



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Patrón de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* causantes de infección do tracto urinario nosocomial: unha revisión sistemática.

Patrón de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* causantes de infección del tracto urinario nosocomial: una revisión sistemática.

Antimicrobial resistance pattern among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospital-acquired urinary tract infection: a systematic review.

Autor: José Manuel Varela Fernández

Titor: Carlos García Riestra

Cotitor: Emilio Manuel Páez Guillán

Departamento: Microbioloxía e Parasitoloxía

Xuño de 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen.....	4
Abreviaturas	6
1. Introducción	7
1.1 Infección del tracto urinario: conceptos clínicos y microbiológicos.....	7
1.1.1 Clasificación y manifestaciones clínicas.....	7
1.1.2 Diagnóstico microbiológico	8
1.1.3 Patogenia y principales uropatógenos.....	8
1.2 Infección del tracto urinario de origen nosocomial	9
1.2.1 Epidemiología, factores de riesgo y complicaciones	9
1.2.2 Influencia del cateterismo urinario en la patogenia	10
1.2.3 Etiología y tratamiento	11
1.3 Resistencia antibiótica en <i>Enterobacteriaceae</i>	12
1.3.1 Resistencia a β -lactámicos	13
1.3.2 Resistencia a otros antibióticos	14
2. Objetivos	15
3. Materiales y métodos	16
3.1 Estrategia de búsqueda.....	16
3.2 Criterios de selección	16
3.3 Protocolo de evaluación	17
3.4 Extracción y síntesis de datos.....	17
3.5 Análisis de datos	18
4. Resultados	19
4.1 Protocolo: diagrama de flujo	19
4.2 Síntesis de los datos	21
4.2.1 <i>Escherichia coli</i>	21
4.2.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	25
5. Discusión	30
5.1 Limitaciones del estudio	32
5.2 Declaración de conflictos de interés	33
6. Conclusiones	34
7. Bibliografía	35

RESUMO

Introdución. As bacterias da familia *Enterobacteriaceae* son os principais axentes patóxenos causantes de infección do tracto urinario, que constitúe o 19% das infeccións de orixe nosocomial. A súa elevada incidencia e as taxas de resistencia implican unha relevante carga de morbilidade e un incremento do coste económico.

Obxectivos. O obxectivo deste estudo consiste en determinar as taxas de resistencia de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* causantes de infección do tracto urinario nosocomial ós antibióticos máis relevantes en canto ó seu tratamento e analizalas segundo segmento de idade (adulto vs pediátrico), rexión continental e desenvolvemento socioeconómico.

Materiais e métodos. Identificamos estudos prospectivos, retrospectivos ou transversais publicados entre 2015 e 2021 en PubMed mediante unha estratexia de búsqueda previamente deseñada. Cribamos os estudos obtidos segundo os criterios de elegibilidade establecidos. Extraemos os datos de resistencia antibiótica dos estudos incluídos na revisión sistemática e calculamos as taxas de resistencia (%R). Para a análise por subgrupos, calculamos a diferenza absoluta de taxas de resistencia ($|\%R1-\%R2|$).

Resultados. *Escherichia coli* mostrou o seguinte perfil de resistencia antimicrobiana: amoxicilina-clavulánico 41,54%, piperacilina-tazobactam 8,70%, cefotaxima 16,67%, imipenem 0,85%, amikacina 10,44%, ciprofloxacino 35,42%, fosfomicina 3,75% y cotrimoxazol 59,32%. *Klebsiella pneumoniae* mostrou o seguinte perfil de resistencia antimicrobiana: amoxicilina-clavulánico 40,27%, piperacilina-tazobactam 19,84%, cefotaxima 25,77%, imipenem 5,53%, amikacina 17,73%, ciprofloxacino 29,76%, fosfomicina 17,91% y cotrimoxazol 48,30%.

Discusión. Cefiderocol e plazomicina son antibióticos de recente desenvolvemento que demostraron efectividade no tratamento da infección do tracto urinario complicada causada por bacilos gramnegativos multirresistentes (produtores de β LEE ou carbapenemasas).

Conclusións. *Escherichia coli* mostrou resistencia a carbapenemas igual ou inferior ó 1%. Fosfomicina, nitrofurantoína e piperacilina-tazobactam presentan resistencias inferiores ó 10%. As taxas de resistencia de amikacina e cefalosporinas de 3ª xeración son inferiores ó 20%. Os antibióticos con maior taxa de resistencia son: cefuroxima, trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulánico e ciprofloxacino. *Klebsiella pneumoniae* mostrou resistencia a carbapenemas igual ou inferior ó 10%. Amikacina, fosfomicina e piperacilina-tazobactam presentan resistencias inferiores ó 20%. Os antibióticos con maior taxa de resistencia son: cefuroxima, nitrofurantoína, trimetoprima-sulfametoxazol e amoxicilina-clavulánico.

Palabras clave: infección do tracto urinario, ITU, nosocomial, IRAS, resistencia antibiótica, resistencia antimicrobiana, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, uropatóxeno.

RESUMEN

Introducción. Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* son los principales agentes patógenos causantes de infección del tracto urinario, que constituye el 19% de las infecciones de origen nosocomial. Su elevada incidencia y las tasas de resistencia implican una relevante carga de morbilidad y un incremento del coste económico.

Objetivos. El objetivo de este estudio consiste en determinar las tasas de resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* causantes de infección del tracto urinario nosocomial a los antimicrobianos más relevantes en cuanto a su tratamiento y analizarlas según segmento de edad (adulta vs pediátrica), región continental y desarrollo socioeconómico.

Materiales y métodos. Identificamos estudios prospectivos, retrospectivos o transversales publicados entre 2015 y 2021 en PubMed mediante una estrategia de búsqueda previamente diseñada. Cribamos los estudios obtenidos según los criterios de elegibilidad establecidos. Extrajimos los datos de resistencia antibiótica de los estudios incluidos en la revisión sistemática y calculamos las tasas de resistencia (%R). Para el análisis por subgrupos, calculamos la diferencia absoluta de tasas de resistencia (|%R1-%R2|).

Resultados. *Escherichia coli* ha mostrado el siguiente perfil de resistencia antimicrobiana: amoxicilina-clavulánico 41,54%, piperacilina-tazobactam 8,70%, cefotaxima 16,67%, imipenem 0,85%, amikacina 10,44%, ciprofloxacino 35,42%, fosfomicina 3,75% y cotrimoxazol 59,32%. *Klebsiella pneumoniae* ha mostrado el siguiente perfil de resistencia antimicrobiana: amoxicilina-clavulánico 40,27%, piperacilina-tazobactam 19,84%, cefotaxima 25,77%, imipenem 5,53%, amikacina 17,73%, ciprofloxacino 29,76%, fosfomicina 17,91% y cotrimoxazol 48,30%.

Discusión. Cefiderocol y plazomicina son antibióticos de reciente desarrollo que demostraron efectividad en el tratamiento de la infección del tracto urinario complicada causada por bacilos gramnegativos multirresistentes (productores de β LEE o carbapenemas).

Conclusiones. *Escherichia coli* mostró resistencia a carbapenemas igual o inferior al 1%. Fosfomicina, nitrofurantoína y piperacilina-tazobactam presentan resistencias inferiores al 10%. Las tasas de resistencia de amikacina y cefalosporinas de 3ª generación son inferiores al 20%. Los antibióticos con mayor tasa de resistencia son: cefuroxima, trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino. *Klebsiella pneumoniae* mostró resistencia a carbapenemas inferior al 10%. Amikacina, fosfomicina y piperacilina-tazobactam presentan resistencias inferiores al 20%. Los antibióticos con mayor tasa de resistencia son: cefuroxima, nitrofurantoína, trimetoprima-sulfametoxazol y amoxicilina-clavulánico.

Palabras clave: infección del tracto urinario, ITU, nosocomial, IRAS, resistencia antibiótica, resistencia antimicrobiana, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, uropatógeno.

ABSTRACT

Introduction. *Enterobacteriaceae* are the most frequent microorganisms isolated from urinary tract infection, which contributes to 19% of hospital-acquired infections. Its high incidence and antimicrobial resistance rates determine an increase in morbidity and economic burden.

Objectives. The main objective is to determine antimicrobial resistance pattern of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from healthcare-associated urinary tract infection and stratify data by age group (adult vs pediatric), continental region and economic development.

Materials and methods. We searched PubMed for prospective, retrospective and cross-sectional studies published between 2015 to 2021 with a previously designed search strategy. Identified studies were selected by eligibility criteria. We extracted antibiotic resistance data from included studies and calculated antimicrobial resistance rates (%R). We performed subgroup analysis by calculating resistance rates absolute difference ($|\%R1 - \%R2|$).

Results. *Escherichia coli* showed the following antibiotic resistance profile: amoxicillin/clavulanic acid 41,54%, piperacillin/tazobactam 8,70%, cefotaxime 16,67%, imipenem 0,85%, amikacin 10,44%, ciprofloxacin 35,42%, fosfomicin 3,75% and trimethoprim/sulfamethoxazole 59,32%. *Klebsiella pneumoniae* showed the following antibiotic resistance profile: amoxicillin/clavulanic acid 40,27%, piperacillin/tazobactam 19,84%, cefotaxime 25,77%, imipenem 5,53%, amikacin 17,73%, ciprofloxacin 29,76%, fosfomicin 17,91% and trimethoprim/sulfamethoxazole 48,30%.

Discussion. Cefiderocol and plazomicin are recently developed antibiotics that proved effective for complicated urinary tract infection treatment, specially those caused by extended-spectrum β -lactamases or carbapenemases producing gramnegative bacilli.

Conclusions. *Escherichia coli* showed carbapenem resistance less than or equal to 1%. Fosfomicin, nitrofurantoin and piperacillin/tazobactam resistance rates are less than 10%. Amikacin and third-generation cephalosporins show associated resistance under 20%. Cefuroxime, trimethoprim/sulfamethoxazole, amoxicillin/clavulanic acid and ciprofloxacin are among the most resisted antibiotics. *Klebsiella pneumoniae* showed carbapenem resistance less than 10%. Amikacin, fosfomicin and piperacillin/tazobactam resistance rates are less than 20%. Cefuroxime, nitrofurantoin, trimethoprim/sulfamethoxazole and amoxicillin/clavulanic acid are among the most resisted antibiotics.

Keywords: urinary tract infection, UTI, nosocomial, healthcare-associated, hospital-acquired, antibiotic resistance, antimicrobial resistance, drug resistance, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, uropathogenic.

ABREVIATURAS

%R: tasa de resistencia.

|%R1-%R2|: diferencia absoluta de tasas de resistencia.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AMC: amoxicilina-clavulánico.

AME: *aminoglycoside-modifying enzyme*.

AMK: amikacina.

C3G: cefalosporina de 3^a generación.

CAR: carbapenem.

CAZ: ceftazidima.

CIP: ciprofloxacino.

COL: colistina.

CRO: ceftriaxona.

CTX: cefotaxima.

CXM: cefuroxima.

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*.

EPINE-EPPS: Estudio de Prevalencia de las

Infecciones Nosocomiales en España – *European Point Prevalence Survey*.

ETP: ertapenem.

FOS: fosfomicina.

GEN: gentamicina.

IPM: imipenem.

IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria.

ITU: infección del tracto urinario.

KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*.

MDR: *multidrug-resistant*.

MEM: meropenem.

MUF: microbiota urinaria femenina.

n: número.

ND: no datos.

NDM: *New Delhi metallo-β-lactamase*.

NIT: nitrofurantoína.

nR: número de cepas resistentes al antibiótico testeado.

nT: número total de cepas testeadas contra un antibiótico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PBP: *penicillin-binding protein*.

PDR: *pandrug-resistant*.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

SXT: trimetoprima-sulfametoxazol.

TZP: piperacilina-tazobactam.

VAN: vancomicina.

vs: *versus*.

XDR: *extensively drug-resistant*.

βLEE: β-lactamasa de espectro extendido.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO: CONCEPTOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la presencia y multiplicación de microorganismos en la vía urinaria con invasión de los tejidos, que generalmente se asocia a un elevado número de bacterias en orina (i.e. bacteriuria) (1).

Una ITU complicada es aquella que se produce en un paciente con una alteración estructural y/o funcional del tracto genitourinario. Las alteraciones del tracto genitourinario se pueden agrupar en cinco categorías: obstrucción (p.e. hipertrofia prostática, estenosis uretral o ureteral), instrumentación de la vía urinaria (p.e. sondaje vesical, intervención urológica), defecto de evacuación (p.e. vejiga neurógena, reflujo vesicoureteral), alteración metabólica (p.e. fallo renal, nefrocalcinosis) e inmunosupresión (p.e. trasplante renal) (2).

Las ITU recurrentes, definidas como tres episodios de ITU en los últimos 12 meses o 2 episodios en los últimos 6 meses, constituyen un problema clínico común especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, en el embarazo, en la menopausia y en pacientes con patología urológica. Se distinguen dos tipos de ITU recurrente: la recidiva y la reinfección. Las recidivas representan el 20% de las recurrencias, se presentan generalmente en las primeras 2 semanas tras la aparente curación de la ITU y son debidas a la persistencia de la cepa original en el foco de la infección, ya sea por acantonamiento del microorganismo en un lugar inaccesible al antibiótico (p.e. litiasis renal o prostatitis crónica) o por un tratamiento antibiótico inadecuado. Las reinfecciones representan el 80% de las recurrencias y son aquellas ITU que recurren en un período superior a dos semanas con respecto a la ITU inicial, generalmente causadas por cepas diferentes (3).

Las ITU son un motivo de consulta habitual en Atención Primaria. Un tercio de las visitas a Atención Primaria se deben a procesos infecciosos, de los cuales un 10% son ITU. La mayoría de las ITU ocurre en mujeres sin enfermedades de base y sin anomalías funcionales o estructurales del tracto urinario, con pico de incidencia entre los 18 y los 39 años, las edades de máxima actividad sexual, el principal factor de riesgo (4).

1.1.1 Clasificación y manifestaciones clínicas

Las ITU se clasifican principalmente en dos entidades clínicas en función del segmento de tracto urinario afectado: ITU de vías urinarias bajas o cistitis e ITU de vías urinarias altas o pielonefritis aguda (5).

La cistitis se debe a la irritación de la mucosa uretral y vesical a raíz de la proliferación bacteriana, y sus síntomas característicos son disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico; la fiebre es infrecuente y, si está presente, sugiere afectación de vías urinarias altas. Las manifestaciones clínicas clásicas de la pielonefritis incluyen fiebre con escalofríos y dolor en flanco asociado a los síntomas de vías urinarias bajas previamente descritos. La afectación del parénquima renal

puede provocar que el dolor se sienta en epigastrio o que se irradie desde el flanco a uno de los cuadrantes inferiores. Un intenso dolor en flanco irradiado a ingle es infrecuente y sugiere la presencia concomitante de un cálculo renal (5).

La ITU se manifiesta con diferente sintomatología en dos grupos de edad: pacientes menores de 2 años y pacientes muy ancianos (más de 80 años) y/o frágiles. Los pacientes menores de dos años se presentan con síntomas inespecíficos, tales como disminución de ingesta, vómitos, irritabilidad, ictericia (en neonatos) o fiebre aislada (6). Los pacientes muy ancianos, frágiles o residentes de centros de larga estancia pueden presentar deterioro cognitivo, síndrome confusional, caídas frecuentes, incontinencia urinaria, anorexia o malestar general como única manifestación clínica de una ITU (7).

1.1.2 Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de ITU se realiza al demostrar bacteriuria significativa en pacientes con síntomas compatibles. Para ello, el primer paso consiste en la obtención de una muestra de orina, para lo que existen tres técnicas principales: orina de micción media, sondaje vesical y punción-aspiración suprapúbica (1).

La orina de micción media es la técnica más utilizada, en la que la porción inicial de la micción se descarta y luego se recoge la porción media de la orina en un contenedor estéril para así reducir la contaminación con bacterias de la flora uretral (1). El punto más importante es que la orina recogida no entre en contacto con los genitales externos, especialmente en mujeres; otras medidas de higiene a mayores, como la limpieza previa del periné, no han demostrado beneficio añadido en la reducción de la tasa de contaminación (8). El sondaje vesical permite evitar la posible contaminación de la orina con bacterias de la flora uretral, aunque debido al riesgo de provocar una ITU yatrogénica, solo se considera indicada en aquellos pacientes en que no es posible obtener orina de micción media, tales como pacientes pediátricos, inmovilizados, etc (1). La punción-aspiración suprapúbica es el patrón de oro en la recolección de orina dado que no deberían crecer bacterias en la muestra obtenida y el riesgo de contaminación es extremadamente bajo. Se ha postulado que el uso de ecografía puede mejorar la tasa de éxito de la técnica (9).

Una vez obtenida la muestra de orina, debe procederse a su análisis mediante método directo (i.e. urocultivo) o mediante métodos indirectos (p.e. reducción de nitratos, esterasa leucocitaria, etc.). El cultivo de orina o urocultivo sirve para determinar la concentración de bacterias viables en la muestra y se expresa en unidades formadoras de colonias/mL (UFC/mL) (1). Clásicamente se consideraba que la bacteriuria solo era significativa con un recuento igual o superior a 10^5 UFC/mL, mientras que los recuentos inferiores eran atribuidos a contaminación en el proceso de recolección de la orina (10). Este criterio tradicional ha sido modificado y actualmente el número de bacterias que implican una bacteriuria significativa es variable en función del sexo, la sintomatología y la técnica de recogida de la orina (11).

1.1.3 Patogenia y principales uropatógenos

Clásicamente se consideraba que, en condiciones normales, las vías urinarias eran estériles y que solo la uretra distal estaba colonizada por flora cutánea y vaginal (12); hoy en día, el avance en las técnicas de urocultivo y la secuenciación de ADN han permitido el

descubrimiento de la microbiota urinaria femenina (MUF), compuesta principalmente por especies de *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*. La MUF varía entre individuos, y se caracteriza en función de dos parámetros: riqueza y uniformidad. La riqueza mide el número de especies bacterianas aisladas en una muestra y la uniformidad mide el grado en que las especies aisladas son igualmente abundantes en la muestra. Cada muestra se puede categorizar en un urotipo determinado por el microorganismo predominante (13).

Se han descrito dos vías por las cuales las bacterias pueden invadir y diseminarse por el tracto urinario: la vía ascendente y la vía hematógena (5).

La vía ascendente se inicia con la colonización de la zona vaginal y periuretral por microorganismos de la flora fecal, que posteriormente ascienden a la vejiga y, con menor frecuencia, al parénquima renal (12). Se ha constatado que la vía ascendente es la ruta más habitual en la adquisición de ITU, lo que determina que los microorganismos más frecuentemente aislados sean de origen entérico, i.e., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. Esta evidencia explica la mayor incidencia de ITU en mujeres y el riesgo incrementado en pacientes que han sido sondados o sometidos a intervención urológica. Las mujeres poseen una uretra más corta y es más susceptible de contaminación por flora colónica que reside en la piel del periné; es más, en las pacientes que padecen ITU recurrentes, la mucosa del introito vaginal suele estar colonizada por *Escherichia coli* y especies de *Enterococcus* en lugar de las especies de *Lactobacillus* que constituyen la flora vaginal normal. En varones, la mayor longitud de la uretra y las propiedades antibacterianas de las secreciones prostáticas constituyen una barrera frente a la infección por esta vía (14).

La vía hematógena consiste en la infección del parénquima renal (i.e. pielonefritis) por microorganismos procedentes del torrente sanguíneo (5). La pielonefritis de origen hematógeno es extremadamente rara y los microorganismos causales se restringen a uropatógenos poco comunes, tales como *Staphylococcus aureus*, especies de *Candida* o *Salmonella* y *M. tuberculosis*, que habían causado una infección primaria en otra localización (p.e. endocarditis o bacteriemia por *Staphylococcus aureus*) (12,14). No obstante, la pielonefritis hematógena es raramente causada por bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* (5).

1.2 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO DE ORIGEN NOSOCOMIAL

Una ITU se considera nosocomial o de origen hospitalario si se ha adquirido en una institución sanitaria o, en términos generales, si se relaciona con la asistencia sanitaria (15).

1.2.1 Epidemiología, factores de riesgo y complicaciones

El estudio de prevalencia realizado por el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) en el período 2011-2012 observó que el 19% de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria habían sido ITU (16).

Se estima que el 75% de las ITU de origen nosocomial se asocian a cateterismo urinario previo (17). Se distinguen tres modalidades de cateterismo urinario en función de la duración del mismo: cateterismo de corta duración, cateterismo único o intermitente y cateterismo

permanente. Entre el 15% y el 25% de los pacientes hospitalizados son subsidiarios de cateterismo de corta duración con sonda urinaria, que la portan una media de 2 a 4 días. En estos casos, la incidencia de bacteriuria asintomática, que se define como la presencia de un urocultivo positivo ($> 10^5$ UFC/mL) en ausencia de síntomas urinarios, se estima entre el 3% y el 6% por día si se utiliza un sistema de drenaje cerrado (18,19).

El coste sobreañadido que implican las ITU asociadas a cateterismo urinario es modesto en comparación con otras infecciones asociadas a dispositivos, tales como neumonía asociada a intubación o bacteriemia asociada a catéter vascular; no obstante, el elevado número de pacientes portadores de catéter urinario deriva en una notable carga de morbilidad y de coste adicional (20).

La bacteriemia adquirida en el contexto de una ITU nosocomial es una complicación que asocia una tasa de mortalidad del 13% aproximadamente. Se estima que el 15% de las bacteriemias nosocomiales son de origen urinario y que la bacteriuria es la principal fuente de bacteriemias entre pacientes hospitalizados (21).

1.2.2 Influencia del cateterismo urinario en la patogenia

El cateterismo urinario supone una irrupción en los mecanismos de defensa innatos del tracto urinario que previenen la migración y proliferación de microorganismos uropatógenos en la vejiga. A los mecanismos patogénicos descritos previamente se añaden dos nuevas rutas resultantes de la interacción con la sonda urinaria: la ruta extraluminal y la ruta endoluminal. La ruta extraluminal consiste en el ascenso de los uropatógenos a través de la superficie externa del catéter; los microorganismos implicados son endógenos y proceden de la flora gastrointestinal y perineo del paciente. La ruta endoluminal se basa en la contaminación del sistema de drenaje urinario; los microorganismos adquiridos endoluminalmente son exógenos y proceden de la transmisión cruzada a través de las manos del personal sanitario (22). Un estudio evaluó la magnitud de cada ruta en la adquisición de ITU asociada a cateterismo urinario; sus resultados estiman que el 66% de las ITU estudiadas fueron adquiridas por ascenso extraluminal, mientras que el 34% se debieron a contaminación endoluminal (23).

La capacidad de síntesis de una biopelícula (en inglés: *biofilm*) constituye otro aspecto fundamental de la patogenia de la ITU asociada al sondaje urinario y que deriva de la interacción entre los microorganismos uropatógenos y la superficie del catéter. Una biopelícula se define como una comunidad estructurada de microorganismos que subsisten en una matriz polimérica sintetizada por los propios microorganismos y adherida a una superficie viva o inerte (Figura 1). La microcolonia es la unidad estructural básica de las biopelículas, que está compuesta por un 10-25% de células y un 75-90% de matriz de exopolisacáridos (24). Las bacterias que cohabitan en una biopelícula, en fase sésil o estacionaria, ven reducido su crecimiento y capacidad de división en comparación con las bacterias en fase planctónica (i.e. no agregadas en una biopelícula) (18).

Se han descrito múltiples mecanismos que condicionan una menor susceptibilidad a los antimicrobianos en bacterias que residen en biopelículas: a) incapacidad del antimicrobiano para penetrar todo el espesor de la biopelícula debido a la matriz de exopolisacáridos (resistencia extrínseca); b) la reducción en las tasas de crecimiento y división disminuye la efectividad de antimicrobianos que dependen de estos factores (p.e. β -lactámicos); c) las

bacterias sésiles presentan cambios fenotípicos en la expresión de dianas moleculares (resistencia intrínseca) con respecto a su contraparte planctónica; d) transferencia de información genética y de plásmidos en el interior de la biopelícula; e) las bacterias sésiles resisten concentraciones de antimicrobianos entre 1000 y 1500 veces superiores a la concentración que resistirían bacterias planctónicas de la misma especie (25).

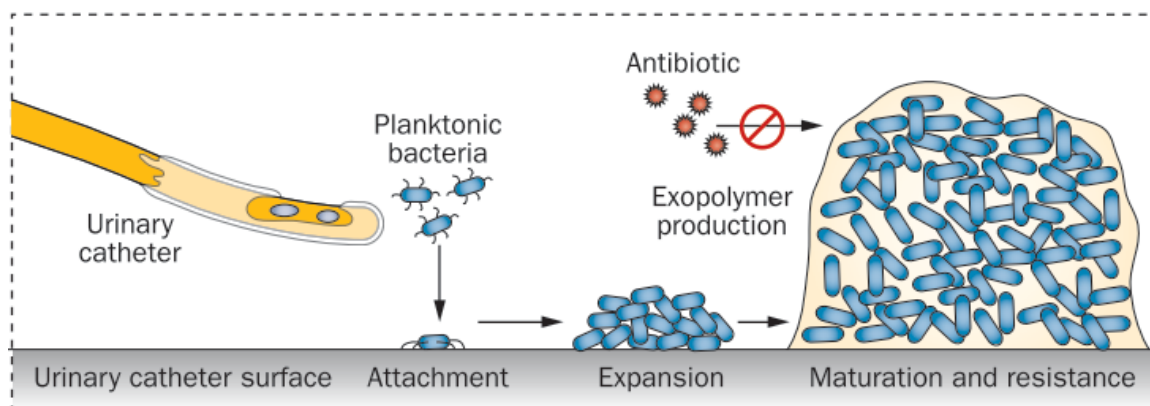


Figura 1. Formación de la biopelícula. Imagen extraída y adaptada de Zowawi et al. (26).

1.2.3 Etiología y tratamiento

El EPINE-EPPS (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España – *European Point Prevalence Survey*) se define y organiza como un sistema de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y de otras infecciones de los pacientes ingresados en hospitales de España (27). El estudio EPINE-EPPS realizado en 2019 detectó 749 ITU de origen nosocomial (16,19% del total de IRAS), de las que el 62,08% tuvieron antecedente de cateterismo urinario en los 7 días previos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en ITU nosocomial fueron bacilos gramnegativos enterobacterias (61,56%), seguido de cocos grampositivos (16,97%) y bacilos gramnegativos no fermentadores (13,36%). Las especies aisladas con mayor frecuencia fueron, en orden descendente: *Escherichia coli* (32,73%), *Klebsiella pneumoniae* (12,76%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,71%), *Enterococcus faecalis* (8,56%), *Enterococcus faecium* (8,56%), *Proteus spp.* (6,16%) y *Candida albicans* (4,80%) (28).

La determinación del tratamiento empírico de una ITU nosocomial debe ajustarse a los sistemas de vigilancia local y empieza por establecer la categoría clínica de la ITU: cistitis o pielonefritis/sepsis urinaria. La bacteriuria asintomática no debe ser tratada con antimicrobianos, salvo excepciones (p.e. previo a cirugía urológica, etc.). Se debe solicitar urocultivo previo al inicio de tratamiento antimicrobiano y, si presenta pielonefritis/sepsis urinaria, también hemocultivo. Se recomienda el recambio de la sonda urinaria en pacientes portadores para evitar la recidiva por persistencia de las bacterias en biopelículas (18).

La cistitis puede ser tratada con fosfomicina oral en dosis única, aunque también se puede emplear amoxicilina-clavulánico oral durante 3-7 días en pacientes sin antibioterapia previa y en unidades con bajo riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (18).

La pielonefritis/sepsis urinaria debe ser tratada con antibioterapia intravenosa en medio hospitalario durante 10-14 días, que puede ser dirigida mediante la tinción de Gram: si muestra

grampositivos, amoxicilina-clavulánico cubriría *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, aunque si se sospecha SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) por colonización previa o en alérgicos a β -lactámicos se optará por vancomicina; si muestra gramnegativos o no se dispone de tinción de Gram en paciente con sepsis grave o factores de riesgo para microorganismos multirresistentes, se recurrirá a un carbapenem antipseudomónico (imipenem, meropenem), al que se añadirá amikacina si asocia shock séptico. Ertapenem (un carbapenem no antipseudomónico) es una opción terapéutica en ITU nosocomial no grave, con ausencia de exposición a antibióticos en los últimos tres meses y en áreas de bajo riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*. Piperacilina-tazobactam es una alternativa a los carbapenemas antipseudomónicos. En alérgicos a β -lactámicos, amikacina y colistina pueden ser una alternativa (18).

La pielonefritis aguda no complicada y sin datos de sepsis puede ser tratada con cefalosporinas de 3ª generación (p.e. ceftriaxona). La duración del tratamiento antibiótico de la pielonefritis aguda no está bien establecido y varía según el antibiótico utilizado: las fluoroquinolonas demuestran efectividad aceptable en pautas de 7 días con ciprofloxacino y de 5 días con levofloxacino a dosis altas. Se dispone de pocos datos respecto a los β -lactámicos, por lo que se recomiendan ciclos de 10-14 días (29).

1.3 RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN *ENTEROBACTERIACEAE*

Se han descrito múltiples mecanismos por los que las bacterias gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae* pueden adquirir resistencia al efecto de los antibióticos (Figura 2): a) enzimas modificadoras o hidrolizadoras de antibióticos, tales como β -lactamasas o enzimas modificadoras de aminoglucósidos; b) mutación o disminución de expresión de porinas, que reduce la permeabilidad de la membrana a los antibióticos; c) incremento de la actividad o expresión de bombas de expulsión; d) modificación de la diana farmacológica sobre la que actúa el antibiótico, que explica la resistencia a las quinolonas; e) mutación en la estructura del lipopolisacárido, que explica la resistencia a las polimixinas (26).

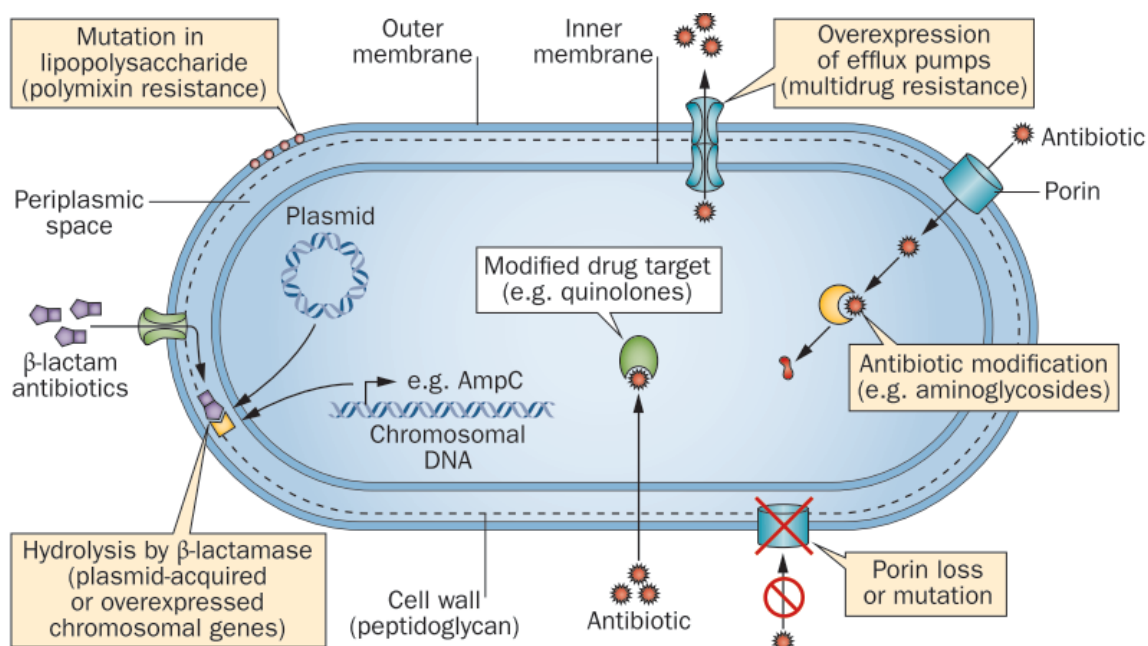


Figura 2. Mecanismos de resistencia antibiótica en bacterias gramnegativas. Imagen extraída y adaptada de Zowawi et al. (26).

1.3.1 Resistencia a β -lactámicos

Los β -lactámicos son antibióticos fundamentales en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias. Este grupo de fármacos interfiere en la biosíntesis de pared bacteriana al inhibir covalentemente a las proteínas de unión a penicilinas (PBP, por sus siglas en inglés). Se clasifican en cuatro subgrupos según su estructura molecular: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactámicos. Los mecanismos por los que las bacterias gramnegativas resisten la acción de los β -lactámicos son: producción de enzimas hidrolizadoras, incremento de expresión de bombas de expulsión y mutación de porinas; no obstante, la hidrólisis por β -lactamasas es el mecanismo predominante (30).

Las β -lactamasas constituyen un espectro de proteínas hidrolizadoras de β -lactámicos que se distinguen por tres parámetros: estructura molecular, espectro de hidrólisis y localización de los genes codificadores (Figura 3). La clasificación de Ambler divide a las β -lactamasas según su estructura molecular en cuatro categorías: clase A o serina- β -lactamasas; clase B o metalo- β -lactamasas; clase C, cefalosporinasas o AmpC; clase D u oxacilinasas. Las β -lactamasas pueden ser de codificación cromosómica (resistencia intrínseca) o de codificación plasmídica (resistencia adquirida). El espectro de hidrólisis las agrupa en tres categorías: penicilinasas (penicilinas y cefalosporinas de 1ª generación), β -lactamasas de espectro extendido (cefalosporinas de 2ª y 3ª generación \pm cefalosporinas de 4ª generación) y carbapenemasas (carbapenemas y otros β -lactámicos) (31).

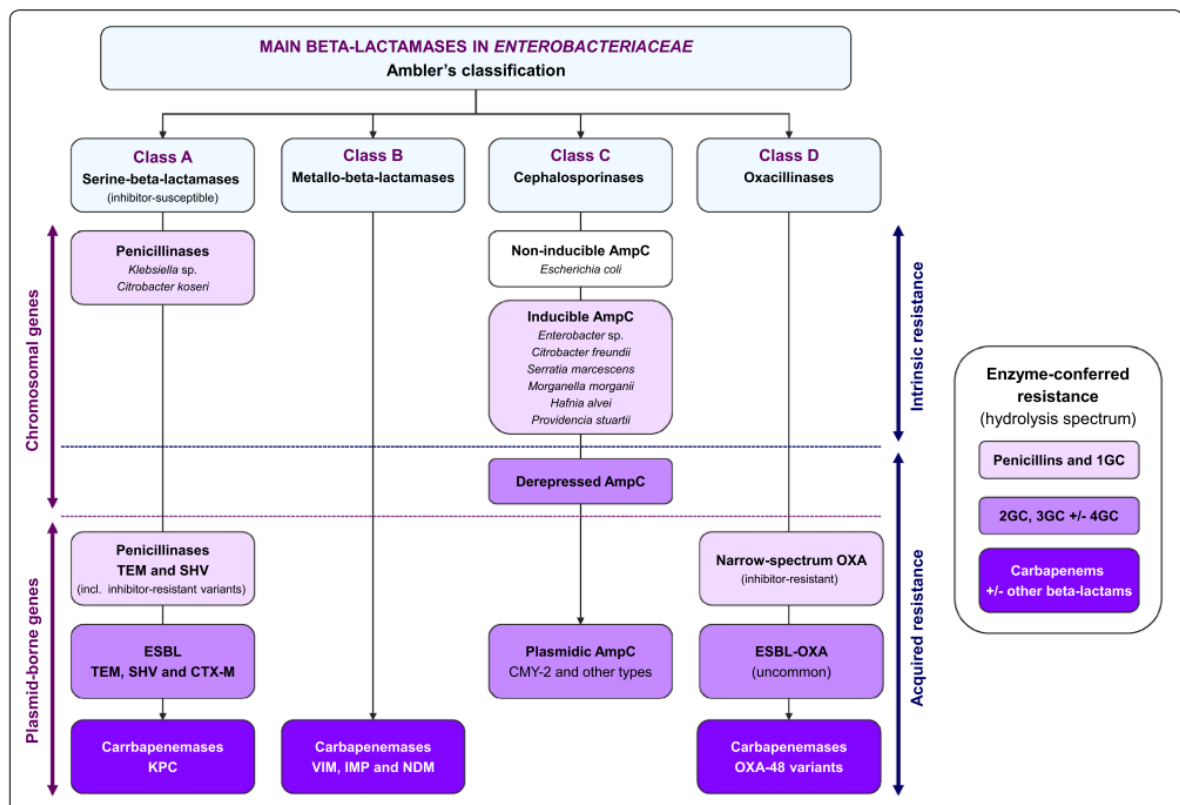


Figura 3. Clasificación de las β -lactamasas. Imagen extraída y adaptada de Ruppé et al. (31).

1.3.2 Resistencia a otros antibióticos

La resistencia a aminoglucósidos en *Enterobacteriaceae* se basa en enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME, por sus siglas en inglés) que actúan sobre diferentes radicales del antibiótico (fosfotransferasas, nucleotidiltransferasas y acetiltransferasas). *Providencia stuartii* y *Serratia marcescens* poseen resistencia intrínseca a determinados aminoglucósidos. Las especies intrínsecamente susceptibles pueden adquirir genes codificadores de AME a través de plásmidos, que asocian con frecuencia β LEE u otros determinantes de resistencia (31).

Las especies de *Enterobacteriaceae* adquieren resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas mediante mutaciones cromosómicas en los genes codificadores de la ADN-girasa (*gyrA*) y de la topoisomerasa-IV (*parC*). También se han descrito mecanismos de resistencia mediados por transmisión plasmídica: Qnr, una proteína que mimetiza el ADN y confiere resistencia de bajo nivel a fluoroquinolonas; AAC(6')-Ib-cr, una enzima modificadora de aminoglucósidos con espectro ampliado a ciprofloxacino y norfloxacino; y QepA, una bomba de expulsión. Cabe destacar que estos determinantes plasmídicos de resistencia a fluoroquinolonas se asocian con frecuencia a β LEE (31).

La resistencia a colistina se basa en mutaciones de genes implicados en la polaridad de la membrana externa bacteriana. No se han descrito determinantes transferibles de resistencia a colistina. No obstante, las especies de *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* y *Serratia* poseen resistencia intrínseca a este antibiótico (31).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio consiste en determinar el porcentaje de resistencia de las dos principales enterobacterias causantes de ITU nosocomial (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) a los antimicrobianos más relevantes en cuanto a su tratamiento (ver *Materiales y métodos*) en función de las siguientes variables:

- Segmento de edad de la población estudiada: pediátrica o adulta.
- Región continental: África, América, Asia, Europa u Oceanía.
- Desarrollo socioeconómico del país de la población estudiada: desarrollado o en vías de desarrollo según la clasificación del Fondo Monetario Internacional (32).

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión sistemática hemos seguido la lista de verificación de 27 ítems del protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (33).

Se ha utilizado el siguiente software:

- Microsoft Word: elaboración del documento definitivo.
- Microsoft Excel: almacenamiento de datos y creación de figuras.
- Microsoft PowerPoint: elaboración del diagrama de flujo.
- Mendeley (1.19.8): gestión de referencias bibliográficas.

3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El motor de búsqueda empleado ha sido PubMed, con la siguiente fórmula de búsqueda:

```
((Urinary Tract Infections[MeSH Terms]) OR (UTI[Title/Abstract]) OR (urinary tract infection*[Title]) OR (uropathogen*[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistance, Bacterial[MeSH Terms]) OR (drug resistance[Title/Abstract]) OR (antibiotic resistance[Title/Abstract]) OR (susceptibility[Title/Abstract]) OR (antimicrobial resistance[Title/Abstract])) AND ((Enterobacteriaceae[MeSH Terms]) OR (Uropathogenic Escherichia coli[MeSH Terms]) OR (Klebsiella pneumoniae[MeSH Terms]) OR (coli[Title/Abstract]) OR (Klebsiella[Title/Abstract])) AND ((Cross Infection[MeSH Terms]) OR (inpatient*[Title/Abstract]) OR (nosocomial[Title/Abstract]) OR (long term[Title/Abstract]) OR (healthcare associated[Title/Abstract]) OR (hospital acquired[Title/Abstract])) AND ("2015/01/01"[Date - Publication] : "2021/02/16"[Date - Publication])
```

3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Sobre los artículos obtenidos hemos aplicado los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios prospectivos, retrospectivos o transversales que incluyan antibiograma de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* causantes de ITU nosocomial, ya sea de vías urinarias altas o bajas.
- El antibiograma debe contener al menos un antibiótico de los analizados.
- Tamaño muestral superior a 30.
- Estudios a texto completo en inglés o español publicados entre 2015 y 2021 (fecha última búsqueda: 16/02/2021).

Hemos aplicado los siguientes criterios de exclusión:

- Datos de resistencia antimicrobiana no segregados según origen de ITU (infección comunitaria vs IRAS).
- Perfil de resistencia antimicrobiana no disponible o inadecuada exposición de datos.
- Datos de resistencia antimicrobiana no segregados por tipo de IRAS.
- Datos de resistencia antimicrobiana no segregados por especie bacteriana.
- Datos de resistencia antimicrobiana de muestras de bacterias con factores de resistencia previamente conocidos (p.e. β LEE+).
- Datos de resistencia antimicrobiana procedentes de revisión sistemática o narrativa.

3.3 PROTOCOLO DE EVALUACIÓN

Los estudios obtenidos con la estrategia de búsqueda previamente comentada han sido sometidos a un primer cribado por resumen; excluimos los artículos cuya metodología no se correspondía con el tema de este estudio. Los artículos cribados fueron evaluados a texto completo según los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos; se adjunta el motivo de exclusión de los artículos descartados en esta fase.

3.4 EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS DE DATOS

Hemos filtrado y evaluado los artículos obtenidos en base a los criterios de inclusión y exclusión. Hemos elaborado dos tablas (una para cada especie a estudio) para el almacenamiento y síntesis de los datos. Hemos analizado la resistencia a los siguientes antibióticos:

- β -lactámico e inhibidor de β -lactamasa: amoxicilina-clavulánico (AMC) y piperacilina-tazobactam (TZP).
- Cefalosporina de 2ª generación: cefuroxima (CXM).
- Cefalosporinas de 3ª generación: cefotaxima (CTX), ceftriaxona (CRO) y ceftazidima (CAZ).
- Carbapenemas: ertapenem (EPT), imipenem (IPM) y meropenem (MEM).
- Aminoglucósidos: amikacina (AMK) y gentamicina (GEN).
- Ciprofloxacino (CIP).
- Fosfomicina (FOS).
- Nitrofurantoína (NIT).
- Trimetoprima-sulfametoxazol (SXT).
- Colistina (COL).

Cada muestra ha sido categorizada en función de las siguientes variables (si indicado en el artículo):

- Primer autor.
- Año de publicación del estudio.
- Segmento de edad de la población estudiada: pediátrica o adulta.
- Región continental: África, América, Asia, Europa u Oceanía.

- Desarrollo socioeconómico del país de la población estudiada: desarrollado o en vías de desarrollo según la clasificación del Fondo Monetario Internacional (32).

Los datos se han extraído directamente de los artículos y se han incorporado a dos tablas previamente elaboradas con Microsoft Excel, una para cada especie. Para cada estudio incluido hemos recogido su tamaño muestral, el número de cepas que han sido testeadas contra cada antimicrobiano (nT) y el número de cepas que han resultado resistentes a cada antimicrobiano (nR). Así, para hallar el porcentaje o tasa de resistencia (%R) de una especie bacteriana a un determinado antimicrobiano, hemos dividido el sumatorio de nR entre el sumatorio de nT de los distintos estudios que aportan datos sobre ese antimicrobiano. Hemos considerado equivalentes la tasa de resistencia y la tasa de no susceptibilidad para facilitar la síntesis de los datos.

3.5 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis del perfil de resistencia antimicrobiana se realizó mediante el cálculo de las tasas globales de resistencia para cada antimicrobiano. Luego, analizamos las tasas de resistencia por subgrupos según desarrollo económico del país y segmento de población, para lo que calculamos las tasas de resistencia de cada subgrupo para cada antimicrobiano y posteriormente hallamos la diferencia absoluta de tasas de resistencia ($|\%R1-\%R2|$); este comparador nos permite cuantificar la diferencia de las tasas de resistencia entre los subgrupos analizados. Por último, comparamos los datos del EPINE-EPPS 2019 (28) con los de nuestra revisión, para lo que calculamos las tasas de resistencia para las cefalosporinas de tercera generación (CTX, CRO y CAZ) y carbapenemas (ETP, IPM y MEM) con los datos procedentes de países desarrollados de Europa.

4. RESULTADOS

4.1 PROTOCOLO: DIAGRAMA DE FLUJO

Identificamos 277 artículos siguiendo la estrategia de búsqueda previamente descrita. No hubo artículos duplicados al proceder todos de la misma base de datos electrónica. Después del cribado por resumen, obtuvimos 135 artículos para evaluar a texto completo. Tras aplicar los criterios de selección, excluimos 108 artículos por razón determinada e incluimos 27 artículos en la revisión sistemática, de los que 25 artículos aportan datos para *E. coli* y 11 artículos aportan datos para *K. pneumoniae*. La Figura 4 muestra el diagrama de flujo que resume las fases de la revisión sistemática.

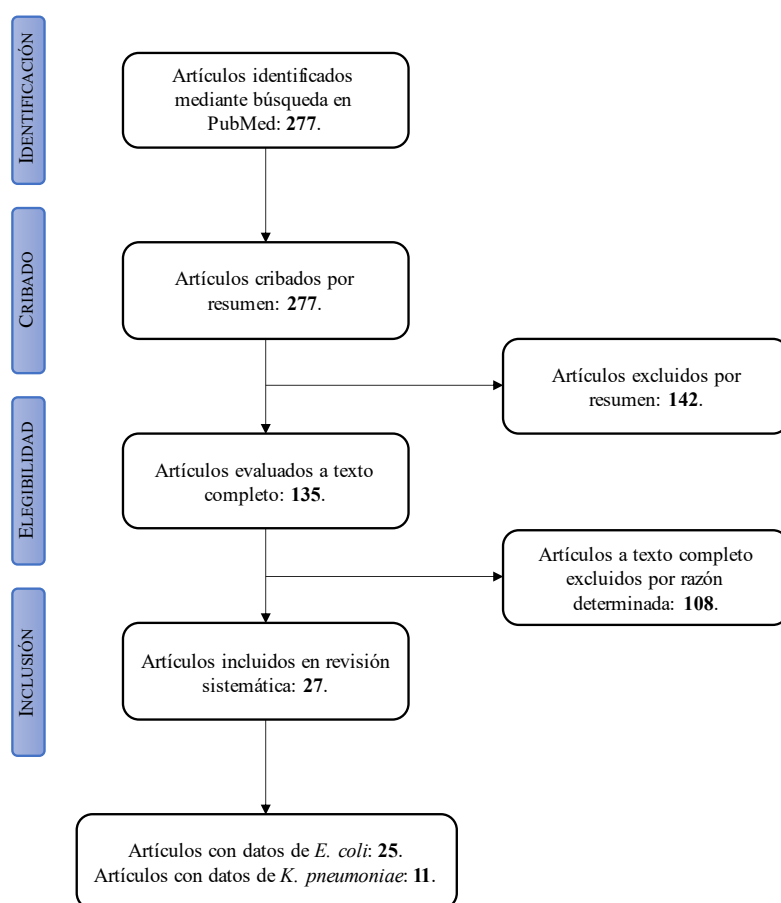


Figura 4. Diagrama de flujo.

La Tabla 1 muestra las razones de exclusión de artículos evaluados para elegibilidad.

Razón de exclusión	n
Datos no segregados según origen de infección	46
Perfil de resistencia antimicrobiana no disponible o inadecuada exposición de datos	27
Datos no segregados por tipo de infección	8
Artículo a texto completo no disponible en inglés o español	7
Muestra de cepas β LEE+	6
Muestra insuficiente (n<30)	5
Datos no segregados por especie	5
Datos de IRAS no disponibles	2
Datos de revisión narrativa o sistemática	2
Total	108

Tabla 1. Razones de exclusión de estudios evaluados para elegibilidad.

La Tabla 2 muestra los artículos incluidos en la revisión sistemática; en cada artículo se especifica el segmento de población (adulto o pediátrico), la región continental y el nivel de desarrollo económico del país del estudio, así como el número de cepas (n) de cada especie bacteriana que aportan datos a la revisión sistemática.

Primer autor	Año de publicación	Segmento de población	Región continental	Nivel de desarrollo económico del país	Datos <i>E. coli</i> (n)	Datos <i>K. pneumoniae</i> (n)	Referencia bibliográfica
Eure	2021	Adulta	América	Desarrollado	✓ (2539)	×	(34)
Demir	2020	Pediátrica	Asia	En vías de desarrollo	✓ (79)	×	(35)
Mahmoud	2020	Adulta	África	En vías de desarrollo	✓ (110)	×	(36)
Nouri	2020	Adulta	Asia	En vías de desarrollo	✓ (832)	✓ (139)	(37)
Peñaranda	2020	Adulta	Europa	Desarrollado	✓ (57)	×	(38)
Sirijatuphat	2020		Asia	En vías de desarrollo	✓ (385)	✓ (119)	(39)
Weiner-Lastinger	2020	Adulta	América	Desarrollado	✓ (33804)	×	(40)
Ziótkowski	2020	Adulta	Europa	En vías de desarrollo	✓ (61)	✓ (32)	(41)
Cantón	2019		Europa	Desarrollado	✓ (220)	✓ (139)	(42)
de Souza	2019		América	En vías de desarrollo	✓ (100)	×	(43)
Eghbalpoor	2019	Adulta	Asia	En vías de desarrollo	×	✓ (60)	(44)
Farajzadah Sheikh	2019		Asia	En vías de desarrollo	✓ (139)	×	(45)
Yazdanesad	2019		Asia	En vías de desarrollo	×	✓ (100)	(46)
Baenas	2018	Adulta	América	En vías de desarrollo	✓ (111)	✓ (52)	(47)
Devrim	2018	Pediátrica	Asia	En vías de desarrollo	✓ (37)	×	(48)
Ramírez-Castillo	2018		América	En vías de desarrollo	✓ (31)	×	(49)
Bidell	2017		América	Desarrollado	✓ (3013)	✓ (1039)	(50)
Bosch-Nicolau	2017	Adulta	Europa	Desarrollado	✓ (47)	×	(51)
Koksal	2017		Asia	En vías de desarrollo	✓ (109)	✓ (61)	(52)
Manyahi	2017		África	En vías de desarrollo	✓ (54)	×	(53)
Rosello	2017	Adulta	Europa	Desarrollado	✓ (17022)	×	(54)
Sugianli	2017	Adulta	Asia	En vías de desarrollo	✓ (241)	✓ (80)	(55)
Jean	2016				✓ (2321)	✓ (575)	(56)
Weiner	2016		América	Desarrollado	✓ (36806)	×	(57)
Ahmed	2015		Asia	En vías de desarrollo	✓ (38)	×	(58)
Jiménez-Alcaide	2015	Adulta	Europa	Desarrollado	✓ (31)	×	(59)
Smithson	2015	Adulta	Europa	Desarrollado	✓ (88)	×	(60)

Tabla 2. Lista de artículos incluidos en la revisión sistemática.

4.2 SÍNTESIS DE LOS DATOS

4.2.1 *Escherichia coli*

25 estudios han aportado datos al análisis de resistencia antimicrobiana de *E. coli*, con un tamaño muestral combinado de 98275 cepas. 24 estudios especificaron la región continental y el nivel de desarrollo económico del país y solo 14 estudios especificaron el segmento de población. La Tabla 3 muestra el tamaño muestral combinado segregado según segmento de población, desarrollo económico del país y región continental.

Segmento de población	Tamaño muestral (n)	Tamaño muestral (%)
Adulta	54943	55,91%
Pediátrica	116	0,12%
Indeterminado	43216	43,97%
Total	98275	100,00%
Desarrollo económico del país	Tamaño muestral	Tamaño muestral (%)
Desarrollado	93627	95,27%
En vías de desarrollo	2327	2,37%
Indeterminado	2321	2,36%
Total	98275	100,00%
Región continental	Tamaño muestral	Tamaño muestral (%)
África	164	0,17%
América	76404	77,75%
Asia	1860	1,89%
Europa	17526	17,83%
Indeterminado	2321	2,36%
Total	98275	100,00%

Tabla 3. Tamaño muestral segregado de los cultivos de *E. coli*.

Respecto a la segregación del tamaño muestral, cabe destacar: 55,91% de los cultivos de *E. coli* proceden de población adulta, mientras que solo el 0,12% proceden de población pediátrica; 95,27% de los cultivos de *E. coli* proceden de países desarrollados, mientras que solo el 2,37% proceden de países en vías de desarrollo; 77,75% de los cultivos de *E. coli* proceden de América y el 17,83% proceden de Europa.

La Tabla 4 y la Figura 5 muestran el análisis del perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *E. coli*. CXM, SXT y AMC presentan las tasas de resistencia más elevadas (63,38%, 59,32% y 41,54%, respectivamente), mientras que los carbapenemas presentan las tasas de resistencia más bajas (IPM: 0,85%, MEM: 0,87% y ETP: 1%). TZP ha sido el β -lactámico e inhibidor de β -lactamasa con menor tasa de resistencia (8,70% vs AMC: 41,54%). CXM presenta mayor tasa de resistencia que las cefalosporinas de tercera generación (CTX: 16,67%, CRO: 17,38% y CAZ: 16,47%). AMK ha sido el aminoglucósido con menor tasa de resistencia (10,44% vs GEN: 21,14%). NIT y FOS presentan tasas de resistencia inferiores al 10% (7,34% y 3,75%, respectivamente).

Antibiótico	nR	nT	% R
AMC	506	1218	41,54%
TZP	838	9628	8,70%
CXM	341	538	63,38%
CTX	13492	80945	16,67%
CRO	14348	82569	17,38%
CAZ	13436	81579	16,47%
ETP	335	33589	1,00%
IPM	500	58760	0,85%
MEM	488	56215	0,87%
AMK	756	7242	10,44%
GEN	938	4437	21,14%
CIP	31303	88374	35,42%
FOS	17	453	3,75%
NIT	1312	17873	7,34%
SXT	10820	18241	59,32%
COL	41	229	17,90%

Tabla 4. Perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Escherichia coli*.

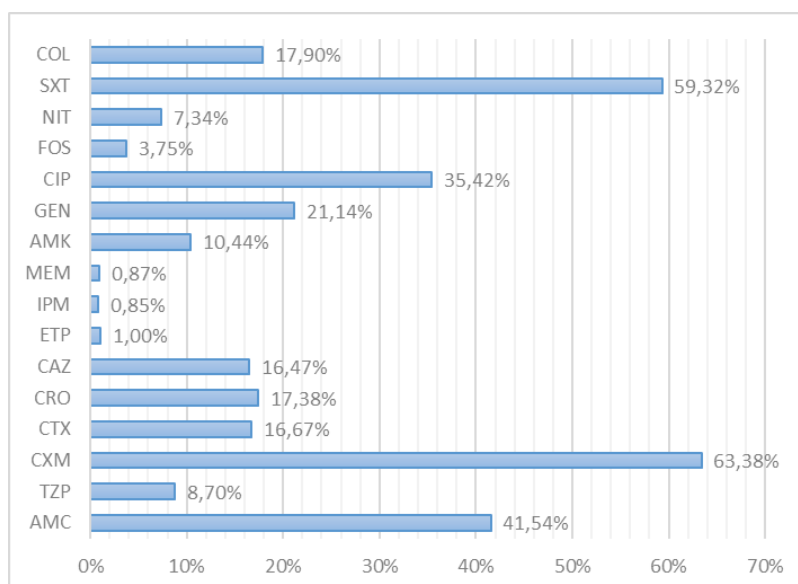


Figura 5. Perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Escherichia coli*.

La Tabla 5 y la Figura 6 muestran el análisis por subgrupos según desarrollo económico del país de origen de los cultivos de *E. coli*. Las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación presentan la mayor diferencia absoluta de tasas de resistencia (CXM: 48,98%, CAZ: 37,37%, CRO: 34,23% y CTX: 32,75%), mientras que IPM, MEM y SXT presentaron la menor diferencia absoluta de tasas de resistencia (2,22%, 2,39% y 2,40%, respectivamente). En países desarrollados: SXT, CIP, CXM y AMC registran las mayores tasas de resistencia (59,59%, 34,33%, 29,52% y 26,42%, respectivamente), mientras que ETP, MEM e IPM registran las menores tasas de resistencia (0,65%, 0,80% y 0,80%, respectivamente). En países en vías de desarrollo: CXM, CIP y SXT registran las mayores tasas de resistencia (78,49%, 57,52% y 57,20%, respectivamente), mientras que FOS, IPM y MEM registran las menores tasas de resistencia (1,05%, 3,02% y 3,19%, respectivamente).

Antibiótico	En vías de desarrollo (nR)	En vías de desarrollo (nT)	En vías de desarrollo (%R)	Desarrollado (nR)	Desarrollado (nT)	Desarrollado (%R)	Diferencia absoluta de tasas (%R1-%R2)
CXM	292	372	78,49%	49	166	29,52%	48,98%
CAZ	479	906	52,87%	12141	78352	15,50%	37,37%
CRO	1008	2027	49,73%	12124	78221	15,50%	34,23%
CTX	150	311	48,23%	12124	78313	15,48%	32,75%
CIP	853	1483	57,52%	29037	84570	34,33%	23,19%
AMC	404	832	48,56%	102	386	26,42%	22,13%
ETP	97	902	10,75%	196	30366	0,65%	10,11%
TZP	302	1911	15,80%	356	5396	6,60%	9,21%
AMK	177	2128	8,32%	468	2793	16,76%	8,44%
FOS	3	287	1,05%	14	166	8,43%	7,39%
NIT	252	1953	12,90%	1060	15920	6,66%	6,24%
GEN	448	1823	24,57%	490	2614	18,75%	5,83%
SXT	1204	2105	57,20%	9616	16136	59,59%	2,40%
MEM	52	1630	3,19%	436	54585	0,80%	2,39%
IPM	48	1587	3,02%	437	54852	0,80%	2,22%
COL	41	229	17,90%	ND	ND	ND	ND

Tabla 5. Análisis por subgrupos según desarrollo económico del país de origen de los cultivos de *E. coli*.

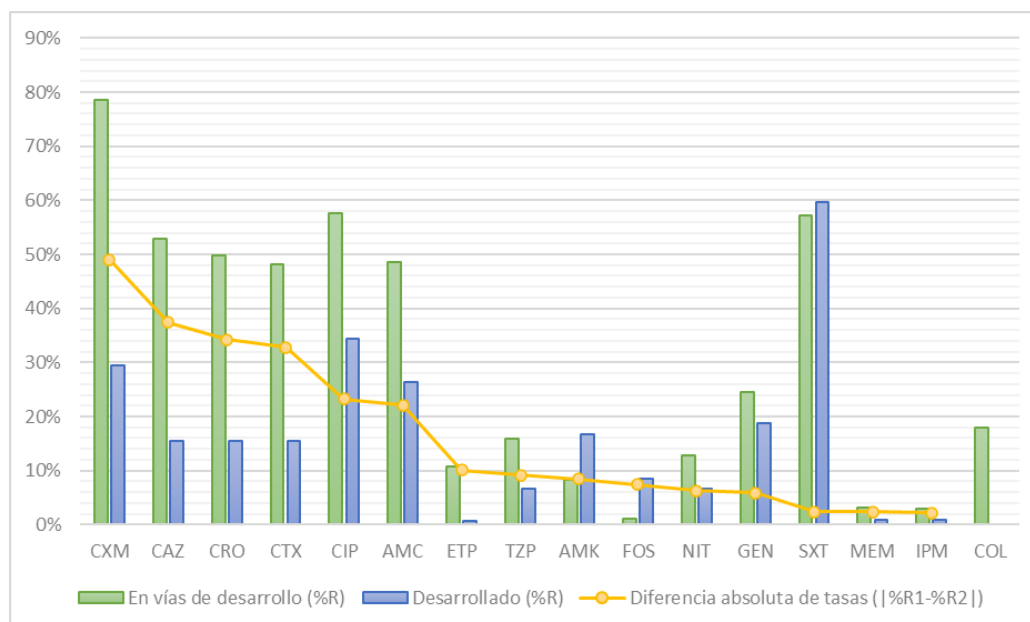


Figura 6. Análisis por subgrupos según desarrollo económico del país de origen de los cultivos de *E. coli*.

La Tabla 6 y la Figura 7 muestran el análisis por subgrupos según el segmento de población del que proceden los cultivos de *E. coli*. Cabe destacar que el subgrupo de población pediátrica está constituido únicamente por los datos de dos estudios realizados en países en vías de desarrollo. CRO, CAZ, CXM y COL registran la mayor diferencia absoluta de tasas de resistencia (56,34%, 52,11%, 28,31% y 27,79%, respectivamente), mientras que SXT, NIT y AMK registran la menor diferencia absoluta de tasas de resistencia (0,09%, 2,38% y 2,59%, respectivamente). En población adulta: SXT, CXM y AMC presentan las mayores tasas de resistencia (59,56%, 59,19% y 54,91%, respectivamente), mientras que IPM, MEM y ETP presentan las menores tasas de resistencia (0,76%, 0,77% y 0,94%, respectivamente). En población pediátrica: CXM, CRO, CAZ y AMC presentan las mayores tasas de resistencia (87,50%, 74,19%, 69,57% y 63,16%, respectivamente), mientras que IPM, COL y MEM presentan las menores tasas de resistencia (4,72%, 4,94% y 6,85%, respectivamente).

Antibiótico	Adulta (nR)	Adulta (nT)	Adulta (%R)	Pediátrica (nR)	Pediátrica (nT)	Pediátrica (%R)	Diferencia absoluta de tasas (%R1-%R2)
CRO	8175	45790	17,85%	23	31	74,19%	56,34%
CAZ	7822	44819	17,45%	80	115	69,57%	52,11%
CXM	277	468	59,19%	28	32	87,50%	28,31%
COL	36	110	32,73%	4	81	4,94%	27,79%
TZP	400	3456	11,57%	31	103	30,10%	18,52%
GEN	834	3969	21,01%	39	106	36,79%	15,78%
ETP	258	27442	0,94%	4	37	10,81%	9,87%
AMC	257	468	54,91%	48	76	63,16%	8,24%
MEM	217	28282	0,77%	5	73	6,85%	6,08%
CIP	16639	46470	35,81%	34	114	29,82%	5,98%
IPM	216	28309	0,76%	5	106	4,72%	3,95%
AMK	599	3928	15,25%	10	79	12,66%	2,59%
NIT	1252	17164	7,29%	6	62	9,68%	2,38%
SXT	10352	17380	59,56%	68	114	59,65%	0,09%
CTX	7601	44539	17,07%	ND	ND	ND	ND
FOS	17	453	3,75%	ND	ND	ND	ND

Tabla 6. Análisis por subgrupos según segmento de población de origen de los cultivos de *E. coli*.

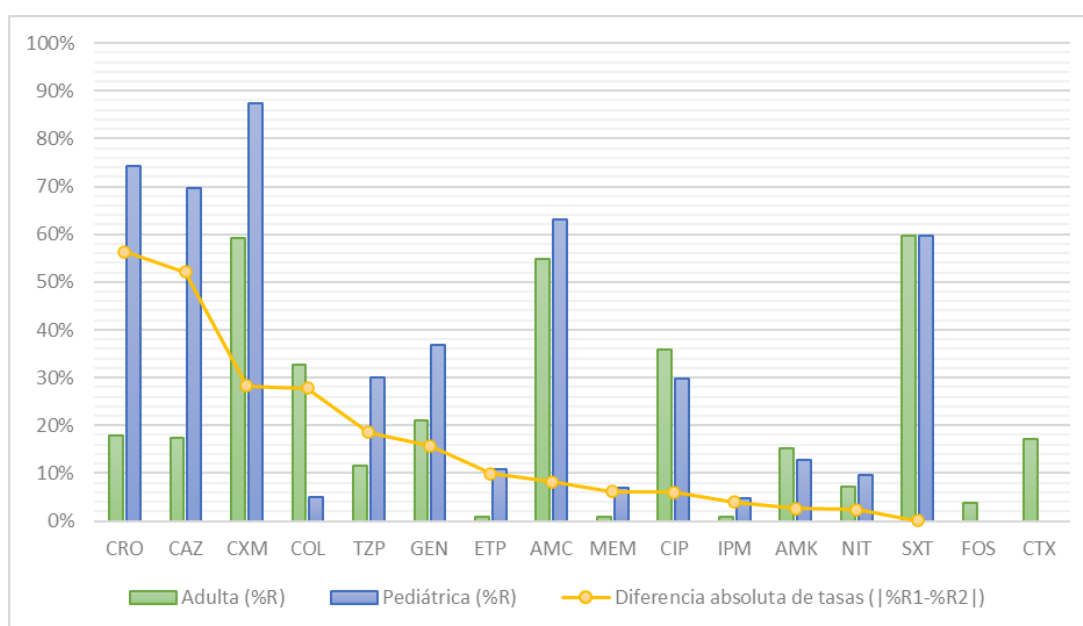


Figura 7. Análisis por subgrupos según segmento de población de origen de los cultivos de *E. coli*.

La Tabla 7 y la Figura 8 muestran el contraste de los datos de nuestra revisión con el EPINE-EPPS 2019 (28) respecto al perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli*, para lo que hemos utilizado los datos procedentes de países desarrollados de Europa. Las tasas de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación de nuestra revisión (CTX: 10,59%, CRO: 10,66% y CAZ: 10,68%) son inferiores a la tasa de resistencia aportada por el EPINE-EPPS 2019 (C3G-R: 18,56%). MEM ha sido el carbapenema con mayor diferencia absoluta de tasas de resistencia (2,55%) respecto a los datos del EPINE-EPPS 2019.

Perfil de resistencia	Países europeos desarrollados (nR)	Países europeos desarrollados (nT)	Países europeos desarrollados (%R)	Diferencia absoluta de tasas (%R1-%R2)
CAR-R (EPINE-EPPS 2019)			2,10%	
ETP	8	298	2,68%	0,58%
IPM	5	353	1,42%	0,68%
MEM	4	86	4,65%	2,55%
C3G-R (EPINE-EPPS 2019)			18,56%	
CTX	1456	13749	10,59%	7,97%
CRO	1456	13657	10,66%	7,90%
CAZ	1473	13788	10,68%	7,88%

Tabla 7. Contraste de los datos de *E. coli* con el EPINE-EPPS 2019 (28).

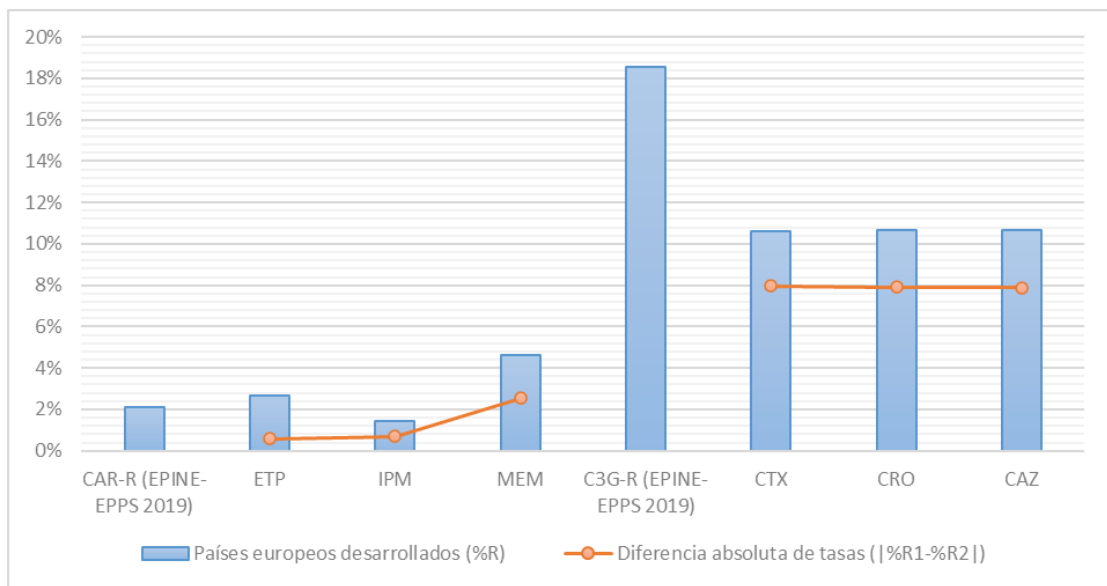


Figura 8. Contraste de los datos de *E. coli* con el EPINE-EPPS 2019 (28).

4.2.2 *Klebsiella pneumoniae*

11 estudios han aportado datos al análisis de resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae*, con un tamaño muestral combinado de 2396 cepas. 10 estudios especificaron la región continental y el nivel de desarrollo económico del país y solo 5 estudios especificaron el segmento de población. La Tabla 8 muestra el tamaño muestral combinado segregado según segmento de población, desarrollo económico del país y región continental. Cabe destacar: 15,15% de los cultivos de *K. pneumoniae* proceden de población adulta, ninguno de población pediátrica y en el 84,85% restante de los cultivos no se pudo determinar el segmento de población de origen; 49,17% de los cultivos de *K. pneumoniae* proceden de países desarrollados, mientras que el 26,84% proceden de países en vías de desarrollo; 45,53% de los cultivos de *K. pneumoniae* proceden de América y el 23,33% proceden de Asia.

Segmento de población	Tamaño muestral (n)	Tamaño muestral (%)
Adulta	363	15,15%
Pediátrica	0	0,00%
Indeterminado	2033	84,85%
Total	2396	100,00%
Desarrollo económico del país	Tamaño muestral (n)	Tamaño muestral (%)
Desarrollado	1178	49,17%
En vías de desarrollo	643	26,84%
Indeterminado	575	24,00%
Total	2396	100,00%
Región continental	Tamaño muestral (n)	Tamaño muestral (%)
América	1091	45,53%
Asia	559	23,33%
Europa	171	7,14%
Indeterminado	575	24,00%
Total	2396	100,00%

Tabla 8. Tamaño muestral segregado de los cultivos de *K. pneumoniae*.

La Tabla 9 y la Figura 9 muestran el análisis del perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *K. pneumoniae*. CXM, NIT y SXT presentan las tasas de resistencia más elevadas (83,93%, 64,16% y 48,30%, respectivamente), mientras que los carbapenemas presentan las menores tasas de resistencia (IPM: 5,53%, MEM: 5,60% y ETP: 6,91%). TZP ha sido el β -lactámico e inhibidor de β -lactamasa con menor tasa de resistencia (19,84% vs AMC: 40,27%). CXM presenta mayor tasa de resistencia que las cefalosporinas de tercera generación (CTX: 25,77%, CRO: 25,64% y CAZ: 25,60%). AMK ha sido el aminoglucósido con menor tasa de resistencia (17,73% vs GEN: 39,74%).

Antibiótico	nR	nT	% R
AMC	149	370	40,27%
TZP	440	2218	19,84%
CXM	94	112	83,93%
CTX	517	2006	25,77%
CRO	555	2165	25,64%
CAZ	534	2086	25,60%
ETP	141	2041	6,91%
IPM	118	2133	5,53%
MEM	82	1465	5,60%
AMK	230	1297	17,73%
GEN	184	463	39,74%
CIP	653	2194	29,76%
FOS	12	67	17,91%
NIT	281	438	64,16%
SXT	256	530	48,30%
COL	ND	ND	ND

Tabla 9. Perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

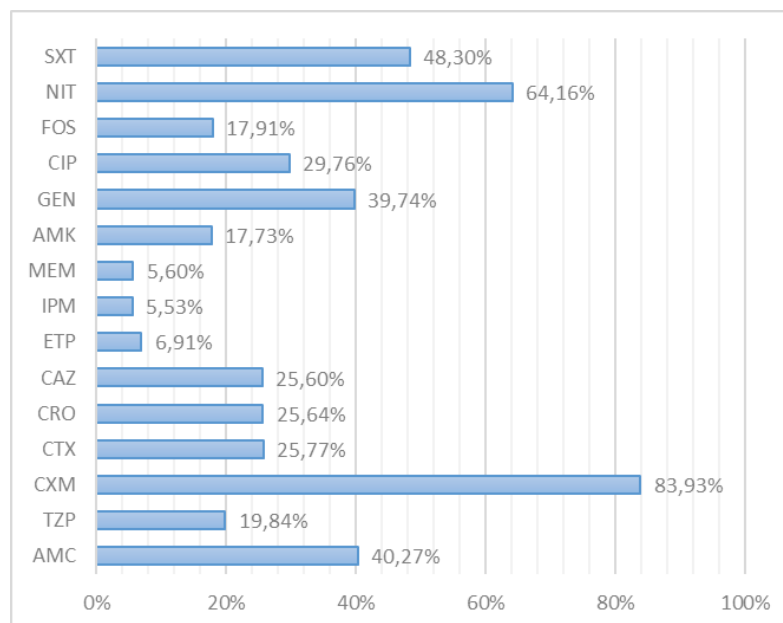


Figura 9. Perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

La Tabla 10 y la Figura 10 muestran el análisis por subgrupos según el nivel de desarrollo económico del país de origen de los cultivos de *K. pneumoniae*. Cabe destacar que el subgrupo de países desarrollados está constituido únicamente por dos estudios. AMC, CAZ, CTX y CIP presentan la mayor diferencia absoluta de tasas de resistencia (64,50%, 54,82%, 49,76% y 48,54%, respectivamente), mientras que MEM, IPM y ETP presentan la menor diferencia absoluta de tasas de resistencia (13,80%, 17,14% y 21,76%, respectivamente). En países desarrollados: CIP, TZP, CAZ y CTX presentan las tasas de resistencia más elevadas (11,15%, 10,00%, 7,64% y 7,56%, respectivamente), mientras que AMC, MEM e IPM presentan las menores tasas de resistencia (0,00%, 1,55% y 1,87%, respectivamente). En países en vías de desarrollo: CXM, AMC y NIT presentan las tasas de resistencia más elevadas (83,93%, 64,50% y 64,16%, respectivamente), mientras que MEM, FOS e IPM presentan las menores tasas de resistencia (15,35%, 17,91% y 19,01%, respectivamente).

Antibiótico	En vías de desarrollo (nR)	En vías de desarrollo (nT)	En vías de desarrollo (%R)	Desarrollado (nR)	Desarrollado (nT)	Desarrollado (%R)	Diferencia absoluta de tasas (%R1-%R2)
AMC	149	231	64,50%	0	139	0,00%	64,50%
CAZ	208	333	62,46%	90	1178	7,64%	54,82%
CTX	145	253	57,31%	89	1178	7,56%	49,76%
CIP	265	444	59,68%	131	1175	11,15%	48,54%
CRO	242	551	43,92%	38	1039	3,66%	40,26%
TZP	193	483	39,96%	116	1160	10,00%	29,96%
AMK	172	583	29,50%	5	139	3,60%	25,91%
ETP	73	292	25,00%	38	1174	3,24%	21,76%
IPM	73	384	19,01%	22	1174	1,87%	17,14%
MEM	66	430	15,35%	16	1035	1,55%	13,80%
CXM	94	112	83,93%	ND	ND	ND	ND
GEN	184	463	39,74%	ND	ND	ND	ND
FOS	12	67	17,91%	ND	ND	ND	ND
NIT	281	438	64,16%	ND	ND	ND	ND
SXT	256	530	48,30%	ND	ND	ND	ND
COL	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 10. Análisis por subgrupos según desarrollo económico del país de origen de los cultivos de *K. pneumoniae*.

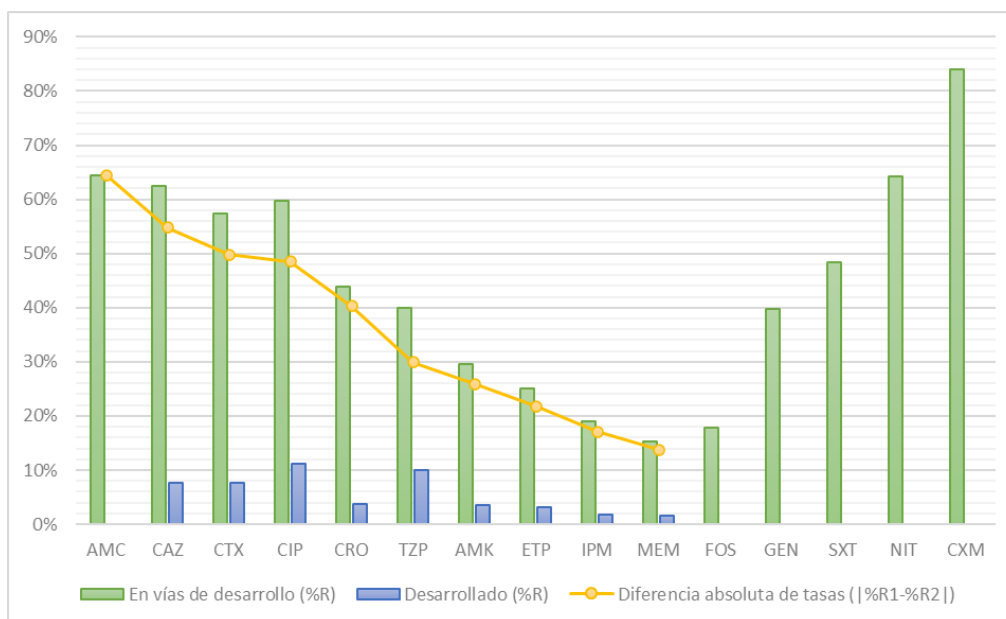


Figura 10. Análisis por subgrupos según desarrollo económico del país de origen de los cultivos de *K. pneumoniae*.

La Tabla 11 y la Figura 11 muestran el contraste de los datos de nuestra revisión con el EPINE-EPPS 2019 (28) respecto al perfil de resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae*, para lo que hemos utilizado los datos procedentes de países desarrollados de Europa. Las tasas de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación de nuestra revisión (CTX: 36,69% y CAZ: 37,41%) son inferiores a la tasa de resistencia aportada por el EPINE-EPPS 2019 (C3G-R: 41,89%). La tasa de resistencia a ETP de nuestra revisión (15,83%) es superior a la tasa de resistencia a carbapenemas aportada por el EPINE-EPPS 2019 (11,15%), mientras que la de IPM (4,32%) es inferior.

Perfil de resistencia	Países europeos desarrollados (nR)	Países europeos desarrollados (nT)	Países europeos desarrollados (%R)	Diferencia absoluta de tasas (%R1-%R2)
CAR-R (EPINE-EPPS 2019)			11,15%	
ETP	22	139	15,83%	4,68%
IPM	6	139	4,32%	6,83%
MEM	ND	ND	ND	ND
C3G-R (EPINE-EPPS 2019)			41,89%	
CTX	51	139	36,69%	5,20%
CRO	ND	ND	ND	ND
CAZ	52	139	37,41%	4,48%

Tabla 11. Contraste de los datos de *K. pneumoniae* con el EPINE-EPPS 2019 (28).

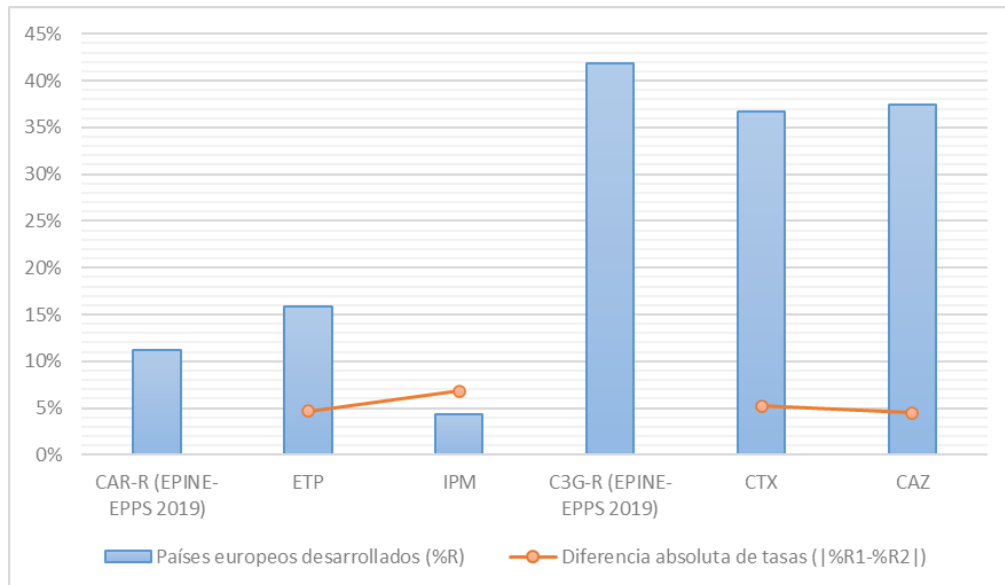


Figura 11. Contraste de los datos de *K. pneumoniae* con el EPINE-EPPS 2019 (28).

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio se ha centrado en el análisis de las tasas de no sensibilidad de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de ITU nosocomial frente a los antibióticos más relevantes en cuanto a su manejo terapéutico. El enfoque de este estudio permite conocer el estado global de la resistencia antimicrobiana y según variables como el desarrollo socioeconómico o la región continental de los países de procedencia de las muestras analizadas. Por tanto, nuestros resultados son orientativos y su principal finalidad es la evaluación actual de la resistencia antimicrobiana. No obstante, cabe destacar la relevancia de los sistemas de vigilancia local para establecer un adecuado tratamiento empírico de la ITU en función de los perfiles de resistencia de cada zona (4).

Un estudio analizó en el período 2016-2017 las tasas de no sensibilidad de *Escherichia coli* productor de ITU comunitaria en Galicia (61), que fueron: 26,2% para ciprofloxacino, 23,9% para cotrimoxazol, 17,8% para amoxicilina-clavulánico, 9,1% para gentamicina, 6,7% para cefotaxima, 3,3% para fosfomicina, 2,4% para nitrofurantoína y 0,05% para imipenem. Tanto en este estudio como en el nuestro se dan ciertas similitudes: tasas de resistencia a carbapenemas iguales o inferiores al 1%, tasas de resistencia de nitrofurantoína y fosfomicina inferiores al 10% y en ambos estudios cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino se hallan entre los antimicrobianos con mayor tasa de resistencia asociada.

Tandogdu et al. (62) investigaron sobre las tasas de resistencia antimicrobiana en patógenos productores de ITU adquirida en hospitales europeos desde 2006 hasta 2017. Los resultados fueron desglosados en tres categorías según el subtipo sindrómico de ITU: cistitis, pielonefritis y urosepsis. Se analizó la efectividad de los antimicrobianos tanto individualmente como en combinaciones. Los datos de *Escherichia coli* para piperacilina-tazobactam muestran un 24,6% de resistencia, aunque la asociación con cotrimoxazol -cuya resistencia se sitúa en 44,3%- reduce a 11,1% la tasa de resistencia. Además, se han hallado incrementos significativos de resistencia en las cepas de *Escherichia coli* productoras de urosepsis para cefuroxima (41,9% urosepsis vs 28,8% ITU total), cefotaxima (40,7% urosepsis vs 23,9% ITU total), ciprofloxacino (59,0% urosepsis vs 43,0% ITU total), etc. Por tanto, su estudio sugiere que la optimización del tratamiento empírico de la ITU nosocomial requiere estratificar según la presentación de la ITU, aunque dichos datos deben ser confirmados por sistemas de vigilancia locales. Por otra parte, cabe destacar los siguientes datos de resistencia para cepas de *Escherichia coli* y la comparación con nuestros resultados: imipenem 3,2% (vs 0,85%), gentamicina 20,3% (vs 21,14%), cotrimoxazol 44,3% (vs 59,32%), ciprofloxacino 43,0% (vs 35,42%), amoxicilina-clavulánico 46,8% (vs 41,54%), piperacilina-tazobactam 24,6% (vs 8,70%) y cefotaxima 23,9% (vs 16,67%).

Una revisión de la resistencia antibiótica en *Escherichia coli* uropatógeno (63) resalta la evolución acelerada de las tasas de resistencia en los países en vías de desarrollo con respecto a los países desarrollados (Figura 12).

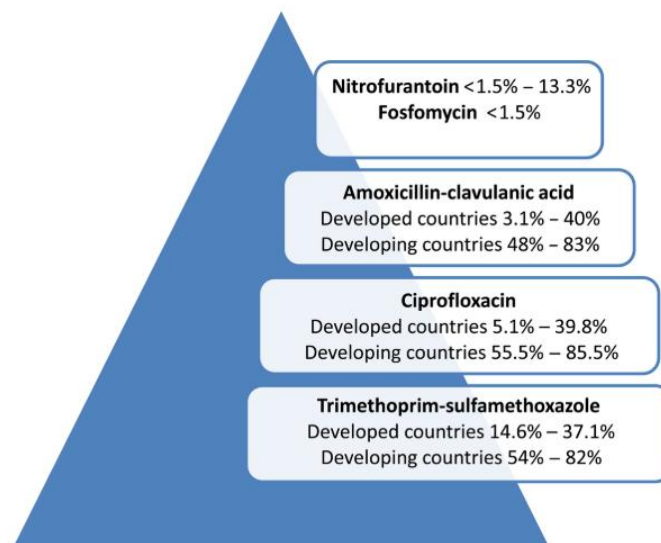


Figura 12. Evolución de la resistencia antibiótica en *Escherichia coli* uropatógeno según desarrollo socioeconómico. Imagen extraída de Kot (63).

La resistencia a penicilinas de *Klebsiella pneumoniae* se identificó por primera vez en la década de 1960, lo que conllevó el descubrimiento de la primera clase de genes codificadores de β -lactamasas (*blaSHV-1* y *blaTEM-1*). Veinte años después, se identifica el primer gen codificador de β LEE (*blaSHV-2*) también en *Klebsiella pneumoniae*. A partir del año 2000, la distribución de β LEE en *Klebsiella pneumoniae* cambia debido a la amplia diseminación de *blaCTX-M* mediante transmisión plasmídica. Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de cepas de *Klebsiella pneumoniae* portadoras de β LEE ha alcanzado un 50% de prevalencia en numerosas partes del mundo (64).

Un estudio realizado en hospitales europeos en el período 2009-2010 determinó que el 17,6% de las cepas de *Escherichia coli* y el 38,9% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* causantes de ITU complicada eran portadoras de β LEE. CTX-M se identificó en un 96,6% de *Escherichia coli* portador de β LEE, con predominio de CTX-M-15 sobre los otros subtipos, mientras que SHV se identificó en el 3,4%. Las β LEE identificadas con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* fueron CTX-M (65,5%, con predominio de CTX-M-15) y SHV (31,0%) (65). Por otra parte, un estudio realizado en un hospital de India mostró que en 2017 el 59,6% de las cepas de *Escherichia coli* uropatógeno eran portadoras de β LEE (66).

La resistencia a carbapenemas en las especies de *Enterobacteriaceae* se debe principalmente a la producción de carbapenemasas, de las que cabe destacar: KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), NDM (*New Delhi metallo- β -lactamase*) y OXA-48 (26). Estas tres categorías de carbapenemasas se consideran de distribución global, aunque cada tipo presenta áreas geográficas de mayor prevalencia: KPC predomina en Estados Unidos y Grecia; OXA-48 se ha identificado principalmente en países mediterráneos, europeos y en India; NDM se originó y diseminó desde India, Pakistán y Reino Unido (67).

Un aspecto fundamental en la transferencia y adquisición de β LEE o carbapenemasas a través de plásmidos es que con frecuencia se asocian a otros determinantes de resistencia antibiótica (p.e. enzimas modificadoras de aminoglucósidos), lo que conlleva la aparición de cepas con fenotipo de multirresistencia (26). Se han definido tres patrones de multirresistencia

según el espectro de no susceptibilidad: a) multirresistente (MDR, por sus siglas en inglés), si la cepa aislada es no susceptible a 1 o más antibióticos de 3 o más categorías antibióticas; b) extensamente resistente (XDR, por sus siglas en inglés), si la cepa aislada es no susceptible a 1 o más antibióticos en todas las categorías antibióticas salvo 2 o menos; c) panresistente (PDR, por sus siglas en inglés), si la cepa aislada es no susceptible a todos los antibióticos de todas las categorías antibióticas (68).

Tenney et al. (69) establecen en su estudio que los factores de riesgo más probables para el desarrollo de ITU por microorganismos multirresistentes son el cateterismo urinario, antecedente de hospitalización, exposición previa a antibióticos y residencia en un centro de larga estancia.

Actualmente, se están investigando nuevos antimicrobianos con el objetivo de incrementar el arsenal terapéutico contra infecciones potencialmente graves producidas por bacterias multirresistentes. Con este motivo se ha desarrollado cefiderocol, una cefalosporina siderófora que ha demostrado no inferioridad a imipenem-cilastatina en el tratamiento de ITU complicada causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, etc. En términos generales, se ha verificado el potente espectro de actividad de cefiderocol contra enterobacterias productoras de β LEE y carbapenemasas (p.e. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), y contra bacilos gramnegativos no fermentadores (p.e. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*) (70).

Siguiendo esta misma línea de investigación se ha desarrollado plazomicina, un aminoglucósido que ya está aprobado para el tratamiento de ITU complicada causada por enterobacterias multirresistentes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) y que permitiría reducir el uso de carbapenemas y de β -lactámicos con inhibidor de β -lactamasa. Su espectro de actividad incluye bacterias gramnegativas multirresistentes productoras de β LEE y la mayoría de carbapenemasas; este antimicrobiano es resistente a enzimas modificadoras de aminoglucósidos debido a modificaciones estructurales (71).

La evolución creciente de la resistencia antibiótica en las bacterias gramnegativas implica un desafío cuya solución requiere de un abordaje multidisciplinar, que integre los siguientes fundamentos: uso adecuado y conservador del arsenal antibiótico disponible en la actualidad, desarrollo de técnicas de detección rápida de resistencia, aplicación de sistemas de vigilancia locales y globales, adherencia a las medidas básicas de prevención de la infección, desarrollo de nuevos antibióticos e investigación de nuevas estrategias de prevención (26).

5.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones metodológicas de este estudio son:

- Uso de un único motor de búsqueda (PubMed) para la obtención de datos.
- No hemos analizado estadísticamente los datos sintetizados, por lo que las tasas de resistencia se muestran exclusivamente como promedios y no como intervalos de confianza, lo que hubiera permitido hallar diferencias estadísticamente significativas en los análisis por subgrupos.
- No hemos utilizado herramientas de evaluación de sesgos en estudios individuales o entre estudios.

5.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

6. CONCLUSIONES

Hemos sintetizado los datos de 98275 cepas de *Escherichia coli*, de las que el 95,27% proceden de países desarrollados y 2,37% de países en vías de desarrollo. La resistencia a carbapenemas es igual o inferior al 1% (meropenem 0,87%, imipenem 0,85% y ertapenem 1,00%). Fosfomicina, nitrofurantoína y piperacilina-tazobactam presentan resistencias inferiores al 10% (3,75%, 7,34% y 8,70%, respectivamente). Las tasas de resistencia de amikacina (10,44%) y cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima 16,67%, ceftriaxona 17,38% y ceftazidima 16,47%) son inferiores al 20%. Los antibióticos con mayor tasa de resistencia son: cefuroxima (63,38%), trimetoprima-sulfametoxazol (59,32%), amoxicilina-clavulánico (41,54%) y ciprofloxacino (35,42%).

El análisis por subgrupos según desarrollo socioeconómico muestra: mayor variabilidad en las tasas de resistencia de cefuroxima ($|\%R1-\%R2| = 48,98\%$), cefalosporinas de 3ª generación y ciprofloxacino ($|\%R1-\%R2| = 23,19\%$); y menor variabilidad en imipenem ($|\%R1-\%R2| = 2,22\%$), meropenem ($|\%R1-\%R2| = 2,39\%$) y trimetoprima-sulfametoxazol ($|\%R1-\%R2| = 2,40\%$). El análisis por subgrupos según segmento de edad muestra: mayor variabilidad en las tasas de resistencia de cefalosporinas de 3ª generación, cefuroxima ($|\%R1-\%R2| = 28,31\%$) y colistina ($|\%R1-\%R2| = 27,79\%$); y menor variabilidad en trimetoprima-sulfametoxazol ($|\%R1-\%R2| = 0,09\%$), nitrofurantoína ($|\%R1-\%R2| = 2,38\%$) y amikacina ($|\%R1-\%R2| = 2,59\%$). Las tasas de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación de nuestra revisión (CTX: 10,59%, CRO: 10,66% y CAZ: 10,68%) son inferiores a la tasa de resistencia aportada por el EPINE-EPPS 2019 (C3G-R: 18,56%).

Hemos sintetizado los datos de 2396 cepas de *Klebsiella pneumoniae*, de las que 49,17% proceden de países desarrollados y 26,84% de países en vías de desarrollo. La resistencia a carbapenemas es inferior al 10% (meropenem 5,60%, imipenem 5,53% y ertapenem 6,91%). Amikacina, fosfomicina y piperacilina-tazobactam presentan resistencias inferiores al 20% (17,73%, 17,91% y 19,84%, respectivamente). Los antibióticos con mayor tasa de resistencia son: cefuroxima (83,93%), nitrofurantoína (64,16%), trimetoprima-sulfametoxazol (48,30%) y amoxicilina-clavulánico (40,27%).

El análisis por subgrupos según desarrollo socioeconómico muestra: mayor variabilidad en las tasas de resistencia de amoxicilina-clavulánico ($|\%R1-\%R2| = 64,50\%$), cefalosporinas de 3ª generación y ciprofloxacino ($|\%R1-\%R2| = 48,54\%$); y menor variabilidad en meropenem ($|\%R1-\%R2| = 13,80\%$) e imipenem ($|\%R1-\%R2| = 17,14\%$). Las tasas de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación de nuestra revisión (CTX: 36,69% y CAZ: 37,41%) son inferiores a la tasa de resistencia aportada por el EPINE-EPPS 2019 (C3G-R: 41,89%). La tasa de resistencia a ETP de nuestra revisión (15,83%) es superior a la tasa de resistencia a carbapenemas aportada por el EPINE-EPPS 2019 (11,15%), mientras que la de IPM (4,32%) es inferior.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. de Cueto M. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2013. Capítulo 2, La microbiología en el diagnóstico de la infección del tracto urinario; p. 11-22.
2. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005 Nov;16(6):349-60.
3. Pigrau C. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2013. Capítulo 7, Infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención; p. 85-104.
4. Alós JJ. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2013. Capítulo 1, Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria en adultos. Sensibilidad antimicrobiana de los principales uropatógenos y significado clínico de la resistencia; p. 1-10.
5. Sobel JD, Brown P. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. Chapter 72, Urinary tract infections; p. 962-89.
6. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Apr;18(2):417-22.
7. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric infectious diseases: current concepts on diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Mar;65(3):631-41.
8. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Evaluation of urine sampling technique: bacterial contamination of samples from women students. *Br J Gen Pract.* 1992 Jun; 42(359): 241-3.
9. Jodal U. Suprapubic aspiration of urine in the diagnosis of urinary tract infection in infants. *Acta Paediatr.* 2002;91(5):497-8.
10. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med.* 1960 Feb;105:194-8.
11. Zboromyrska Y, de Cueto M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. Procedimiento de Microbiología Clínica. 2nd ed. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2019. Capítulo 14b, Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario.
12. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Dec;23 Suppl 4:15-21.

13. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol.* 2017 May;27(3):282-6.
14. Measley RE Jr, Levison ME. Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med Clin North Am.* 1991 Mar;75(2):275-86.
15. Botto H, Aho LS, Boiteux JP, Brion JP, Brouqui P, Chartier-Kastler E, et al. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients: consensus conference 2002, short text. *Médecine et maladies infectieuses* 33 (2003) 218s-222s.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
17. Trautner BW, Hooton TM. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. Chapter 302, Health care-associated urinary tract infections; p. 3585-98.
18. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Nov;31(9):614-24.
19. Iacovelli V, Gaziev G, Topazio L, Bove P, Vespasiani G, Finazzi Agrò E. Nosocomial urinary tract infections: a review. *Urologia.* 2014 Oct-Dec;81(4):222-7.
20. Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2012 Mar;26(1):13-27.
21. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5):625-63.
22. Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2011 Mar;25(1):103-15.
23. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc.* 1999 Feb;74(2):131-6.
24. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol.* 2012 Feb;30(1):51-7.
25. Tenke P, Kovacs B, Jäckel M, Nagy E. The role of biofilm infection in urology. *World J Urol.* 2006 Feb;24(1):13-20.
26. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* 2015 Oct;12(10):570-84.

27. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Protocolo del estudio EPINE-EPPS 2019. 2019 Apr 25.
28. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE-EPPS nº 30: 2019. 2019 Nov 27.
29. Horcajada JP, Sorlí L, Montero M. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2013. Capítulo 5, Tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. Tratamiento de la pielonefritis aguda; p. 57-72.
30. De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, Sanguinetti M, Tumbarello M. Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β -Lactam resistance in *Enterobacteriaceae*. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 18;21(14):5090.
31. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1):61.
32. World Economic Outlook. WEO Groups and Aggregates Information [Internet]. International Monetary Fund; 2018 Oct [citado 2021 Mar 27]. Available from: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2018/02/weodata/groups.htm>.
33. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):e1-34.
34. Eure TR, Stone ND, Mungai EA, Bell JM, Thompson ND. Antibiotic-resistant pathogens associated with urinary tract infections in nursing homes: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network long-term care facility component, 2013-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jan;42(1):31-6.
35. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar;20:68-73.
36. Mahmoud AT, Salim MT, Ibrahim RA, Gabr A, Halby HM. Multiple drug resistance patterns in various phylogenetic groups of hospital-acquired uropathogenic *E. coli* isolated from cancer patients. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Mar 2;9(3):108.
37. Nouri F, Karami P, Zarei O, Kosari F, Alikhani MY, Zandkarimi E, et al. Prevalence of common nosocomial infections and evaluation of antibiotic resistance patterns in patients with secondary infections in Hamadan, Iran. *Infect Drug Resist*. 2020 Jul 15;13:2365-74.
38. Peñaranda GE, Suasnabar DF, Foia E, Finello M, Ellena Leon MF, Panchuk A, et al. Urinary tract infections in hospitalized patients. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2020 Dec 1;77(4):265-71.

39. Sirijatuphat R, Pongsuttiyakorn S, Supapueng O, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Implementation of global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) in patients with bacteriuria. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar;20:60-7.
40. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jan;41(1):1-18.
41. Ziółkowski G, Pawłowska I, Stasiowski M, Jachowicz E, Wójkowska-Mach J, Bielecki T. Multidrug-resistant micro-organisms associated with urinary tract infections in orthopedic patients: a retrospective laboratory-based study. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Dec 23;10(1):7.
42. Cantón R, Loza E, Aznar J, Castillo FJ, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). *Rev Esp Quimioter*. 2019 Apr;32(2):145-55.
43. de Souza GM, dos Santos Neto ER, da Silva AM, de Souza Iacia MVM, Pimenta Rodrigues MV, Cataneli Pereira V, et al. Comparative study of genetic diversity, virulence genotype, biofilm formation and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from nosocomial and community acquired urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019 Nov 22;12:3595-606.
44. Eghbalpoor F, Habibi M, Azizi O, Asadi Karam MR, Bouzari S. Antibiotic resistance, virulence and genetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* in community- and hospital-acquired urinary tract infections in Iran. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019 Sep 1;66(3):349-66.
45. Farajzadah Sheikh A, Goodarzi H, Yadyad MJ, Aslani S, Amin M, Jomehzadeh N, et al. Virulence-associated genes and drug susceptibility patterns of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Infect Drug Resist*. 2019 Jul 17;12:2039-47.
46. Yazdansetad S, Alkhudhairy MK, Najafpour R, Farajtabrizi E, Al-Mosawi RM, Saki M, et al. Preliminary survey of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in nosocomial uropathogen *Klebsiella pneumoniae* in north-central Iran. *Heliyon*. 2019 Sep 17;5(9):e02349.
47. Baenas DF, Saad EJ, Diehl FA, Musso D, González JG, Russo V, et al. Nosocomial urinary tract infection: an analysis beyond urinary catheterization. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(3):246-52.
48. Devrim F, Serdaroğlu E, Çağlar İ, Oruç Y, Demiray N, Bayram N, et al. The emerging resistance in nosocomial urinary tract infections: from the pediatrics perspective. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 Sep 1;10(1):e2018055.

49. Ramírez-Castillo FY, Moreno-Flores AC, Avelar-González FJ, Márquez-Díaz F, Harel J, Guerrero-Barrera AL. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018 Jul 24;17(1):34.
50. Bidell MR, Opraseuth MP, Yoon M, Mohr J, Lodise TP. Effect of prior receipt of antibiotics on the pathogen distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative pathogens among patients with hospital-onset urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 28;17(1):176.
51. Bosch-Nicolau P, Falcó V, Viñado B, Andreu A, Len O, Almirante B, et al. A cohort study of risk factors that influence empirical treatment of patients with acute pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12):e01317-17.
52. Koksall I, Yilmaz G, Unal S, Zarakolu P, Korten V, Mulazimoglu L, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011-12 Turkey: evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU- versus non-ICU-associated intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2017 May 1;72(5):1364-72.
53. Manyahi J, Moyo SJ, Tellevik MG, Ndugulile F, Urassa W, Blomberg B, et al. Detection of CTX-M-15 beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* causing hospital- and community-acquired urinary tract infections as early as 2004, in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2017 Apr 17;17(1):282.
54. Rosello A, Hayward AC, Hopkins S, Horner C, Ironmonger D, Hawkey PM, et al. Impact of long-term care facility residence on the antibiotic resistance of urinary tract *Escherichia coli* and *Klebsiella*. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Apr 1;72(4):1184-92.
55. Sugianli AK, Ginting F, Kusumawati RL, Pranggono EH, Pasaribu AP, Gronthoud F, et al. Antimicrobial resistance in uropathogens and appropriateness of empirical treatment: a population-based surveillance study in Indonesia. *J Antimicrob Chemother*. 2017 May 1;72(5):1469-77.
56. Jean SS, Coombs G, Ling T, Balaji V, Rodrigues C, Mikamo H, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART), 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Apr;47(4):328-34.
57. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov;37(11):1288-1301.
58. Ahmed NH, Raghuraman K, Baruah FK, Grover RK. Antibiotic resistance pattern of uropathogens: an experience from North Indian cancer patient. *J Glob Infect Dis*. 2015 Jul-Sep;7(3):113-5.

59. Jiménez-Alcaide E, Medina-Polo J, García-González L, Arrébola-Pajares A, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, et al. Healthcare-associated urinary tract infections in patients with a urinary catheter: risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance. *Arch Esp Urol*. 2015 Jul-Aug;68(6):541-50.
60. Smithson A, Ramos J, Bastida MT, Bernal S, Jove N, Niño E, et al. Differential characteristics of healthcare-associated compared to community-acquired febrile urinary tract infections in males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Dec;34(12):2395-402.
61. Losada I, Barbeito G, García-Garrote F, Fernández-Pérez B, Malvar A, Hervada X. Estudio de sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017. *Aten Primaria*. Aug-Sep 2020;52(7):462-8.
62. Tandogdu Z, Koves B, Cai T, Cek M, Tenke P, Naber K, et al. Condition-specific surveillance in health care-associated urinary tract infections as a strategy to improve empirical antibiotic treatment: an epidemiological modelling study. *World J Urol*. 2020 Jan;38(1):27-34.
63. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*. 2019 Dec;68(4):403-15.
64. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 28;17(17):6278.
65. Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae*, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;74(1):62-7.
66. Prasada S, Bhat A, Bhat S, Shenoy Mulki S, Tulasidas S. Changing antibiotic susceptibility pattern in uropathogenic *Escherichia coli* over a period of 5 years in a tertiary care center. *Infect Drug Resist*. 2019 May 29;12:1439-43.
67. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1791-8.
68. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81.
69. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: a systematic literature review. *Saudi Pharm J*. 2018 Jul;26(5):678-84.

70. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. *Clin Drug Investig.* 2020 Oct;40(10):901-13.
71. Bilinskaya A, Linder KE, Kuti JL. Plazomicin: an intravenous aminoglycoside antibacterial for the treatment of complicated urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Aug;18(8):705-20.