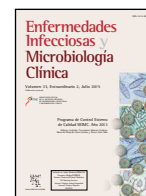




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias

Inmaculada de Toro-Peinado^a, M. Concepción Mediavilla-Gradolph^a, Nuria Tormo-Palop^b y Begoña Palop-Borrás^{a,*}

^aUGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^bServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

La infección del tracto urinario es la infección bacteriana más frecuente observada en el ámbito ambulatorio: 1 de cada 3 mujeres desarrollará una infección urinaria que requerirá tratamiento con antibióticos antes de los 24 años y, al menos, el 50% una infección del tracto urinario durante su vida. Además, las infecciones del tracto urinario representan el 40% de las infecciones nosocomiales, usualmente asociadas a sondajes urinarios. Aunque el cultivo de orina no estaría indicado en todos los casos, estas muestras son las más abundantes en los laboratorios de microbiología clínica, y la carga de trabajo que conllevan tiene una repercusión importante en el funcionamiento del laboratorio. Se trata fundamentalmente de orinas ambulatorias de "micción media", de las cuales el 60-70% son cultivo negativo. En la actualidad existen sistemas comerciales disponibles con objeto de automatizar y simplificar su procesamiento. Clásicamente se han considerado positivas orinas con recuento $\geq 10^5$ UFC/ml, aunque se valoran recuentos más bajos en determinadas situaciones clínicas. Factores relacionados con este recuento, como el modo de obtención de la orina, su conservación y el uso de conservantes químicos, así como el significado de estos bajos recuentos son puntos críticos que se analizarán detalladamente. El desarrollo de resistencias antimicrobianas afecta, lógicamente, a los uropatógenos, fundamentalmente *Escherichia coli*, que sigue siendo el más frecuentemente aislado. El objetivo de este texto es hacer una revisión de los aspectos más relevantes que influyen en el diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Microbiological diagnosis of urinary tract infections

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTI) are the most common infectious diseases observed in primary care; up to one-third of women will have at least one symptomatic UTI by age 24, and more than one-half of women will be affected by the end of life. In addition, UTIs represent 40% of nosocomial infections, and being usually associated with urinary catheters. Although urine cultures would not be indicated in all cases, these samples are the most abundant in the laboratories of clinical microbiology. Thus, the working protocols applied to these samples have an important impact in the performance of the laboratory. The samples are collected by mid stream urine, and 60-70% of them are negative culture. At present, several commercial systems have been introduced in order to simplify and automate this process. A urine culture with $\geq 10^5$ CFU/ml has classically been considered as positive, although lower counts are valued in certain clinical settings. Factors related to this count e.g. methods to obtain urine, conservation of the sample or use of chemical preservatives as well as low counts are critical points to be discussed in detail. The development of antimicrobial resistance logically affects uropathogens, mainly *Escherichia coli*, which remains the most frequently isolated in urine cultures. The aim of this paper is to review the most innovating aspects influencing the microbiological diagnosis of UTI.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Palabras clave:
Infección urinaria
Uropatógenos
Diagnóstico microbiológico
ITU

Keywords:
Urinary infections
Uropathogens
Microbiological diagnosis
UTI

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bpalop@hotmail.com (B. Palop-Borrás).

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una invasión patógena del urotelio que produce una respuesta inflamatoria y abarca un espectro de cuadros clínicos que afectan tanto al tracto urinario superior como al inferior. Las ITU se clasifican como complicadas o no complicadas basándose en la anatomía del paciente, sus comorbilidades y su gravedad, y varían desde cistitis autolimitada benigna hasta urosepsis. La ITU es la infección bacteriana más frecuente observada en el ámbito ambulatorio: 1 de cada 3 mujeres desarrollará una infección urinaria que requerirá tratamiento con antibióticos antes de los 24 años y al menos el 50% una ITU durante su vida¹. Además, las ITU representan el 40% de las infecciones nosocomiales, usualmente asociadas a sondas urinarias².

El diagnóstico de la ITU incluye, en muchos casos, el cultivo de orina. En el laboratorio de microbiología la orina es la muestra más frecuente; en su mayoría se trata de muestras ambulatorias de "micción media", de las cuales el 60-70% depara un cultivo negativo. Actualmente existen en el mercado diversos sistemas automáticos de *screening*, cuya finalidad es evitar el cultivo, pero su utilidad es por el momento controvertida. Clásicamente se ha considerado como bacteriuria significativa un recuento $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. No obstante hay trabajos que valoran recuentos más bajos (10^2 - 10^4) en pacientes con síntomas de cistitis³. Factores relacionados con este recuento, como el modo de obtención de la orina, su conservación y el uso de conservantes químicos, así como el significado de estos bajos recuentos, son puntos críticos que se analizarán detalladamente.

El problema de las resistencias que afecta al tratamiento de todas las infecciones, lógicamente no es ajeno en el caso de las ITU. En los últimos años se ha producido un aumento de las tasas de resistencia de los patógenos productores de infecciones urinarias frente a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente no solo en el medio hospitalario, sino también en la comunidad, hecho que obviamente dificulta su tratamiento.

El patógeno más frecuentemente aislado en cualquier tipo de ITU es, con diferencia, *Escherichia coli* uropatógeno (UPEC), responsable de más del 80% de las infecciones comunitarias y del 50-70% de las ITU complicadas², seguido de otras enterobacterias. Uno de los problemas asociados son las altas tasas de recurrencia. En estos últimos años, gracias a la implementación de nuevas tecnologías y a la ampliación de las bases de datos de los sistemas automatizados, se han asociado algunos microorganismos menos comunes, como *Aerococcus* spp., *Actinobaculum schaalii* y *Lactobacillus delbrueckii*.

El objetivo de la presente revisión es actualizar los aspectos más relevantes relacionados con el diagnóstico de la ITU.

Etiología

La etiología de la ITU depende de la localización anatómica de la infección, del ámbito de adquisición (comunitario, hospitalario) y de la presencia de determinados factores, como el tratamiento antibiótico previo, la manipulación del tracto urinario, la edad y el sexo¹. La principal vía de infección es la ascendente y, por ello, los microorganismos más frecuentemente causantes de las ITU provienen del tracto gastrointestinal del propio paciente; los más importantes son las enterobacterias. En algunos casos, la flora puede ser de origen exógeno por microorganismos introducidos en las vías urinarias durante su manipulación. Más del 95% de las ITU son monobacterianas⁴; sin embargo, cuando existen anomalías estructurales o cateterismo se puede aislar más de un microorganismo en la orina. La ITU por diseminación hematógena es poco frecuente y se produce principalmente por *Staphylococcus aureus*, sobre todo en ausencia de antecedentes de instrumentación urinaria⁵, y también por levaduras⁶.

El principal patógeno urinario es *E. coli*, sobre todo en ITU no complicada y de origen comunitario (60-90%) aunque en ITU complicada

y de origen nosocomial sigue aislándose en más del 50% de los casos^{2,7,8}, seguido en frecuencia por *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, cuyos porcentajes suelen aumentar en poblaciones con factores de riesgo. Cabe señalar que *Enterobacter* spp. también se aísla con relativa frecuencia en pacientes con infección nosocomial o ITU complicada⁹. Otros patógenos ocasionalmente responsables son enterococo y *Pseudomonas aeruginosa*⁸, que igualmente aumentan cuando existen factores predisponentes y en infección asociada a la asistencia sanitaria/hospitalización. En cuanto al resto de grampositivos, cuyo papel es menor en este tipo de infecciones, destacan *Staphylococcus saprophyticus*, relacionado con casos de cistitis en mujeres jóvenes sexualmente activas¹, mientras que el resto de estafilococos coagulasa negativos se asocian con la instrumentación urinaria. También se aísla en orina *Streptococcus agalactiae* en pacientes con patología subyacente y en gestantes⁷. Debemos resaltar el papel de *Streptococcus* del grupo *bovis*, probablemente infradiagnosticados por su similitud con los enterococos, y en particular *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, que parece tener relación con la patología urinaria¹⁰. La candiduria aparece normalmente en pacientes hospitalizados asociada a cateterismo urinario, elevada edad, sexo femenino, tratamiento antibiótico previo, cirugía previa y diabetes mellitus, si bien su aislamiento a partir de muestras urinarias no siempre se corresponde con infección. La diferenciación entre infección y colonización de la vía urinaria por *Candida* spp. no siempre es fácil en la práctica clínica cotidiana⁶.

Otros uropatógenos bacterianos que aparecen en menor medida son *Corynebacterium urealyticum* (grupo D2), en pacientes sometidos a cirugía urológica o trasplante renal y que se relaciona con cistitis incrustante por cristales de estruvita² y otras especies del mismo género (*Corynebacterium pseudogenitalium*, *Corynebacterium striatum*), *Aerococcus urinae*, en pacientes de edad avanzada y con hiperplasia prostática^{2,11} y otros *Aerococcus*, como *Aerococcus viridans*. Las técnicas de biología molecular han permitido implicar también a otros patógenos en la ITU, como *Actinobaculum schaalii*, en pacientes mayores con infección crónica y tratamiento previo con cotrimoxazol y/o ciprofloxacina¹², y *Lactobacillus delbrueckii*, en mujeres de edad avanzada¹³. Además, no hay que olvidar el caso particular de la cistitis hemorrágica en niños causada por adenovirus, especialmente el tipo 11, y BK virus en pacientes oncohematológicos¹⁴. Por último, en caso de cultivos estériles y clínica compatible se debe descartar también la presencia de otros patógenos del aparato urogenital, como *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, virus del herpes simple y *Trichomonas vaginalis*.

Históricamente se ha considerado la orina vesical como un líquido estéril, aunque se ha demostrado la existencia de microorganismos en ella que no crecen en los cultivos de rutina. Para ello se utilizaron orinas recogidas por cateterismo transuretral y/o métodos suprapúbicos en mujeres sin infecciones urinarias conocidas y se demostró que contenían microorganismos mediante 16S rARN PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y pirosecuenciación¹⁵.

Patogenia

En condiciones normales, solo la uretra distal está colonizada por flora cutánea y vaginal. Habitualmente, antes de que se produzca una ITU sintomática tiene lugar una colonización perineal, vaginal y periuretral por bacterias provenientes del colon, tras la cual pueden ascender a la vejiga y en ocasiones a la pelvis y al parénquima renal¹. El flujo urinario y ciertos componentes de la orina con propiedades antibacterianas ejercen efectos protectores. Otros factores inhibidores de la adhesión bacteriana al epitelio son la IgA secretora, la proteína de Tamm-Horsfall o los mucopolisacáridos de la vejiga, además de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas y leucocitos polimorfonucleares. En caso de que esta respuesta defensiva local no sea suficiente, las bacterias uropatógenas colonizarán o infectarán el

uroepitelio en función de la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo y la existencia de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario que favorezcan la persistencia. Entre los factores predisponentes del hospedador se encuentran la edad, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario⁸.

En cuanto a los factores de virulencia, las cepas UPEC presentan una serie de características que les permiten colonizar/infectar el tracto urinario de forma exitosa. La mayoría pertenecen a un grupo filogenético particular, el B2, y en menor medida al D, y acumulan genes que codifican diversos factores de virulencia. Entre estos destaca la producción de adhesinas fimbriadas o no fimbriadas¹⁶ que facilitan la unión y posterior colonización del urotelio. Otros factores de virulencia son la producción de toxinas, invasinas y sistemas de captación de hierro. Además, estos uropatógenos tienen varios mecanismos para evitar la acción del sistema inmunitario, como el cambio de fase de la fimbria de tipo 1 (FimH) o la producción de una cápsula polisacáridica (la más frecuente es K1)^{16,17}. Los genes responsables de estos factores de virulencia se encuentran agrupados en fragmentos de ADN muy particulares (PAI) en el cromosoma bacteriano. Una misma cepa de *E. coli* puede albergar varias PAI. Cuantos más factores de virulencia acumulen estas cepas, mayor será su probabilidad de producir ITU. La concurrencia de algunos de estos factores de virulencia junto con genes que codifican multirresistencia a antibióticos en un clon de *E. coli* específico, el O25b:H4-ST131, explica que dicho clon esté aumentando de forma global como uropatógeno, tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario¹⁷.

Diagnóstico de la infección del tracto urinario

La bacteriuria no ha de considerarse criterio diagnóstico de ITU, ya que pueden encontrarse bacterias en la orina sin que exista infección. Esto ocurre cuando hay contaminación de la muestra al ser recogida o tras un excesivo tiempo de conservación antes de procesarla. La bacteriuria acompañada de leucocituria (como respuesta inflamatoria a la invasión tisular por una bacteria) se consideraría un indicador fiable de ITU. No obstante, el diagnóstico de confirmación de ITU se realiza mediante cultivo de la orina.

Recogida de la muestra

En condiciones normales, la orina en la vejiga es un líquido estéril. Durante la micción se puede contaminar fácilmente con flora del periné, uretra o vagina, por lo que es importante dar las instrucciones para realizar una adecuada recogida de la muestra. Estas instrucciones variarán dependiendo de la forma de obtención de la muestra: por micción media espontánea, cateterismo vesical, punción de sonda permanente, punción suprapúbica o en niños sin control de esfínteres por bolsa adhesiva. Las orinas obtenidas por micción media representan con diferencia las más frecuentes en el laboratorio, y existen estudios que sugieren que evitar el contacto con los genitales externos es el factor más importante para impedir la contaminación, antes que la limpieza¹⁸; no obstante se sigue recomendando el lavado.

Transporte y conservación de la muestra

Por el excelente medio de cultivo que representa la orina para las bacterias, tras su recogida las muestras de orina se han de transportar y procesar lo más rápidamente posible; así se minimiza la posibilidad de incremento de los patógenos existentes en la muestra, así como de contaminantes que puedan estar presentes. Si el transporte se va a retrasar más de 2 h desde su recogida, la muestra debe mantenerse a 4 °C o utilizar tubos de transporte con conservante (p. ej., 0,5 ml de ácido bórico con glicerol o ácido bórico sódico liofilizado). Estos tubos de transporte con conservante deben rellenarse con al

menos 3 ml de orina para evitar el efecto inhibitor en los microorganismos. No estarían indicados para cultivo de hongos, micobacterias, detección de parásitos o virus¹⁴. Hay discrepancias acerca de la utilización de conservantes en el tubo de orina, por incrementar o disminuir los recuentos de algunas especies productoras de ITU¹⁸, por lo que su empleo debe quedar restringido a cuando no exista posibilidad de refrigeración. En cualquier caso, el procesamiento debe ser tan rápido como sea posible y siempre siguiendo las indicaciones del fabricante.

Métodos no basados en el cultivo para el diagnóstico de la infección del tracto urinario

Existen en el mercado distintos sistemas de cribado que permiten hacer un diagnóstico presuntivo de ITU y seleccionar en el laboratorio las orinas que procede cultivar. La principal ventaja de estos métodos es descartar muestras de orina negativas y sembrar tan solo las orinas con bacteriuria significativa. Estos métodos guardan buena correlación con el cultivo en orinas con recuentos $\geq 10^5$ UFC/ml. Recuentos bacterianos menores ofrecen resultados menos favorables¹⁹.

Para considerarse útil en un entorno clínico, un sistema de *screening* debería diferenciar rápidamente entre muestras de orinas positivas y negativas, proporcionar recuento de colonias, identificar los microorganismos, comprobar la sensibilidad a antimicrobianos y enviar la información al sistema informático del laboratorio². Aunque estos objetivos no se han conseguido completamente hay sistemas que consiguen uno o más de estos fines.

Detección de bacteriuria y/o piuria

Como hemos comentado anteriormente, aunque el diagnóstico de ITU se confirma con el cultivo, la existencia de bacteriuria y de leucocituria posee un alto valor predictivo positivo de ITU. Actualmente hay una amplia variedad de métodos comerciales con capacidad de detectar de forma aislada o simultáneamente estos 2 indicadores. Debido a su elevada especificidad y alto valor predictivo negativo, un resultado negativo de ambas pruebas conjuntamente permite descartar una infección urinaria. Algunos sistemas introducen un tiempo de crecimiento previo de 2-4 h para aumentar la sensibilidad de orinas con recuentos bajos, pero demoran mucho el proceso, ya que no evitan el cultivo posterior de las orinas.

También se puede utilizar la bioluminiscencia, que se basa en la capacidad del ATP bacteriano de emitir luz en presencia del sistema enzimático luciferin-luciferasa, de forma proporcional a la concentración bacteriana. Sus desventajas son su coste y que no extrae únicamente ATP de origen bacteriano.

Sistemas automáticos de detección de bacteriuria y piuria

Entre los más utilizados están el sistema Iris iQ200, que asocia la citometría de flujo con un sistema de captura de imágenes digitales y reconocimiento posterior mediante un *software* basado en redes neuronales, el Sysmex UF-1000, que combina citometría de flujo y medida de fluorescencia, el sistema Cellenium 160US, que utiliza sondas fluorescentes y posterior análisis de la imagen, o el SediMAX, que analiza los componentes de la orina mediante fotografías y *software* de reconocimiento.

La sensibilidad y especificidad de los distintos sistemas comerciales va a depender de los puntos de corte empleados, que a su vez se determinará en función de la población que hay que estudiar. Por el buen valor predictivo negativo es especialmente útil en la discriminación entre orinas negativas y positivas, que serían las orinas enviadas para cultivo convencional (alrededor de un 30-40% de las recibidas). Aunque permite descartar un número importante de muestras negativas, no excluye las muestras contaminadas y enlentece el pro-

cesamiento al obligar a conservar todas las muestras refrigeradas y recuperar las positivas para realizar el cultivo. Algunos laboratorios diseñan estrategias de cribado para determinados tipos de procedencias, pacientes y muestras (de ambulatorios, de adultos y de "micción media") y siembran el resto.

Identificación y cuantificación directamente de la muestra

Aunque los sistemas de cribado antes descritos representan un avance en el manejo de las muestras de orina, no evitan la siembra posterior de las orinas positivas y el recuento e identificación de los patógenos aislados, por lo que se están desarrollando actualmente sistemas para conseguir estos objetivos. Entre ellos destacan los biosensores electroquímicos de ADN²⁰, que utilizan sondas de oligonucleótidos específicas de especie que hibridan con el ADN bacteriano acopladas a enzimas de óxido-reducción. Las señales redox se detectan como una corriente eléctrica medible proporcional a la cantidad de complejos diana-sonda anclados a la superficie del sensor y a la concentración de bacterias en la muestra. Los biosensores ofrecen varias ventajas en comparación con enfoques alternativos de detección molecular: capacidad para analizar los fluidos corporales directamente sin necesidad de amplificación previa, alta sensibilidad, instrumentación compacta compatible con dispositivos portátiles y, además, la reacción tiene lugar a temperatura ambiente. Sin embargo, en estudios de viabilidad han demostrado que son necesarias mejoras, tanto en detección de grampositivos como en uropatógenos con recuentos $< 10^4$ UFC/ml. También se ha aplicado esta tecnología para la determinación de la sensibilidad antibiótica de patógenos directamente a partir de muestras clínicas²⁰.

El sistema POCARED P-1000 utiliza la espectroscopia de fluorescencia, que emplea una fuente de luz y análisis óptico de los datos, de tal manera que el instrumento capta la luz emitida por la interacción entre fotones y moléculas y analiza las características ópticas multidimensionales de los uropatógenos determinando la identificación y cuantificación. El sistema puede cuantificar muestras con un recuento $\geq 10^3$ UFC/ml e identificar los 10 uropatógenos más comunes en aproximadamente 2-3 h².

En los últimos años se ha implantado la espectrometría de masas, sobre todo el sistema MALDI-TOF MS, para la identificación en los laboratorios de microbiología, y este hecho ha impulsado su uso en muestras clínicas, fundamentalmente en hemocultivos y muestras de orina, por poseer generalmente recuentos altos y un solo microorganismo. Estudios realizados directamente en muestras de orina²¹ encuentran que aquellas con recuento bacteriano $> 10^5$ UFC/ml tenían una tasa de coincidencia con el cultivo/identificación convencional para gramnegativos del 93,7% a nivel de especie y del 94,6% a nivel de género. Burillo et al²² han desarrollado un algoritmo de trabajo que aúna la tinción de Gram y MALDI-TOF, lo que permite la detección de bacteriuria e identificación del patógeno, si procede, en 1 h.

Sobre la base de los datos publicados, parece que estos sistemas podrían cumplir con los criterios necesarios y convertirse en herramientas válidas para la cuantificación e identificación directa en muestras de orina. Sin embargo es más complicado avanzar en las pruebas de sensibilidad directas y por esto algunos expertos consideran la técnica de cultivo con asa calibrada más rápida, barata y fácil de realizar que cualquiera de las técnicas disponibles de detección¹⁹. Además hay que tener en cuenta la aparición progresiva de equipos de siembra automatizados, de los cuales están disponibles en la actualidad los sistemas WASP, Previ-Isola, Innova e Innoqula; algunos de ellos forman parte de conformaciones de instrumentos que pretenden automatizar no solo la siembra, sino la incubación, la lectura e incluso la identificación mediante MALDI-TOF²³ y que pueden producir una auténtica revolución en los laboratorios de microbiología, cuestionando el papel de algunos de los sistemas automáticos de cribado.

Métodos basados en el cultivo para el diagnóstico de la infección del tracto urinario

Es la técnica de elección para el diagnóstico de ITU. Se realiza de forma semicuantitativa usando asas calibradas de 0,01 o 0,001 ml¹⁹; así, se obtiene el número de UFC/ml del microorganismo presente en la muestra y, además, se pueden recuperar las colonias aisladas para su identificación y estudio de sensibilidad antibiótica.

Los medios de cultivo empleados pueden ser de 3 tipos:

- No selectivos asociados a selectivos (agar sangre/agar Mac-Conkey).
- Diferenciales adaptados al aislamiento de patógenos urinarios (CLED).
- Diferenciales no selectivos cromogénicos.

Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes y la utilización de uno u otro ha de ser valorada por cada laboratorio. La mayoría de las bacterias causantes de ITU crecen tras 18-24 h de incubación a 35-37 °C en atmósfera aeróbica. El período de incubación puede extenderse a 48 h en orinas obtenidas por punción suprapúbica, cuando se solicita estudio de levaduras, en cultivos negativos y con bacteriuria. La principal causa de piuria y cultivo negativo es el tratamiento antibiótico previo¹⁴. Si el paciente no ha recibido antibioterapia previa y presenta síntomas urinarios, piuria y cultivo de orina negativo puede indicarse investigación de micobacterias, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

Los cultivos de orina se consideran positivos cuando el recuento de colonias de un uropatógeno reconocido alcanza un umbral determinado.

Criterios para la interpretación de resultados

El diagnóstico de las ITU en la práctica clínica actual depende del cultivo. Directrices publicadas en Europa y Estados Unidos revelan discrepancias significativas en la elección de un umbral cuantitativo para definir bacteriuria significativa²⁴. Según los criterios descritos por Kass se consideran significativos recuentos $\geq 10^5$ UFC/ml y estos se pueden aplicar a la mayoría de las muestras. Este criterio se aplicaría en bacteriurias significativas en varones, y en mujeres si se repite en una segunda muestra². No obstante, en orinas obtenidas por punción suprapúbica o muestras intraoperatorias cualquier recuento se considera significativo; en mujeres con cistitis se valoran recuentos $\geq 10^2$ UFC/ml y en varones en los que la obtención de la muestra es más difícil que se contamine se admite la existencia de ITU con recuentos $\geq 10^3$ UFC/ml, en orinas obtenidas por cateterismo vesical se consideran significativos recuentos $\geq 10^3$ UFC/ml de cualquier microorganismo. En situaciones diferentes a las descritas, un recuento $\leq 10^4$ UFC/ml se considera como no significativo.

El problema en la aplicación de estos puntos de corte es que en muchas ocasiones el laboratorio de microbiología no dispone de datos clínicos que ayuden a aplicar estos criterios. Los cultivos con crecimiento mixto en pacientes con ITU no complicada adquirida en la comunidad indican probablemente contaminación por flora fecal; sin embargo, estos cultivos mixtos en pacientes sondados, hospitalizados o de más de 65 años se han de valorar con cautela.

Estudio microbiológico de la resistencia antimicrobiana

Pueden utilizarse métodos de difusión y de microdilución. La introducción de MALDI-TOF en la identificación ha conducido a muchos laboratorios a abandonar sistemas que utilizan paneles mixtos (identificación y antibiograma) y regresar a los métodos de difusión en placa, cuyo manejo actualmente puede verse facilitado por sistemas de lectura digital, interpretación de categorías y volcado de datos al sistema informático de laboratorio. La microdilución se utiliza,

Tabla 1
Escherichia coli: porcentajes de resistencia en distintas series nacionales

Autor	Estudio	Año	Origen	n	A/A	A/CL	CFX	CTX	F	N	CIP	SXT	GEN
García et al ²⁷	Málaga	2005	Mixto	2.612	64,6	11	14,1	7,7	2,8	4,9	32,7	36,6	10,3
Andreu y Planells ⁷	Nacional multicéntrico	2006	Comunitaria	2.199	60,7	8,1	8,9	nd	1,7	3,8	23,9	32	nd
Palou et al ²⁸	Nacional multicéntrico	2003-2006	Comunitaria	515	64,7	22,4	24,7	nd	2,8	5,9	11,9	33,8	nd
Cuevas et al ²⁹	Nacional multicéntrico	2008-2009	Comunitaria	1.761	56,7	16	4,9	2,4	0,6	2,2	22,9	30,3	7,3
Sorlozano et al ⁴	Granada	2006-2012	Mixto	17.531	nd	nd	13,6-32,2	nd	0-4,7	1,1-3,3	30,2-38,8	34,5-45	nd
Redmiva ³⁰	Comunidad Valenciana	2013	Comunitaria	37.770	62	24	16	nd	3	6	32	31	11
Redmiva ³⁰	Comunidad Valenciana	2013	Mixto	46.020	61,4	11,7	13	12,3	3,1	1,5	30,7	30,3	10,6

A/A: amoxicilina/ampicilina; A/CL: amoxicilina/clavulánico; CFX: cefuroxima; CIP: ciprofloxacino; CTX: cefotaxima; F: fosfomicina; GEN: gentamicina; N: nitrofurantoína; nd: no disponible; SXT: cotrimoxazol.

sobre todo, en sistemas automáticos y semiautomáticos que nos ofrecen valores de concentración mínima inhibitoria, por otro lado más rígidos en la elección de los antimicrobianos.

Se pueden realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana directas en determinadas urgencias clínicas, siempre que en la tinción de Gram se visualice un único patógeno; no obstante, los resultados se informarán de forma preliminar y las pruebas se deben repetir de un modo estandarizado².

La aparición de elevadas tasas de resistencia hace necesario incluir en los estudios de sensibilidad un mayor número de antimicrobianos, tanto de interés clínico como para realizar una lectura interpretada del antibiograma para inferir posibles mecanismos de resistencia, detectar nuevos fenotipos o patógenos con bajo nivel de resistencia¹⁴. También se están desarrollando nuevas herramientas como PCR a tiempo real, pirosecuenciación de ADN o espectrometría de masas para la detección de mecanismos de resistencia²⁵.

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano en las infecciones del tracto urinario tiene que cumplir los siguientes objetivos: obtener una respuesta rápida y efectiva (hacer desaparecer la sintomatología y erradicar la bacteria del tracto urinario), prevenir las recurrencias y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos. La elección del tratamiento para las ITU depende del síndrome clínico que presente el paciente, su situación clínica, las enfermedades de base, la presencia de obstrucción y los factores de riesgo¹⁵.

Las tasas de resistencia han sufrido importantes variaciones con los años, por lo que el tratamiento empírico de las ITU requiere la constante actualización de la sensibilidad antibiótica de las principales bacterias del área, país o institución donde trabajemos, en particular de *E. coli*, el principal uropatógeno. No debemos utilizar los datos procedentes de otros países, ya que pueden ser diferentes²⁶.

Los datos de las series nacionales (tabla 1) muestran que las resistencias en *E. coli*, por lo general, se mantienen en el tiempo y aumentan sobre todo en quinolonas; fosfomicina y nitrofurantoína permanecen sensibles con tasas de resistencia < 5%. El número de cepas productoras de β -lactamasa de espectro extendido también aumenta con los años, sobre todo en el ámbito hospitalario, en el que adquiere valores en torno al 10-14%^{4,9}. La sensibilidad a carbapenems, piperacilina-tazobactam y algún aminoglucósido se mantiene estable, salvo en el contexto de brotes hospitalarios o aislamientos esporádicos de cepas multirresistentes⁴.

Tratamientos emergentes

Además de la antibioterapia convencional, cuya complejidad no es posible acometer en este trabajo, existen nuevas estrategias de abordaje de las ITU que se basan en los mecanismos de patogenia. Entre ellas se encuentran la instilación intravesical de *E. coli* aviru-

lentos, vacunas como Uro-Vaxom® (OM Pharma, Meyrin, Suiza) y Solco Urovac® (Solco Basel, Basilea, Suiza), el uso de probióticos, la administración oral de preparados a base de arándanos (proantocianidinas del tipo A) y el uso de pilicidas, que impiden la formación de biofilms e inhibidores de FimH basados en la D-manosa¹⁷. En la actualidad, la mayoría de ellos no tienen revisiones que avalen fehacientemente su eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. Med Clin North Am. 2011;95:27-41.
- Pezzlo M. Laboratory diagnosis of tract urinary infections: guidelines, challenges, and innovations. Clin Microbiol Newsl. 2014;36:87-93.
- Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis. 2004;38:1150-8.
- Sorlozano A, Jiménez-Pacheco A, Luna del Castillo JD, Sampedro A, Martínez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. Am J Infect Control. 2014;42:1033-8.
- Bermejo J, Gianello M, Pascale ML, Borda N, Freije J, Notario R. Clinical significance of *Staphylococcus aureus* in urine. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:389-91.
- Kauffman CA. Candiduria. Clin Infect Dis. 2005;41 Suppl 6:S371-6.
- Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. Med Clin. 2008;130:481-6.
- Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L, Ochoa Sangrador C, Pérez Méndez C. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Rev Esp Quimioterap. 2005;18:12-25.
- Buonaiuto VA, Márquez I, De Toro I, Joya C, Ruiz-Mesa JD, Seara R, et al. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: A prospective observational single hospital-based study. BMC Infectious Diseases. 2014;14:639-4.
- Poulsen LL, Bisgaard M, Son NT, Trung NV, An HM, Dalsgaard A. *Enterococcus* and *Streptococcus* spp associated with chronic and self-medicated urinary tract infections in Vietnam. BMC Infectious Diseases. 2012;12:320.
- Muñoz-Algarra M, Sánchez-Romero I, Portero-Azorín F. Urinary tract infection due to *Aerococcus urinae*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32:614.
- Cattoir V. *Actinobaculum schaalii*: review of emerging pathogen. J Infect. 2012;64:260-7.
- Bernier M, Njomnang Soh P, Lochet A, Prots L, Félice R, Senescau A, et al. *Lactobacillus delbrueckii*: Probable cause d'infections urinaires chez la femme très âgée. Pathol Biol. 2012;60:140-2.
- Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:52-7.
- Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. J Clin Microbiol. 2014;52:871-6.
- Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Clin Microbiol Rev. 2008;21:26-59.
- Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. Clin Infect Dis. 2013;57:719-24.
- Kubik MJ, McCarter YS. Controversies in the diagnosis of urinary tract infections. Clin Microbiol Newsl. 2012;34:185-91.
- De Cueto M. La microbiología en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. En: Pigrau C, editor. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2010. p. 11-25.

20. Mach K, Mohan R, Baron E, Shih MC, Gau V, Wong PK, et al. A biosensor platform for rapid antimicrobial susceptibility testing directly from clinical samples. *J Urol.* 2011;185:148-53.
21. Ferreira L, Sánchez F, González M, Cembrero D, Herrero A, González JM, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2110-5.
22. Burillo A, Rodríguez-Sánchez B, Ramiro A, Cercenado A, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Gram-stain plus MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry) for a rapid diagnosis of urinary tract infection. *PLoS One.* 2014;9:e86915.
23. Greub G, Prod'hom G. Automatization in clinical microbiology: what system to choose? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:655-60.
24. Khasrivaa R, Sathiananthamoorthya S, Kelsey SIM, Wilson M, Rohna JL, Malone-Lee J. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2054-62.
25. Garza-Ramos U, Silva-Sánchez J, Martínez-Romero E. Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. *Salud Pública Méx.* 2009;51 Supl 3:439-46.
26. Alós I. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23 Supl 4:3-8.
27. García MV, Gallardo R, Rodríguez-Ortega F, Ropera E, Granados MC, Viciano MC, e. Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados en el año 2005. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:157-65.
28. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J; Grupo Colaborador Español del Estudio ARESC. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC study): Implications on empiric therapy. *Med Clin.* 2011;136:1-7.
29. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E, et al. Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: A spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67:251-60.
30. Informe de resistencias a antimicrobianos. Valencia: Comunitat Valenciana. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Dirección General de Salud Pública; 2013.