



Yolanda Hernández-Hermida¹
Nerea López-Muñoz²
Juan-Ignacio Alós¹

¿Es útil la estratificación de la sensibilidad antibiótica de los patógenos urinarios en el Servicio de Urgencias?

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España
²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Article history

Received: 26 June 2020; Revision Requested: 5 July 2020; Revision Received: 13 July 2020; Accepted: 22 July 2020; Published: 3 August 2020

RESUMEN

Objetivo. Determinar la sensibilidad antibiótica de los patógenos causantes de infección del tracto urinario (ITU) estratificándola en función de datos clínicos y demográficos de los pacientes.

Material y métodos. Se analizó sensibilidad antibiótica de las bacterias aisladas en orina de 144 pacientes con ITU escogidos al azar y se estratificó en función del sexo, la edad, el tipo de ITU, el haber padecido o no ITU previa y del tratamiento antibiótico previo.

Resultados. Se analizó la sensibilidad global de todas las cepas y de las cepas de *E. coli* observándose diferencias significativas en función del sexo (fluoroquinolonas), la edad (cefuroxima, ertapenem, gentamicina), el tipo de ITU (cefuroxima, cefotaxima, ertapenem, fluoroquinolonas), el haber tenido ITU previa y antibioterapia previa (cefotaxima, fluoroquinolonas, fosfomicina).

Conclusiones. El empleo de datos clínicos y demográficos adaptados a la población y a la epidemiología local de resistencia de los uropatógenos, podría ayudar a la elección del tratamiento empírico de la ITU.

Palabras clave: Infección urinaria, Sensibilidad antibiótica, Servicio de Urgencias, tratamiento empírico

Is stratification of antibiotic susceptibility of urinary pathogens useful in the Emergency Department?

ABSTRACT

Objective. The aim of the study was to analyze the antibiotic susceptibility of the pathogens causing urinary tract infection (UTI) and to stratify the results in function of patient's clinical and demographic dates.

Material and methods. The susceptibility of the pathogens isolated in the urine of 144 patients with UTI randomly chosen was analyzed. The results were stratified in function of sex, age, type of UTI, previous UTI and previous antibiotic treatment.

Results. The susceptibility of the all isolates and of the *Escherichia coli* isolates was analyzed. There were significant differences between groups in function of sex (fluoroquinolones), age (cefuroxime, ertapenem and gentamicin), type of UTI (cefuroxime, cefotaxime, ertapenem and fluoroquinolones), previous UTI and previous antibiotic treatment (cefotaxime, fluoroquinolones and fosfomicin).

Conclusions. The use of clinical and demographic data according to population and local resistance epidemiology of the pathogen causing UTI may help to select an adequate empirical treatment for UTI

Key words: urinary tract infection, antibiotic susceptibility, emergency department, empirical treatment

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las patologías infecciosas más prevalentes en los servicios de Urgencias y conlleva un elevado uso de antibióticos. El progresivo aumento global de las resistencias antibióticas y la heterogeneidad de los pacientes tratados en Urgencias implica una gran comple-

Correspondencia:
Juan-Ignacio Alós
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo km 12,500
28905 Getafe, Madrid, España
E-mail: nachoalós@telefonica.net

alidad a la hora de establecer tratamientos antibióticos empíricos. Por otro lado, se han producido cambios epidemiológicos en los pacientes que presentan ITU en Urgencias como son el aumento de la prevalencia (actualmente un 3,2%), el aumento de la edad, la presencia de más comorbilidades y de mayor gravedad clínica, tanto en España [1] como en los Estados Unidos [2]. Esto implica uso de antibióticos de más amplio espectro y mayor probabilidad de fracaso del tratamiento empírico.

La correcta selección de tratamientos empíricos es importante para la curación del paciente, la reducción de costes hospitalarios y la menor selección de resistencias; para ello es necesario conocer los patrones locales de sensibilidad antibiótica, suministrados por los servicios de Microbiología, que además influyen en la elección de dichos tratamientos [3, 4].

Planteamos la hipótesis de que los datos de sensibilidad antibiótica de los uropatógenos son distintos en función de las características clínicas y demográficas de la población, y que su conocimiento permitiría escoger tratamientos empíricos más adecuados.

El objetivo es determinar la sensibilidad antibiótica de los patógenos aislados de pacientes con infección urinaria atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Getafe, estratificar los resultados en función de los datos clínicos y demográficos y analizar si existen diferencias entre los grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal en el que se analizó de manera prospectiva, entre enero y junio de 2018, la sensibilidad antibiótica de las bacterias aisladas en las muestras de orina de 144 pacientes adultos (≥ 18 años) con ITU atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Getafe, Madrid, que fueron escogidos al azar entre aquellos que presentaron un cultivo positivo de orina ($>10^4$ ufc/mL). La sensibilidad an-

tibiótica se determinó mediante microdilución en caldo (paneles Beckman, USA) para ampicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefuroxima, cefotaxima, ertapenem, gentamicina, nitrofurantoina, fluoroquinolonas (ciproflaxacino y levofloxacino), cotrimoxazol y fosfomicina. Los resultados se interpretaron de acuerdo a las guías EUCAST de 2018 [5].

Los episodios se clasificaron en ITU complicada y no complicada según los datos clínicos y demográficos. Los resultados de sensibilidad se estratificaron, para el global de patógenos aislados así como para *Escherichia coli*, en función del sexo, la edad, el tipo de ITU (complicada, no complicada), el haber padecido o no ITU previa y del tratamiento antibiótico previo.

Los grupos se compararon mediante la determinación de la Chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

De los 144 pacientes estudiados 56 fueron hombres (38,9%) y 88 mujeres (61,1%), con una edad media \pm desviación estándar de $67,7 \pm 22,15$ años. Del total, 87 tuvieron ITU complicada (edad media \pm desviación estándar de $72,9 \pm 17,8$ años) de los que 56 fueron hombres (64,4%), y 57 tuvieron ITU no complicada, todo mujeres, con una edad media \pm desviación estándar de $59,8 \pm 25,66$ años. Las diferencias de edad entre los grupos de ITU complicada y no complicada fueron estadísticamente significativas ($p=0,003$)

El principal microorganismo aislado fue *E. coli* seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Proteus mirabilis* (figura 1).

La sensibilidad global de todas las cepas y de las de *E. coli* puede observarse en la tabla 1.

Al estratificar los resultados de sensibilidad global ($n=141$) en función del sexo, se observó que: los de mujeres presentaban una mayor sensibilidad a fluoroquinolonas (81,8% mu-

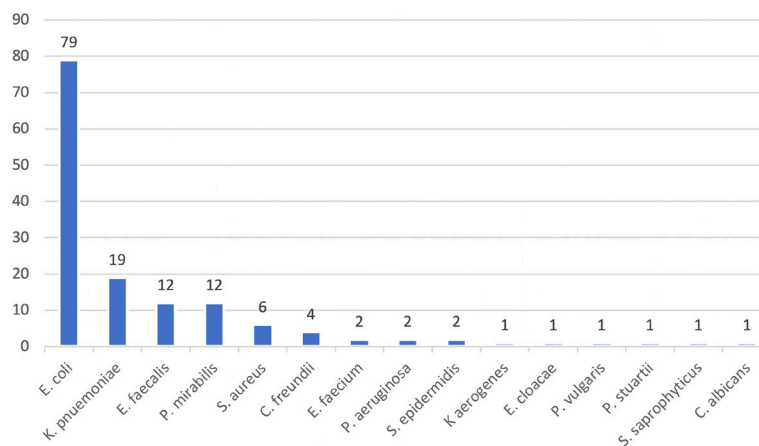


Figura 1 Microorganismos aislados en los 144 casos de ITU.

Antibiótico (% de sensibilidad)	Uropatógenos* n=141	<i>E. coli</i> n=79
Ampicilina	36,2	40,5
Amoxicilina-clavulánico	75,9	81
Piparacilina-Tazobactam	95	98,7
Cefuroxima	70,9	87,3
Cefotaxima	77,3	89,9
Ertapenem	87,2	100
Gentamicina	80,9	94,9
Nitrofurantoína	87,9	100
Ciprofloxacino	73,8	77,2
Levofloxacino	73,8	77,2
Cotrimoxazol	59,6	64,6
Fosfomicina	85,8	96,2

Se excluyeron 1 cepa de *C. albicans* y 2 aislados de *S. epidermidis*.

eres vs. 60,4% hombres; $p=0,005$); Los del grupo con edad ≤ 65 años, una mayor sensibilidad a cefuroxima (82,6% ≤ 65 vs. 65,3% >65 ; $p=0,033$), ertapenem (95,7% ≤ 65 vs. 83,2% >65 ; $p=0,037$) y gentamicina (91,3% ≤ 65 vs. 75,8% >65 ; $p=0,028$); Los del grupo que presentaron ITU no complicada una mayor sensibilidad a cefuroxima (80,7% ITU no complicada vs. 64,3% ITU complicada; $p=0,035$), cefotaxima (89,5% ITU no complicada vs. 69% ITU complicada; $p=0,004$), ertapenem (94,7% vs. 82,1%; $p=0,028$) y fluoroquinolonas (84,2% vs. 66,7%; $p=0,020$); Los del grupo que no presentaron ITU previa tuvieron mayor sensibilidad a cefotaxima (81,6% vs. 65,8%; $p=0,047$), fluoroquinolonas (81,6% vs. 52,6%; $p=0,001$) y fosfomicina (90,3% vs. 73,7%; $p=0,012$); Por último, los de pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico previo presentaron mayor sensibilidad que aquellos que sí lo recibieron respecto a cefotaxima (83% vs. 62,5%; $p=0,015$), fluoroquinolonas (83% vs. 50%; $p=0,0002$) y fosfomicina (91% vs. 68,8%; $p=0,004$). En el resto de los antibióticos estudiados no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los distintos grupos.

Al estratificar los resultados de sensibilidad de *E. coli* ($n=79$) en función del sexo se observó en cepas de mujeres una mayor sensibilidad a fluoroquinolonas (87% mujeres vs. 56% hombres; $p=0,002$). La sensibilidad de las cepas responsables de ITU no complicada fue mayor respecto a ampicilina (52,8% en ITU no complicada vs. 30,2% en ITU complicada; $p=0,042$) y cefotaxima (100% en ITU no complicada vs. 81,4% en ITU complicada; $p=0,007$). Las cepas aisladas en pacientes que no tuvieron ITU previa presentaron una mayor sensibilidad a fluoroquinolonas (83,9% sin ITU previa vs. 52,9% con ITU previa; $p=0,018$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de antibióticos en los otros grupos analizados.

DISCUSIÓN

El conocimiento de la sensibilidad de los patógenos implicados en la infección urinaria, a nivel local [6], es importante para que los clínicos puedan establecer un tratamiento antibiótico adecuado; dicha información epidemiológica influye en sus decisiones de tratamiento empírico [3].

Sin embargo, los datos de sensibilidad global aportados por los servicios de Microbiología pueden estar sesgados. Por ejemplo, sobreestiman las resistencias de los uropatógenos que producen ITU no complicada ya que en muchos casos no se suele enviar urocultivo mientras que se aconseja enviarlo en todas las ITU complicadas y en fracasos de ITU no complicada, ambos causados por bacterias más resistentes [7, 8]. Se necesitan otros métodos más eficaces para informar la sensibilidad.

En este estudio se han observado diferencias significativas de sensibilidad entre grupos, lo que corrobora nuestra hipótesis y habla de la necesidad de antibiogramas adaptados a grupos específicos de pacientes, más que de antibiogramas generales. Lo mismo ocurre en algún trabajo reciente en otros países [8, 9, 10].

La sensibilidad global de los uropatógenos aislados muestra una alta tasa de resistencia a fluoroquinolonas ($>25\%$) y cotrimoxazol ($>40\%$), por lo que no serían una buena opción. Sin embargo, la sensibilidad a fosfomicina y nitrofurantoína es muy elevada por lo que serían adecuados para el tratamiento empírico de las ITU no complicadas, como recomiendan guías recientes [7, 11]. Las fluoroquinolonas no se consideran tratamiento de elección de ITU no complicada [7, 11], pero serían una alternativa ya que la sensibilidad de los agentes causales es superior al 80%.

En un estudio retrospectivo reciente [14] se obtienen en *E. coli* diferentes porcentajes de sensibilidad de los nuestros (cotrimoxazol, amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino) en ITU no complicada, lo que de nuevo resalta la importancia de la epidemiología local [6]. La hospitalización previa era un predictor de mayor resistencia a cotrimoxazol y ciprofloxacino [15], algo que no hemos estudiado.

Según los resultados obtenidos, como ejemplo, en nuestro medio en pacientes graves con ITU complicada sería recomendable no emplear como tratamiento empírico amoxicilina/clavulánico, fluoroquinolonas, o cefalosporinas de 3ª generación solas, y sí piperacilina-tazobactam o ertapenem, y posteriormente desescalar en función del antibiograma.

Las bacterias productoras de beta-lactamasas espectro extendido (BLEE) ($n=11$) y los enterococos ($n=12$) procedían principalmente de pacientes ancianos, varones, con tratamientos previos y con ITU complicada (datos no mostrados), lo que condiciona más resistencia en esos grupos. El conocimiento de los factores de riesgo de infección por bacterias productoras de BLEE [14] o por enterococos puede también ayudar a escoger un tratamiento empírico adecuado.

Una fortaleza de este estudio es la inclusión de la sensibilidad de otros uropatógenos además de *E. coli*, lo que permite

obtener una visión más ajustada a la realidad. Otra es que es prospectivo y que se han estudiado muchos antibióticos útiles para el tratamiento de la ITU, a diferencia de otros estudios.

La principal limitación es el hecho de que los patógenos se aislaron de pacientes de un único hospital (que atiende a una población de 219.000 personas), por lo que se trata de un estudio local. Sin embargo, pensamos que teniendo en cuenta la epidemiología local y los datos demográficos y clínicos de los pacientes, sería útil para muchos otros ámbitos. Un mayor tamaño muestral podría aumentar en algunos subgrupos el número de antibióticos con diferencias estadísticamente significativas.

En conclusión, el empleo de los datos clínicos y demográficos de los pacientes es de gran importancia en los resultados de sensibilidad de las bacterias causantes de ITU en Urgencias. Su conocimiento, actualizado y adaptado a la población atendida y a la epidemiología local de las resistencias, podría ayudar a los clínicos a una mejor elección del tratamiento empírico de las ITU. En el futuro sería interesante un seguimiento temporal ya que la resistencia a antibióticos es un proceso dinámico.

AGRADECIMIENTOS

A los clínicos del servicio de Urgencias por su imprescindible colaboración y a Israel Thuissard por la realización del análisis estadístico de los datos obtenidos.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gálvez San Román JL, Jiménez Hidalgo, C, Portillo Cano MM, García Sánchez MO, Navarro Bustos C, Julián-Jiménez A et al. Characteristics and epidemiological changes for patients with urinary tract infection in the emergency department. *An Sist Sanit Navar*. 2016;39:35-46. DOI: 10.4321/S1137-6627/2016000100005
- Mohareb AM, Dugas AF, Hsieh YH. Changing epidemiology and management of infectious diseases in US EDs. *Am J Emerg Med*. 2016;34:1059-65. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.03.024
- McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1396-404. DOI: 10.1093/jac/dkr088
- Hudepohl NJ, Cunha CB, Mermel LA. Antibiotic prescribing for urinary tract infections in the emergency department based on local antibiotic resistance patterns: implications for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:359-60. DOI: 10.1017/ice.2015.283.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. [cited 01 June 2019]. Available from: <http://www.eucast.org>.
- Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13 Suppl 2:7-16. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01724.x.
- de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:314-20. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005
- Smith SC, Bazzoli C, Chung I, Johnson A, Martin DR. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in uncomplicated cystitis in the emergency department: Is the hospital antibiogram an effective treatment guide? *Acad Emerg Med*. 2015;22:998-1000. DOI: 10.1111/acem.12729.
- Jorgensen S, Zurayk M, Yeung S, Terry J, Dunn M, Nieberg P, et al. Emergency Department Urinary Antibiograms Differ by Specific Patient Group. *J Clin Microbiol* 2017;55:2629-36. DOI: 10.1128/JCM.00481-17.
- Hines MC, Al-Salamah T, Heil EL, Mallema H, Witting MD, Johnson JK, et al. Resistance patterns of *Escherichia coli* in women with uncomplicated urinary tract infection do not correlate with emergency department antibiogram. *J Emerg Med*. 2015;49:998-1003. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.06.028.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103-20. DOI: 10.1093/cid/ciq257.
- Zatorski C, Jordan JA, Cosgrove SE, Zocchi M, May L. Comparison of antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* in urinary isolates from an emergency department with other institutional susceptibility data *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 15;72:2176-80. DOI: 10.2146/ajhp140832.
- Fleming VH, White BP, Southwood R. Resistance of *Escherichia coli* urinary isolates in ED-treated patients from a community hospital. *Am J Emerg Med*. 2014;32:864-70. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.04.033.
- Bischoff S, Walter T, Gerigk M, Ebert M, Vogelmann R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect Dis*. 2018 Jan 26;18:56. doi: 10.1186/s12879-018-2960-9. DOI: 10.1186/s12879-018-2960-9.