFICACIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA	8
EPIDEMIOLOGÍA	9
a) Etiología	9
b) Factores de riesgo	9
2. PATOGENIA	11
3. CLÍNICA	12
4. DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA	12
5. TRATAMIENTO	13
II. OBJETIVOS	14
III. MATERIALES Y MÉTODOS	16
1. MUESTRA CLÍNICA	17
2. PROCEDIMIENTO	17
3. ANÁLISIS DE RESULTADOS	19
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	40
VII. AGRADECIMIENTOS	42
VIII. BIBLIOGRAFÍA	44

INTRODUCCIÓN

1. CLASIFICACIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la causa más frecuente de consulta con el médico. En los Servicios de Atención Primaria de España un tercio de los 240 millones de consultas anuales lo son por causas infecciosas y, de estas, un 10% son ITU, lo que supone unos 8 millones de ITU al año (Prigau, 2.013).

A pesar de que en la mayoría de los casos los cuadros clínicos son de escasa importancia (salvo en los casos de sepsis urinarias y pielonefritis complicadas), es evidente la trascendencia de esta patología desde el punto de vista social, económico (días de inactividad o actividad restringida) y de consumo de recursos sanitarios.

Las ITU se han clasificado de forma diferente a lo largo del tiempo y según quién la efectuara. La European Association of Urology (EAU) en 2.011 (Bonkat et al., 2.018) estableció una clasificación que unía la localización y el estado de complicación y gravedad. En esta clasificación quedaban excluidas las uretritis y prostatitis. De esta forma las ITU se clasifican de la siguiente forma: cistitis y pielonefritis, a su vez complicadas o no complicadas; ITU recurrentes (tres ITU al año o dos ITU en 6 meses); ITU asociadas a sonda urinaria; y sepsis urinarias. 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.

2. EPIDEMIOLOGÍA

a) Etiología

El agente causal implicado con mayor frecuencia en la ITU es *Escherichia coli*, responsable entre el 75 y 95% de las cistitis no complicadas (Prigau, 2.013). *E. coli* aparece también como el más frecuente en pielonefritis y en ITU complicadas, aunque la frecuencia varía de unos trabajos a otros (de Cueto et al., 2.017; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016; Prigau, 2.013). Otros microorganismos como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, Enterococos, *Streptococcus agalactiae* o *Staphylococcus saprophyticus* están implicados en mayor o menor medida, dependiendo del área geográfica y del tipo de ITU (Daza et al., 2.001; Sorlózano et al., 2.017). En la mayoría de casos las ITU son monobacterianas, sin embargo en pacientes sondados o en ITU complicadas pueden encontrarse implicados más de un microorganismo (Prigau, 2.013).

En pacientes portadores de sonda urinaria, con alteraciones morfológicas 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 (Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016).

Aunque los agentes etiológicos varían muy poco de las ITU Comunitarias a las asociadas a asistencia sanitaria, lo cierto es que en estas últimas los microorganismos presentan mayor resistencia a los antibióticos y se dan con mayor frecuencia Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de diferentes espectros degradativos (Lee, 2.018; Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016).

b) Factores de riesgo

La frecuencia de las ITU es mayor en las mujeres, por razones anatómicas (uretra más corta) y fisiológicas (embarazo y menopausia), de tal modo que entre el 50% y el 60% de las mujeres adultas van a tener al menos una ITU a lo largo de su vida (Prigau, 2.013). También existe una clara relación con la actividad sexual. Así, las mujeres jóvenes sexualmente activas se estima que van a tener 0,7 episodios de ITU al

año. Hay estudios que relacionan los episodios de ITU con la frecuencia de las relaciones sexuales, con el número de parejas sexuales diferentes y con el uso de espermicidas (Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016). Por otro lado se calcula que cerca del 10% de las mujeres postmenopáusicas van a tener al menos un episodio de ITU al año (Prigau, 2.013). En estos casos la disminución de estrógenos hace que aumente el pH vaginal y disminuya la población de *Lactobacillus* vaginales que son sustituidos por *E. coli* (Lee, 2.018; Prigau, 2.013). Mención aparte requiere la bacteriuria asintomática (BA), que se produce con frecuencia durante el embarazo y que por las posibles complicaciones tardías debe diagnosticarse y tratarse.

En el caso de los hombres, la frecuencia de ITU se incrementa con la edad, en parte debido a problemas prostáticos que conllevan vaciados vesicales incompletos y orina residual (Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016).

Junto al sexo y la edad, mencionados anteriormente, la historia personal y familiar de ITU supone un riesgo aumentado de padecer una nueva ITU, sobre todo en mujeres jóvenes (Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016).

Finalmente, la existencia de anomalías anatómicas u obstrucciones en el tracto urinario, suponen un aumento del riesgo de padecer una ITU (Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016). Sin duda, la causa más frecuente es la existencia de sonda urinaria o catéteres, pero también deben tenerse en cuenta la presencia de cálculos urinarios y problemas de médula espinal que den lugar a vejiga neurógena. En estos casos se pueden producir ITU por microorganismos inusualmente frecuentes y de difícil diagnóstico como los descritos por Gómez-Camarasa et al. en 2.015. Del mismo modo, toda instrumentación de la vía urinaria incrementa el riesgo de padecer ITU. En el caso de los portadores de sonda urinaria permanente, la incidencia de ITU se incrementa con el tiempo, de tal forma que al cabo de 30 días la posibilidad de ITU es de casi el 100% (Prigau, 2.013). Aunque la mayoría de personas portadoras de sonda urinaria se encuentran en hospitales o en instituciones de acogida (geriátricos, residencias, etc.), un porcentaje no desdeñable puede ser portadores ambulatorios y su ITU ser considerada erróneamente como Comunitaria.

3. PATOGENIA

La orina se ha considerado tradicionalmente estéril, aunque este término se ha puesto en duda recientemente (Lee, 2018) dada la existencia de un “microbioma” mediante estudios de RNA ribosomal 16S (los microorganismos que integrarían ese microbioma aún no se han identificado). Por este motivo la ITU es considerada por algunos autores como una disbiosis y no una infección propiamente dicha.

Sea de una u otra forma, la instauración de una ITU supone una lucha entre los mecanismos defensivos del organismo, entre los que podemos mencionar el propio flujo de la orina con una misión de arrastre y otros factores antibacterianos de la orina (pH, osmolaridad, urea y ácidos orgánicos) (Prigau, 2013); y los factores de virulencia del microorganismo que básicamente se sintetizan en la capacidad de adherencia a las células del epitelio.

Los microorganismos con más frecuencia implicados en las ITU son los existentes en la uretra distal, en la zona perineal y los integrantes de la microbiota intestinal. La vía ascendente hasta vejiga e incluso a pelvis renal es la más habitual, aunque en un pequeño porcentaje puede producirse por vía hematógena (Prigau, 2013). Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de fimbrias y adhesinas que facilitan la unión a las células epiteliales son considerados los principales factores de virulencia. Una vez producida la unión a la célula se introduce en la misma y comienza la creación de un “biofilm” compuesto por polisacáridos y bacterias. Estos biofilms podrían ser los responsables de las ITU recurrentes.

En el caso de sondas urinarias, la introducción de la misma arrastraría microorganismos de la uretra distal y de la zona perineal. Junto a ello, la propia sonda dañaría el epitelio favoreciendo la adhesión bacteriana. El ascenso de los microorganismos se produciría extraluminalmente (sobre todo en mujeres) o por dentro de la luz de la sonda (hombres) (Prigau, 2013). En ambos casos se produciría un biofilm en la sonda.

4. CLÍNICA

El cuadro clínico típico de las ITU, como bien sabemos, consiste en disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y/o dolor suprapúbico, coincidiendo con una cistitis. En el caso de asociar fiebre y manifestaciones generales, además de dolor a la puñopercusión renal, pensaremos en una pielonefritis (López, 2.018). Si el estado general del paciente empeora tendremos que vigilar la posibilidad de una sepsis urinaria.

5. DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

El método diagnóstico de referencia es el cultivo cuantitativo de orina, de tal forma que el número de microorganismos se expresa como unidades formadoras de colonias (UFC) por ml. de orina. Tradicionalmente se ha considerado que un cultivo >100.000 UFC/ml. era indicativo de infección urinaria y recuentos inferiores tienen una significación incierta cuando se aíslan dos microorganismos (Prigau, 2.013), para una muestra obtenida a través de micción espontánea o de una sonda vesical. Sin embargo, estos criterios han variado en los últimos años y recuentos de 100 o 1.000 UFC/ml, en determinados pacientes sintomáticos y dependiendo del método de obtención de la muestra (punción suprapúbica, etc.) son considerados por algunos autores como indicativos de infección (Bonkat et al., 2.018; Prigau, 2.013; Sorlózano et al., 2.017; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016).

6. TRATAMIENTO

Clásicamente se han empleado antibióticos como cotrimoxazol, nitrofurantoina y fosfomicina que dejaron paso a otros como quinolonas y beta-lactámicos (Lee, 2.018; Prigau, 2.013; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016). En los últimos años, el incremento de resistencias a quinolonas y beta-lactámicos, así como el aumento de aislamientos de Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de diferente naturaleza, han propiciado la reutilización de los primeros fármacos casi olvidados, como la fosfomicina (Lee, 2.018). No obstante, la sensibilidad de los microorganismos implicados varía sustancialmente de unas áreas geográficas a otras (países del norte y sur de Europa) e incluso dentro de España (Daza et al., 2.001; de Cueto et al., 2.017; Lee, 2.018; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016).

Por tanto, para instaurar un tratamiento empírico (previo al conocimiento del microorganismo implicado y su sensibilidad), es necesario conocer a nivel local (hospital o área de salud) la etiología más frecuente, en función de si estamos ante ITU Comunitarias o Asociadas a Cuidados Sanitarios, y la sensibilidad global de los aislamientos realizados. Esta necesidad ha propiciado la creación de webs, con información que se actualiza mensualmente (Gómez-Palomo et al., 2.016) accesibles para los facultativos de un área, donde se pueden consultar los gérmenes más frecuentes y sus sensibilidades y de esta forma poder instaurar tratamientos empíricos con información local actualizada.

Dado el incremento importante de las resistencias bacterianas y la aparición de microorganismos multirresistentes que amenazan con convertirse en verdaderos problemas de salud pública (Bonkat et al., 2.018; Lee, 2.018; Tandogdu y Wagenlehner, 2.016), muchos autores propugnan disminuir los tratamientos antibióticos, promoviendo el uso de métodos alternativos para prevenir las infecciones urinarias, tales como cremas u óvulos vaginales de estrógenos para reponer las poblaciones de *Lactobacillus*, dietas a base de arándanos rojos que disminuyen la adhesividad de los microorganismos a las células epiteliales e incluso la utilización de vacunas a base de uropatógenos inactivados para promover una inmunidad más eficiente (Lee, 2.018).

OBJETIVOS

Es un hecho bien sabido que cada vez se practica una medicina más defensiva y se abusa de las pruebas complementarias. También, existe una enorme falta de concienciación en el uso de antibióticos, empleando algunos de amplio espectro para infecciones banales, sin tener en cuenta los microorganismos más frecuentemente implicados y los espectros de actividad de cada antibiótico en dicha infección y en un área en concreto de la asistencia sanitaria. Esta presión antibiótica es la responsable del aumento en la resistencia a antibióticos, potencialmente la primera causa de muerte para el año 2.050, según la OMS (OMS, 2.016).

Partiendo de esta hipótesis y con la idea de conocer lo que está ocurriendo en nuestro entorno sanitario, para que sirva como una herramienta para el mejor tratamiento de los enfermos, el objetivo general fue determinar los microorganismos más frecuentes en las infecciones urinarias de los pacientes asistidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, a través de los siguientes objetivos específicos:

1. Conocer la etiología, por el laboratorio, de las ITU, diferenciando por grupos de edad y sexo y, a su vez, entre infecciones comunitarias y hospitalarias.
2. Analizar la sensibilidad a los distintos antibióticos de los microorganismos aislados en el laboratorio.
3. Establecer el mejor tratamiento empírico en los distintos grupos de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. MUESTRA CLÍNICA

Entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018 se procesaron 12.204 muestras de orina en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) (Granada, España). Este hospital forma parte del Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves, constituido por tres hospitales (Hospital General de Especialidades, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Neuro-Traumatología y Rehabilitación), los cuales prestan asistencia a todo el Área Hospitalaria Norte de la provincia de Granada. Esta incluye los Distritos Sanitarios de Atención Primaria Granada Norte, Santa Fe, Guadix y Zona Básica de Salud de Alcalá la Real (Jaén), con una población aproximada de 440.000 habitantes.

En nuestro estudio seleccionamos la población asistida por nuestro centro, constituida por pacientes procedentes exclusivamente de atención especializada, diferenciando entre aquellos que estaban hospitalizados y aquellos que entraron al sistema por consultas externas o urgencias, es decir, entre Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) e Infecciones Adquiridas en la Comunidad. Asimismo, comparamos la frecuencia en función de la edad (adultos y niños hasta 14 años) y el sexo.

2. PROCEDIMIENTO

Las muestras fueron procesadas inicialmente sin distinción según la patología del enfermo, siguiendo el protocolo de trabajo establecido por el laboratorio (Gutiérrez-Fernández et al., 2016). Las muestras de orina que se analizaron en el laboratorio fueron obtenidas mediante diferentes técnicas: sondaje provisional, micción media, sondaje 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 sembradas. 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. Tras esto se procedió al conteo de microorganismos, estableciendo los siguientes puntos de corte: negativo (<10.000 UFC/mL. en orinas de micción media, sondas permanentes, catéter de

nefrostomía y bolsa colectora de niños, o <1.000 UFC/mL. en sondajes provisionales); presuntivo (entre 10.000 y 100.000 UFC/mL. de dos uropatógenos en orinas de micción media, sondas permanentes, catéter de nefrostomía y bolsa colectora de niños, 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 de uno solo, en orinas de micción media, sondas permanentes, catéter de nefrostomía y bolsa colectora de niños, o >10.000 UFC/mL. de uno o dos uropatógenos, o entre 1.000 y 10.000 de uno solo en orinas de sondajes provisionales); y microbiota mixta (>10.000 UFC/mL. de más de dos uropatógenos) (Gutiérrez-Fernández et al., 2016).

La detección preliminar de levaduras en orina se realizó usando un procedimiento previamente descrito (Sánchez et al., 2019). Todas las colonias crecidas en medio cromogénico con aspecto compatible con levadura fueron subcultivadas en medio cromogénico para levaduras (BioRad). Para la identificación final de especie se emplearon el subcultivo en este medio y el sistema MALDI-TOF (Biotyper, Bruker Daltonics, Billerica, EE.UU.).

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.

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 (Siemens, Barcelona, España). 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) (CLSI, 2018). 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) (EUCAST, 2019). Los antibióticos ensayados para las Enterobacterias fueron: Ampicilina, Amoxicilina-ácido clavulánico, Cefuroxima, Cefotaxima, Cefepime, Cefoxitina, Ceftazidima, Trimetoprim-sulfametoxazol, Fosfomicina, Nitrofurantoína, Gentamicina, Tobramicina, ácido nalidíxico, Piperaciclina-Tazobactam, Ciprofloxacino e Imipenem; para *Pseudomonas*: Piperaciclina-Tazobactam, Ampicilina-Sulbactam, Trimetoprim-sulfametoxazol, Cefepime, Ceftazidima, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina,

Aztreonam, Colistina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Minociclina, Tigeciclina, Fosfomicina, Imipenem y Meropenem; para *Acinetobacter baumannii*: Ampicilina-Sulbactam, Trimetoprim-sulfametoxazol, Cefepime, Ceftazidima, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Aztreonam, Colistina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Minociclina, Tigeciclina, Fosfomicina, Imipenem y Meropenem; para *Enterococcus*: Ampicilina, Trimetoprim-sulfametoxazol, Daptomicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Fosfomicina, Nitrofurantoína, 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, Nitrofurantoína, Teicoplanina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Linezolid y Vancomicina.

3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, partiendo de 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 infecciones urinarias en el año 2018. 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 para realizar la prueba de contraste de hipótesis chi cuadrado 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.

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; 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 *E. 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* (Sánchez-García et al., 2019).

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 realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos anónima. 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.

RESULTADOS

Tras analizar los resultados obtenidos desde el SIL se desecharon 386 muestras por causas diversas, tales como no figurar la edad del paciente, muestra no filiada correctamente o simplemente no haber sido recibida la muestra. Así pues, partimos de 12.204 urocultivos: 1.698 pertenecientes a niños y 10.506 a adultos. De los 12.204 urocultivos realizados, 3.990 fueron positivos, lo que supone el 32,69% del total; 294 (2,41%) fueron presuntivos; 320 (2,62%) clasificados como microbiota mixta; y 7.600 (62,27%) fueron negativos.

En la *Tabla 1* se muestran los resultados y porcentajes según grupos.

Tabla 1. Resultados de los cultivos diferenciando por edad y sexo. Los porcentajes corresponden a cada columna, excepto la fila de total que diferencia entre adultos y niños.

	ADULTOS		NIÑOS		TOTAL (%)
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	
POSITIVOS (%)	1.318 (27,51)	2.191 (38,33)	177 (29,75)	304 (27,56)	3.990 (32,69)
PRESUNTIVOS (%)	82 (1,71)	145 (2,54)	33 (5,54)	34 (3,08)	294 (2,41)
NEGATIVOS (%)	3.268 (68,23)	3.204 (56,05)	378 (63,53)	750 (68,00)	7.600 (62,27)
MIXTOS (%)	122 (2,55)	176 (3,08)	7 (1,18)	15 (1,36)	320 (2,62)
TOTAL (%)	4.790 (45,59)	5.716 (54,41)	595 (35,04)	1.103 (64,96)	
N	10.506		1.698		12.204

Como podemos observar, el número de cultivos solicitados es mayor en las mujeres, especialmente entre las niñas, con una diferencia respecto a los niños de casi el 30%. Sin embargo, la diferencia en cuanto a positividad del urocultivo es pequeña entre los niños, siendo positivo en el 29,75% de los varones frente al 27,56% de las mujeres, sin significación estadística ($p=0,34$).

En los adultos, comparando el % de urocultivos positivos entre hombres y mujeres, se obtuvo un 27,51% de positivos en los varones, frente al 38,33% de las mujeres, diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

En lo que a frecuencia de microorganismos se refiere, en las tablas 2 (adultos) y 3 (niños) tenemos el número obtenido de cada uno de ellos en las muestras hospitalarias y comunitarias, diferenciando entre hombres y mujeres. Tal y como era de esperar, *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* productora de BLEE fueron igual de frecuentes que *P. mirabilis* en infecciones comunitarias.

Tabla 2. Especies bacterianas aisladas en las poblaciones estudiadas en adultos y su distribución por sexos. Un paciente puede presentar más de un microorganismo.

MICROORGANISMO	COMUNITARIO			HOSPITALARIO		
	VARONES	MUJERES	TOTAL C (%)	VARONES	MUJERES	TOTAL H (%)
<i>Escherichia coli</i>	242	598	840 (37,00)	131	403	534 (38,11)
<i>Enterococcus faecalis</i>	179	200	379 (16,70)	113	133	246 (17,62)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	106	162 (7,14)	30	80	110 (7,88)
<i>Escherichia coli</i> BLEE	36	55	91 (4,01)	32	40	72 (5,16)
<i>Candida albicans</i>	55	51	106 (4,67)	21	29	50 (3,58)
<i>Proteus mirabilis</i>	36	49	85 (3,74)	21	27	48 (3,44)
<i>Enterococcus faecium</i>	44	48	92 (4,05)	24	22	46 (3,30)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60	22	82 (3,61)	31	14	45 (3,22)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	25	28	9	32	41 (2,94)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	34	35		20	20
<i>Enterobacter cloacae</i>	24	16	40	11	6	17
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	28	24	52 (2,29)	10	7	17
<i>Candida glabrata</i>	14	39	53 (2,33)	5	9	14
<i>Candida tropicalis</i>	12	12	24	7	7	14
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	14	22	7	5	12
<i>Morganella morganii</i>	9	6	15	7	5	12
<i>Citrobacter koseri</i>	9	10	19	7	3	10
<i>Gardnerella vaginalis</i>		3	3		10	10
<i>Citrobacter freundii</i>	9	8	17	1	7	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	7	14	4	3	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	6	14	3	3	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	2	10	2	2	4
<i>Aerococcus urinae</i>	5		5	1	3	4
<i>Providencia stuartii</i>	3	6	9		4	4
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	2	3	1	4
<i>Streptococcus gallolyticus-pasteurians</i>	2	6	8	1	3	4
<i>Candida spp.</i>	2	1	3	1	2	3
<i>Pseudomonas putida</i>			0	3		3
<i>Streptococcus grupo bovis</i>		6	6	1	2	3
<i>Actinobaculum sp.</i>			0	1	1	2
<i>Candida parapsilosis</i>	3		3	2		2
<i>Enterococcus avium</i>		1	1	2		2
<i>Levaduras no C. albicans</i>		2	2	2		2
<i>Actinobaculum schaalii</i>			0		1	1
<i>Actinomyces turicensis</i>			0	1		1
<i>Aerococcus sp.</i>	1		1		1	1
<i>Candida krusei</i>	1	7	8		1	1
<i>Candida lusitanae</i>	1	1	2		1	1
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	4		4	1		1
<i>Corynebacterium jeikeium</i>			0	1		1
<i>Corynebacterium sp.</i>			0		1	1
<i>Corynebacterium urealyticum</i>			0		1	1
<i>Enterococcus casseliflavus</i>			0		1	1
<i>Enterococcus hirae</i>		1	1		1	1
<i>Escherichia hermannii</i>			0		1	1

BLEE: cepa productora de beta-lactamasa de espectro extendido.

Tabla 2 (continuación). Especies bacterianas aisladas en las poblaciones estudiadas en adultos y su distribución por sexos. Un paciente puede presentar más de un microorganismo.

MICROORGANISMO	COMUNITARIO			HOSPITALARIO		
	VARONES	MUJERES	TOTAL COM	VARONES	MUJERES	TOTAL HOSP
<i>Klebsiella pneumoniae- ozaenae</i>			0		1	1
<i>Proteus sp.</i>			0		1	1
<i>Salmonella sp.</i>		1	1		1	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1		1			0
<i>Bifidobacterium sp.</i>		1	1			0
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1		1			0
<i>Corynebacterium striatum</i>	1		1			0
<i>Enterococcus raffinosus</i>		1	1			0
<i>Facklamia sp</i>	1	1	2			0
<i>Klebsiella oxytoca BLEE</i>	1		1			0
<i>Klebsiella sp.</i>		1	1			0
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1	1	2			0
<i>Lactobacillus jensenii</i>		1	1			0
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		1	1			0
<i>Lactobacillus sp.</i>	1	3	4			0
<i>Proteus vulgaris</i>	1		1			0
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1	2			0
<i>Raoultella ornithinolytica</i>		1	1			0
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>		1	1			0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1	3			0
<i>Streptococcus gallolyticus-gallolyticus</i>		1	1			0

BLEE: cepa productora de beta-lactamasa de espectro extendido.

Tabla 3. Especies bacterianas aisladas en las poblaciones estudiadas en niños y su distribución por sexos. Un paciente puede presentar más de un microorganismo.

MICROORGANISMO	COMUNITARIO			HOSPITALARIO		
	VARONES	MUJERES	TOTAL COM	VARONES	MUJERES	TOTAL HOSP
<i>Escherichia coli</i>	54	109	163 (59,49)	37	103	140 (63,93)
<i>Enterococcus faecalis</i>	25	26	51(18,61)	20	17	37 (18,69)
<i>Proteus mirabilis</i>	8	1	9(3,28)	7	3	10 (4,57)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	5	9		2	2
<i>Escherichia coli BLEE</i>	2	7	9	1	4	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	6		3	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4	6	2	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3	5	2	1	3
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2	3		1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>		2	2		2	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2		2	1		1
<i>Candida albicans</i>	1	1	2		1	1
<i>Streptococcus grupo bovis</i>		1	1		1	1
<i>Providencia rettgeri</i>	1		1	1		1
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1		1			0
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	1		1	1	1	2
<i>Citrobacter amalonaticus</i>		1	1	2	1	3
<i>Candida parapsilosis</i>	1		1			0
<i>Streptococcus gallolyticus-pasteurians</i>			0		1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			0	1		1
<i>Proteus vulgaris</i>			0		1	1
<i>Morganella morganii</i>			0		1	1

BLEE: cepa productora de beta-lactamasa de espectro extendido.

En las tablas 4, 5, 6 y 7 se reflejan los resultados obtenidos en los estudios de sensibilidad a los antibióticos para los cuatro microorganismos más frecuentes de cada grupo. Al coincidir los tres primeros microorganismos más frecuentes en infecciones comunitarias y hospitalarias en adultos y, también en niños, en las tablas 8 (adultos) y 9 (niños) tenemos una comparación de la sensibilidad a los antibióticos mediante un análisis estadístico de chi cuadrado, observando así en qué microorganismo hay una diferencia estadísticamente significativa entre su sensibilidad en infecciones comunitarias e infecciones hospitalarias a un determinado antibiótico. De esta forma, se comprueba cómo no hubo diferencia significativa en la actividad de los antibióticos frente a *E. coli*, en adultos o en niños, según la infección proceda de la comunidad o sea adquirida en el medio hospitalario, teniendo las cefalosporinas de tercera generación una excelente actividad in-vitro, con porcentajes de sensibilidad superiores al 90% en todos los grupos, en la mayoría cercanos al 100%, como podemos ver en las tablas. La sensibilidad a fosfomicina y nitrofurantoína fue superior al 96% en todos los casos,

siendo también buenas opciones de tratamiento oral. Por último, antibióticos de mayor espectro como imipenem y piperacilina-tazobactam también tuvieron buenos porcentajes de actividad, siendo en el caso del imipenem superior al 99% en todos los grupos.

En el caso de *E. faecalis* sí encontramos diferencias significativas en la actividad de las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) en adultos, siendo mayor la actividad en la cepas del medio hospitalario, aunque hablamos de porcentajes en torno al 50% y 60%, lo cual no las hace una buena opción de tratamiento empírico. La sensibilidad a ampicilina es del 100% en ambos medios, en niños y adultos, lo que hace de la ampicilina, como ya sabemos, el mejor tratamiento para *E. faecalis*.

Por último, también encontramos diferencias significativas en la actividad de algunos antibióticos frente *K. pneumoniae* en adultos, siendo más activo en infecciones asociadas a cuidados sanitarios. Así, vemos que el porcentaje de sensibilidad para amoxicilina-ácido clavulánico varía del 77,8% en la comunidad a 88,2% en hospital; para gentamicina, del 93,2% al 99,1%; y para tobramicina, del 90,1 al 97,3%, respectivamente.

En el estudio de la actividad de los antibióticos frente *P. mirabilis* en niños no encontramos diferencias significativas entre infecciones comunitarias y hospitalarias.

Tabla 4. Resultados obtenidos en los estudios de sensibilidad a antibióticos en forma de porcentaje de cepas sensibles de los cuatro microorganismos más frecuentes en el grupo de adultos procedentes de la 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>	840	77,5	38,7	97,9	97,6	97,3	93,3	74,3	76,1		96,9	90,2	99,8			60,4	96,9	94,5	70,7		91	
<i>E. faecalis</i>	379		100						52,8	98,9	96,8			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		72,2	93,2	96,3			83,3	39,5	80,2	86,4		90,1	
<i>E. faecium</i>	92		7,6						5,4	70,6	83,7			7,6	98,9		57,6		0	100		98,9

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), Nitrofurantoína (NFT), Ácido nalidíxico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN).

Tabla 5. Resultados obtenidos en los estudios de sensibilidad a antibióticos en forma de porcentaje de cepas sensibles de los cuatro microorganismos más frecuentes en el grupo de adultos ingresados en el hospital.

	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		97	90,2	99,1			63,2	98,3	95,5	67,7		89,5	
<i>E. faecalis</i>	246		100						61,4	99,6	95,5			66,7	96,3		99,6		0	99,2		98,4
<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	40,9	89,1	90		97,3	
<i>E. coli</i> BLEE	72	66,1	1,4	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	

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), Nitrofurantoína (NFT), Ácido nalidíxico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN).

Tabla 6. Resultados obtenidos en los estudios de sensibilidad a antibióticos en forma de porcentaje de cepas sensibles de los cuatro microorganismos más frecuentes en el grupo de niños procedentes de la 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	95,7	100			82,8	99,4	96,3	78,5		96,3	
<i>E. faecalis</i>	51		100						92,2	98	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	88,9	77,8	100		88,9	

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), Nitrofurantoína (NFT), Ácido nalidíxico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN).

Tabla 7. Resultados obtenidos en los estudios de sensibilidad a antibióticos en forma de porcentaje de cepas sensibles de los cuatro microorganismos más frecuentes en el grupo de niños ingresados en el hospital.

	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		97,9	95,7	99,3			84,3	96,4	96,4	72,1		95	
<i>E. faecalis</i>	37		100						91,9	100	94,6			97,3	94,6		97,3		0	100		97,3
<i>P. mirabilis</i>	10	100	60	100	100	100	100	100	90		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			40	100	100	60		100	

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), Nitrofurantoína (NFT), Ácido nalidíxico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN).

Tabla 8. Sensibilidad a antibióticos de los tres microorganismos más frecuentes en adultos. Comparativa entre infecciones adquiridas en la comunidad e infecciones asociadas a cuidados sanitarios mediante estadístico chi cuadrado.

		A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	FOSF	CN	IMP	NDX	NFT	PT	SXT	TOB
<i>E. coli</i>	COMUNIDAD	77,5	38,7	97,9	97,6	97,3	93,3	74,3	76,1	96,9	90,2	99,8	60,4	96,9	94,5	70,7	91
	HOSPITAL	80,5	38,3	96,4	96,8	96,6	92,9	73,7	73,9	97	90,2	99,1	63,2	98,3	95,5	67,7	89,5
	CHI																
	CUADRADO	1,69	0,02	2,53	0,82	0,47	0,12	0,06	0,85	0,01	0	3,16	1,08	2,58	0,63	1,43	0,82
	VALOR p	0,1937	0,8983	0,1115	0,3641	0,4939	0,7337	0,8044	0,3579	0,9268	0,9939	0,0755	0,299	0,1082	0,4287	0,2325	0,3655
		AMP	CIP	DAP	FOSF	LEV	LIN	NFT	SXT	TEI	VAN						
<i>E. faecalis</i>	COMUNIDAD	99,7	52,8	98,9	96,8	56,5	97,1	99,5	0	99,5	98,7						
	HOSPITAL	98,8	61,4	99,6	95,5	66,7	96,3	99,6	0	99,2	98,4						
	CHI																
	CUADRADO	2,14	4,49	0,79	0,72	6,5	0,28	0,05	0	0,19	0,1						
	VALOR p	0,1433	0,034	0,3736	0,3971	0,0108	0,5998	0,8304	0	0,6621	0,7531						
		A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	FOSF	CN	IMP	NDX	NFT	PT	SXT	TOB
<i>K. pneumoniae</i>	COMUNIDAD	77,8	0	93,2	96,3	95,7	89,5	80,2	88,3	72,2	93,2	96,3	83,3	39,5	80,2	86,4	90,1
	HOSPITAL	88,2	0	97,3	97,3	96,4	91,8	79,1	90,9	77,3	99,1	99,1	87,3	40,9	89,1	90	97,3
	CHI																
	CUADRADO	4,8	0	2,22	0,2	0,08	0,41	0,05	0,48	0,87	5,37	1,44	0,79	0,05	3,78	0,79	5,15
	VALOR p	0,0284	0	0,1367	0,6586	0,7785	0,5245	0,8158	0,4891	0,3497	0,0204	0,2302	0,3728	0,8168	0,0519	0,3748	0,0232

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), Nitrofurantoína (NFT), Ácido nalidíxico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN).

Tabla 9. Sensibilidad a antibióticos de los tres microorganismos más frecuentes en niños. Comparativa entre infecciones adquiridas en la comunidad e infecciones asociadas a cuidados sanitarios mediante estadístico chi cuadrado.

		A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	FOSF	CN	IMP	NDX	NFT	PT	SXT	TOB
<i>E. coli</i>	COMUNIDAD	79,8	41,7	98,8	98,2	99,4	97,5	80,4	93,9	99,4	95,7	100	82,8	99,4	96,3	78,5	96,3
	HOSPITAL	82,9	42,9	98,6	100	100	97,1	82,1	96,4	97,9	95,7	99,3	84,3	96,4	96,4	72,1	95
	CHI CUADRADO	0,47	0,04	0,02	2,6	0,86	0,05	0,16	1,05	1,35	0	1,17	0,12	3,39	0	1,66	0,32
	VALOR p	0,4909	0,8413	0,8782	0,1067	0,3533	0,8273	0,6935	0,3051	0,2449	0,997	0,2798	0,7322	0,0654	0,9595	0,1972	0,5722
		AMP	CIP	DAP	FOSF	LEV	LIN	NFT	SXT	TEI	VAN						
<i>E. faecalis</i>	COMUNIDAD	100	92,2	98	98	98	96,1	100	0	98	98						
	HOSPITAL	100	91,9	100	94,6	97,3	94,6	97,3	0	100	97,3						
	CHI CUADRADO		0	0,73	0,77	0,05	0,11	1,39		0,73	0,05						
	VALOR p		0,9638	0,3916	0,3794	0,8177	0,7415	0,2377		0,3916	0,8177						
		A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	FOSF	CN	IMP	NDX	NFT	PT	SXT	TOB
<i>P. mirabilis</i>	COMUNIDAD	100	77,8	100	100	100	100	100	100	88,9	77,8	44,4	100	0	100	88,9	77,8
	HOSPITAL	100	60	100	100	100	100	100	90	100	100	20	90	0	100	60	90
	CHI CUADRADO		0,69						0,95	1,17	2,48	1,31	0,95			2,04	0,53
	VALOR p		0,4052						0,3297	0,2788	0,115	0,2524	0,3297			0,1533	0,4657
		A-C	AMP	CEF	CTX	CAZ	CFO	CFX	CIP	FOSF	CN	IMP	NDX	NFT	PT	SXT	TOB

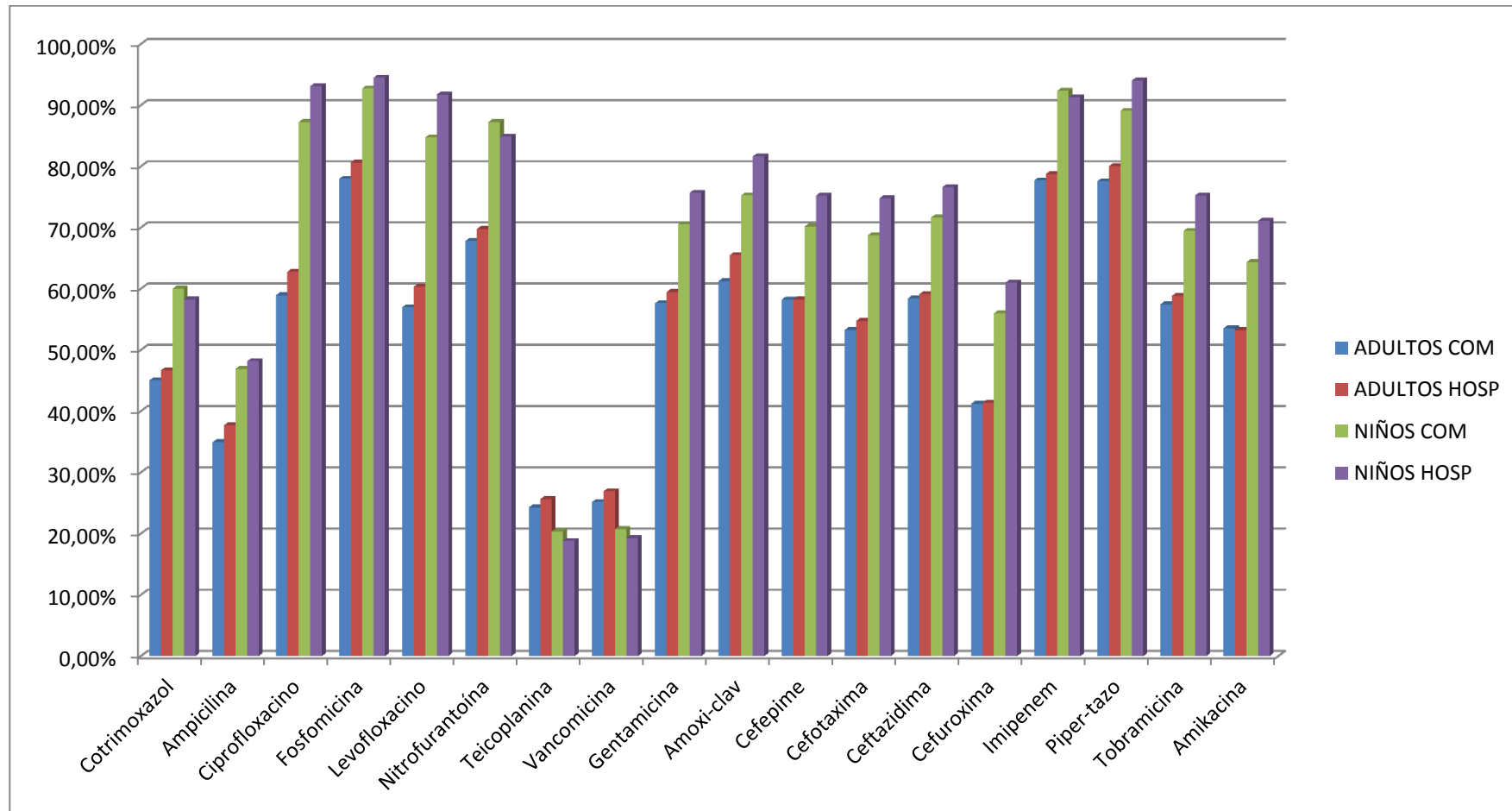
Ampicilina (AMP), Amoxicilina con ácido clavulánico (A-C), Cefuroxima (CFX), Cefotaxima (CTX), Cefepime (CEF), Ceftazidima (CAZ), Cefoxitina (CFO), Daptomicina (DAP), Gentamicina (CN), Tobramicina (TOB), Imipenem (IMP), Ciprofloxacino (CIP), Cotrimoxazol (SXT), Fosfomicina (FOS), Piperacilina.tazobactam (PT), Amikacina (AK), Meropenem (MER), Levofloxacino (LEV), Nitrofurantoína (NFT), Ácido nalidíxico (NDX), Teicoplanina (TEI), Linezolid (LIN), Vancomicina (VAN).

En la tabla 10 se exponen los resultados de la actividad empírica de cada antibiótico, en nuestra área de población estudiada, sin distinción por microorganismo. Como podemos ver también gráficamente en la figura 1, los antibióticos con mayor actividad en general son fosfomicina, nitrofurantoína, imipenem y piperacilina-tazobactam, siendo la actividad siempre mayor en niños, excepto en los casos de teicoplanina y vancomicina.

Tabla 10. Actividad empírica antibiótica en los distintos grupos.

ANTIBIÓTICO	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%
Amoxi-clav	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%
Piper-tazo	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%

Figura 1. Actividad empírica antibiótica en los distintos grupos.



DISCUSIÓN

Las infecciones urinarias son una de las causas más frecuentes de cuadros infecciosos atendidos por los médicos, aunque no en todos los casos tienen disponible un laboratorio para determinar el agente causal y la sensibilidad antibiótica del mismo. En el peor 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 (Gupta et al., 2011) e, incluso, dentro del mismo país (Rodríguez-Lozano et al., 2018; Sorlózano et al., 2014; Tandogdu y Wagenlehner, 2016). Del mismo modo, existen diferencias dependiendo del sexo, edad (Sorlózano-Puerto et al., 2017) y de si el origen es comunitario o asociados a cuidados sanitarios (Hernández-Marco et al., 2017; Dong-Sup et al., 2016).

Como cabía esperar en nuestro estudio, el porcentaje de infecciones urinarias que afectan a mujeres ha sido superior, globalmente y por grupos de edad (tabla 1), lo que está perfectamente justificado por las diferencias anatómicas y fisiológicas.

El microorganismo más frecuentemente implicado en adultos y en niños fue *Escherichia coli* (tablas 2 y 3), tanto a nivel comunitario como asociado a cuidados sanitarios, al igual que en todas las series analizadas y de acuerdo a lo publicado. Sin embargo, en segundo lugar en frecuencia aparece *E. faecalis* (tablas 2 y 3), cuando en otras series en niños (Dong-Sup et al., 2016; Rodríguez-Lozano et al., 2018) son *Proteus mirabilis* y *K. pneumoniae* los siguientes en frecuencia. No obstante, en una serie publicada en 2014 (Sorlózano et al., 2014) sobre infecciones urinarias, en pacientes de edad superior a los 14 años y del área Norte de Granada, ya aparece *E. faecalis* como el segundo en frecuencia. Del mismo modo, este mismo autor encuentra a *E. faecalis* como segundo en frecuencia en una serie en niños menores de 2 años (Sorlózano-Puerto et al., 2017).

Cabe destacar que microorganismos como *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE, que en principio suelen estar implicados en infecciones hospitalarias o en casos de ITU complicadas, aparecen con frecuencia en infecciones comunitarias de adultos varones (tabla 2). Es posible que se deba a que, en estos casos, se trata de ITU comunitarias de poblaciones de riesgo, como son los pacientes sondados o sometidos a algún tipo de procedimiento invasivo o

con ingresos previos. No obstante, algunos autores ya comunicaron una mayor frecuencia de *P. aeruginosa* en varones con ITU comunitarias (Gupta et al., 2.011). Del mismo modo, en un estudio realizado en pacientes de una unidad de rehabilitación, con patologías neurológicas (Gutiérrez-Soto et al., 2.013), encuentran una elevada frecuencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

En el grupo de las ITU en niños, *Proteus mirabilis* es el tercero en frecuencia, dándose con mayor frecuencia en infecciones de origen comunitario de varones (tabla 3), cuando en otros estudios aparece en segundo lugar en frecuencia (Rodríguez-Lozano et al., 2.018). No obstante, en niños menores de 2 años (Sorlózano-Puerto et al., 2.017) este microorganismo no aparece 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 (Rodríguez-Lozano et al., 2.018).

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 enterobacterias productoras de Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (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 (Sorlózano et al., 2.014), donde alcanzaron cifras de hasta el 10,8% en pacientes hospitalizados. No obstante, son superiores a las encontradas por Martin et al. (2.016) 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 (Rodríguez-Lozano et al., 2.018), aunque en este caso solo 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. en 2.017 en un estudio realizado en el área de Granada en niños menores de 2 años. En este caso las cifras de Enterobacterias 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 comunitarios y los

asociados a la asistencia sanitaria. El porcentaje de resistencias mostrado es muy similar al referido en esta área por Sorlózano et al. en el año 2.014 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 frente a fosfomicina (97%) y nitrofurantoína (98%), por lo que pueden ser usados como tratamiento empírico, sobre todo a nivel comunitario, dada su posible administración por vía oral y por alcanzar elevados niveles en orina. 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 ITU complicadas, con sospecha de otros microorganismos como *Pseudomonas* o Enterobacterias productoras de BLEE, el tratamiento empírico más adecuado puede ser imipenem con un porcentaje de sensibilidad superior al 99%.

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 aislamientos comunitarios como en asociados a la asistencia sanitaria (entre el 99% y el 100%). Altos porcentajes de sensibilidad se han encontrado para 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 asociados a la asistencia sanitaria pero sin diferencias significativas. Estos datos están en consonancia con los publicados por otros autores (Rodríguez-Lozano et al., 2.018; Sorlózano et al., 2.014). En cuanto a las quinolonas, han mostrado unos pobres porcentajes de sensibilidad en adultos (53% y 66%) lo que los excluye como tratamiento

empírico. Tanto para ciprofloxacino como para levofloxacino se han observado diferencias significativas entre los aislamientos comunitarios (menor sensibilidad) y los asociados a asistencia sanitaria, 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. (2016) 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 asociados a la asistencia sanitaria. 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 antibióticos han mostrado altos porcentajes de sensibilidad, incluido cotrimoxazol (86-90%), con valores muy superiores a los mostrados por *E. coli* e incluso por *K. pneumoniae* en estudios previos en esta misma área (Sorlózano et al., 2014). Por tanto, ante la sospecha de *K. pneumoniae*, por tratarse de una ITU complicada o por 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 por amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas (100%). Como alternativa, podría utilizarse fosfomicina con porcentajes de sensibilidad de 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. (2018) 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. Estos datos parecen confirmar la tendencia decreciente que ya mostraba Sorlózano et al. en 2.014, cuando situaba entre los años 2.006 y 2.012 la actividad de la 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 2.018 en un 77,96%. Es evidente el aumento de las resistencias bacterianas, aunque hay que tener en cuenta que en la actividad empírica también se incluyen los hongos. En otro estudio, esta vez en pacientes adultos hospitalizados, entre 2.013 y 2.016, 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 (Sánchez-García et al., 2.019).

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 y en consonancia con estudios recientes en el mismo área (Sánchez-García et al., 2.019).

CONCLUSIONES

1. El microorganismo más frecuentemente implicado en las infecciones urinarias de la atención especializada, correspondiente a la población del Área Sanitaria Norte de Granada, es *Escherichia coli*, tanto en adultos como en niños, en infecciones comunitarias y hospitalarias, e independientemente del sexo. En segundo lugar está *Enterococcus faecalis*, también en todos los grupos y con independencia del sexo.

2. *E. coli* mostró un elevado porcentaje de sensibilidad frente a fosfomicina y nitrofurantoína, tanto en adultos como en niños, por lo que pueden ser empleados en el ámbito ambulatorio. En el ámbito hospitalario, las cefalosporinas de tercera generación pueden ser una buena opción debido a su alta sensibilidad, especialmente cefotaxima y ceftazidima, sobre todo, en adultos. La sensibilidad de *E. faecalis* es, como era de esperar, muy alta a ampicilina, siendo ésta su tratamiento de elección en todos los grupos.

3. Fosfomicina se plantea como la mejor opción de tratamiento comunitario empírico ante una sospecha de ITU, tanto en adultos como en niños, siendo en estos últimos más eficaz. En el caso de infecciones hospitalarias, imipenem y piperacilina-tazobactam se muestran muy eficaces y pueden ser una buena opción de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A José María Navarro-Marí por permitir trabajar en su Laboratorio del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada, España).

BIBLIOGRAFÍA

Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18(3):211-5.

De Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA et al. Resumen ejecutivo del diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017. 35(5): 314-320.

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.

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 (2): 86-91

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 (2): 99-104

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 (5): e103-20.

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 (acceso el 20 Feb 2019). Disponible en: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.1317411.v3>

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 (790): 131-135

Hernández-Marco R, Guillén-Olmos E, Bretón-Martínez JR, Giner-Pérez L, Casado-Sánchez B, Fújková 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 (5): 287-292.

Lee SJ. Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Research* (Internet). 2018 (acceso el 26 Dic 2018); 7(F1000 Faculty Rev):1964. Disponible en:
<https://doi.org/10.12688/f1000research.16245.1>

López-Ruz MA. Infecciones de las vías urinarias (ITU). Enterobacterias. En: López-Ruz MA. Manual de enfermedades infecciosas. Granada, España: Editorial técnica AVICA; 2017. p. 181-192

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 (2): 201-206.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Reunión de las Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. 2016 (acceso el 21 Mar 2019). 94: 638-639. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.020916>

Prigau C. (Ed.) Infección del tracto urinario. Barcelona, España: Salvat; 2013 (acceso el 26 Dic 2018). Disponible en:
<https://seimc.org/>.

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 (7): 417-422.

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 (3): 107-170

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 (10): 1033-1038.

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* (internet). 2017 (acceso el 13 Feb 2019); Article ID 4909452, 8 pages, 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/4909452>

Tandogdu Z. and Wagenlehner F. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* (internet). 2016 (acceso el 26 Dic 2018). 29: 73-79. Disponible en: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/fulltext/2016/02000/Global_epidemiology_of_urinary_tract_infections.13.aspx

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/.