



INFORME BREVE

Presencia de *Streptococcus bovis* en muestras de orina de sujetos con síntomas de infección del aparato urinario



Cristina Gómez-Camarasa^a, Blanca Gutiérrez Soto^b, Gemma Jiménez-Guerra^a, Antonio Sorlózano Puerto^b, José María Navarro-Marí^a y José Gutiérrez-Fernández^{a,b,*}

^a Laboratorio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-ibs, Granada, España

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibs, Granada, España

Recibido el 6 de marzo de 2016; aceptado el 1 de junio de 2016

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Streptococcus bovis;
Infección urinaria;
Sensibilidad
antibiótica

KEYWORDS

Streptococcus bovis;
Urinary tract
infection;
Antibiotic
susceptibility

Resumen Dada la importancia de la correcta validación clínica de los aislamientos de *Streptococcus bovis*, nos planteamos la revisión de su presencia en muestras de orina con el objetivo de conocer su frecuencia relativa y su patrón de sensibilidad antibiótica. Se revisó retrospectivamente la sensibilidad a los antibióticos de 91 aislados de *S. bovis* recuperados de muestras de orina durante un período de 4 años (2012-2015). La media de la edad de los pacientes fue de 55 años y en su mayoría fueron mujeres (81%). El 37,4% eran pacientes hospitalizados con enfermedades urológicas (61%). La sensibilidad a penicilina, vancomicina y teicoplanina fue del 97,8%. Aunque *S. bovis* puede ser poco común en los aislamientos de orina, su presencia en sujetos con enfermedades de base justifica la realización de estudios de patogenicidad que demuestren la verdadera capacidad de producir enfermedad de este grupo de bacterias.

© 2016 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Presence of *Streptococcus bovis* in urine samples from patients experiencing symptoms of urinary tract

Abstract Given the relevance of proper clinical validation of *Streptococcus bovis*, we here consider revising its presence in urine samples in order to determine its relative frequency and the pattern of antibiotic susceptibility. The susceptibility to antibiotics of 91 isolates of *S. bovis* from urine samples was retrospectively reviewed over a period of 4 years (2012-2015). The mean age of patients was 55 years, 81% of whom were women and 37.4% were hospitalized patients suffering from urological diseases (61%). Susceptibility to penicillin, vancomycin and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegfg@go.ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

teicoplanin was 97.8%. Due to the fact that *S. bovis* can be infrequent in urine isolates and given its presence in patients suffering from urological diseases, further pathogenic studies, showing the true ability of this group of bacteria to produce disease, are required.

© 2016 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. La etiología de las ITU está bien establecida, pero puede variar por diversos factores como la edad, la existencia de enfermedades de base (como diabetes), la exposición a maniobras instrumentales (como la cateterización urinaria) o a antibióticos y las hospitalizaciones previas.

Los patógenos habituales son bien conocidos^{7,13}, pero no los infrecuentes. El papel que desempeña *Streptococcus bovis* en las ITU está poco estudiado. Se trata de cocos gram positivos, anaerobios facultativos, que pueden representar alrededor del 10% de la microbiota gastrointestinal en humanos. Menos frecuentemente se ha aislado del aparato urinario, del árbol biliar e incluso de la orofaringe¹.

S. bovis comprende un grupo de especies relacionadas genéticamente, que según sus diferencias bioquímicas se han clasificado en *S. bovis* biotipo I (fermentan manitol), *S. bovis* biotipo II/1 (manitol negativo y β -glucuronidasa negativa) y biotipo II/2 (manitol negativo y β -glucuronidasa positiva)¹¹.

En las últimas décadas y tras la aplicación de las técnicas de microbiología molecular, se ha demostrado que *S. bovis* biotipo I corresponde a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*; que el biotipo II/1 es *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, posteriormente renombrado como *Streptococcus lutetiensis*, y que el biotipo II/2 se corresponde con *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, conocido habitualmente como *Streptococcus pasteurianus*¹².

Es importante la correcta validación clínica de este grupo, ya que existe una fuerte asociación de estos con bacteriemia, endocarditis, cáncer de colon, infecciones biliares, meningitis, peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, y artritis, entre otros^{5,9,14}. Sin embargo, su papel en las ITU ha sido poco estudiado⁹. En este trabajo se revisa su frecuencia relativa y el patrón de sensibilidad antibiótica en las ITU que acontecen en nuestro medio.

Se revisó retrospectivamente la sensibilidad a los antibióticos de los aislados de *S. bovis* procedentes de muestras de orina estudiadas en el contexto de una ITU por laboratorios de microbiología institucionales en un período de 4 años (2012-2015).

Todas las muestras se obtuvieron de pacientes atendidos en Centros de Salud de Atención Primaria o ingresados en las salas de hospitalización de los 3 hospitales que componen el Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves de Granada (Hospital General de Especialidades, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Rehabilitación y Traumatología). Este complejo es un centro de referencia que asiste a una población de 440 000 personas.

Se trataba de muestras de orina de micción media, orina de pacientes cateterizados con sonda permanente u orina de sondaje vesical procedentes de adultos. Todas ellas habían sido recogidas en contenedor estéril de boca ancha con tapón de rosca o tubo con conservante ácido bórico (Vacutainer®; Becton Dickinson, NJ, EE. UU.). Las muestras se procesaron dentro de las 24h tras su recepción; en caso de no poder procesarse inmediatamente, se conservaron refrigeradas siguiendo el procedimiento previamente publicado⁴.

El procesamiento de la muestra consistió en el cribado automatizado con el aparato Sysmex UF-1000i (TOA Medical Electronics, Kobe, Japón) y el cultivo en medio cromogénico CHROMagar Orientation® y agar sangre Columbia® (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) en los pacientes con enfermedad renal de base, utilizando asa calibrada de 1 μ l para la cuantificación. Tras 18-24h de incubación de los medios a 37°C, se hizo recuento de uropatógenos de crecimiento rápido, clasificándolos de la siguiente manera⁸: negativo (< 10.000 UFC/ml), presuntivo (10.000-100.000 UFC/ml de 2 uropatógenos o un uropatógeno sin leucocituria), significativo (bacteriuria con > 100.000 UFC/ml de uno o 2 uropatógenos o 10.000-100.000 UFC/ml de un uropatógeno con leucocituria), o cultivo mixto (> 10.000 UFC/ml de más de 2 uropatógenos).

Para la identificación y la evaluación de la sensibilidad a los diferentes antibióticos se utilizó el sistema automatizado MicroScan Walkaway (Siemens Healthcare Diagnostics, España). Además, durante el año 2015 se identificaron todos los *S. bovis* mediante sistema MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Billerica, EE. UU.). Los aislados se clasificaron como sensible, intermedio o resistente para cada antibiótico siguiendo las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)². Por no existir puntos de corte clínicos se utilizaron los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) del EUCAST para levofloxacina, linezolid y daptomicina.

Tabla 1 Enfermedad de base de los pacientes hospitalizados en los que se aísla *Streptococcus bovis*

Enfermedad de base	Número de casos
Trasplante renal	4
Trasplante hepático	1
Insuficiencia renal crónica-diálisis ^a	6
Insuficiencia cardíaca	2
Nefrolitiasis	7
Diabetes	3
Tumores aparato urogenital	5
Prostatitis	1

^a Un paciente con peritonitis.

Tabla 2 Sensibilidad acumulada y categorización de los aislamientos de *Streptococcus bovis* frente a diferentes antibióticos siguiendo las recomendaciones del EUCAST^a

Antibiótico	N.º de aislados	CIM (mg/l)	Categoría clínica	ECOFF	ECOFF sensible (%)
Ampicilina	90	≤ 1	Sensible/Intermedia		
	1	2		ND	ND
Penicilina	82	≤ 0,03			
	4	0,12	Sensible	ND	ND
	3	0,25			
	2	2	Intermedia		
Oxacilina	88	≤ 0,25			
	1	0,5	Ininterpretable	ND	ND
	1	1			
	1	2			
Ciprofloxacina	32	1			
	38	2	Ininterpretable	ND	ND
	21	> 2			
Levofloxacina	44	≤ 1			
	20	2	Ininterpretable	2,0	70
	7	4			
	20	> 4			
Gentamicina	46	≤ 1			
	34	4	Ininterpretable	ND	ND
	1	8			
	4	> 8			
	6	N/R			
Teicoplanina	89	≤ 1	Sensible	ND	ND
	1	4	Resistente		
	1	16			
Vancomicina	89	≤ 1	Sensible	ND	ND
	1	4	Resistente		
	1	16			
Eritromicina	49	≤ 0,25			
	3	0,5	Ininterpretable	ND	ND
	2	1			
	36	4			
	1	> 4			
Clindamicina	47	≤ 0,25	Sensible	ND	ND
	3	0,5			
	41	4	Resistente		
Quinupristina-dalfopristina	23	≤ 0,5			
	58	1	Ininterpretable	ND	ND
	6	2			
	4	> 2			
Tetraciclina	13	≤ 1			
	1	4	Ininterpretable	ND	ND
	6	8			
	71	> 8			
Linezolid	87	≤ 1	Ininterpretable		
	3	2		2,0	99
	1	4			
Daptomicina	89	≤ 0,5	Ininterpretable		
	1	2		0,25	98
	1	4			

ND: no determinada.

^a Por no existir puntos de corte clínicos, para la levofloxacina, el linezolid y la daptomicina se utilizaron los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) del EUCAST.

Los datos clínicos de los pacientes se obtuvieron mediante revisión de las historias clínicas.

Durante el período de estudio, se analizaron un total de 87.945 orinas de las cuales 19.285 fueron positivas para alguna especie, de acuerdo con el procedimiento descrito. Se identificó *S. bovis* en 91 orinas (0,1% de las procesadas); este microorganismo representó el 0,5% de todos los aislados obtenidos.

Desglosando el número de aislamientos por año, desde el 2012 al 2015 se obtuvieron 20 (22%), 25 (27,5%), 29 (31,8%) y 17 (18,7%) *S. bovis*, respectivamente. *S. bovis* se aisló en el contexto de muestras monomicrobianas en todos los casos. Los 17 *S. bovis* aislados en 2015 corresponden a *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. La media de la edad de los pacientes fue 55 años (rango 20-93 y DE 20,72), con 74 mujeres (81%) y 17 hombres (19%); 34 pacientes (37,4%) estaban hospitalizados. En la [tabla 1](#) se indica la enfermedad de base de los pacientes hospitalizados; estos pacientes tenían en su mayoría (61%) enfermedades urológicas. En un caso se aisló *S. bovis* de orina y líquido peritoneal, por peritonitis. Se trató de un paciente varón, de 51 años, con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal. En solo un paciente se realizaron hemocultivos, que fueron negativos.

Los datos de sensibilidad antibiótica se muestran en la [tabla 2](#), con indicación de la categoría clínica o epidemiológica. El 98% de los aislados fue sensible a penicilina (CIM \leq 0,25 mg/l) y el 100% sensible/intermedio a ampicilina. El 98% de los casos fue sensible a teicoplanina (CIM \leq 2 mg/l), el 98% sensible a vancomicina (CMI \leq 0,5 mg/l) y el 55% sensible a clindamicina (CIM \leq 0,5 mg/l). Para aquellos antibióticos sin punto de corte clínico se indica el punto de corte epidemiológico. Así, el 70% de las cepas fue epidemiológicamente sensible a levofloxacina, el 99% a linezolid y el 98% a daptomicina.

En este trabajo se realizan nuevos aportes sobre la presencia de *S. bovis* en orinas de sujetos con síntomas de enfermedad urinaria. En nuestra serie, la distribución por sexo fue similar a la encontrada en otras series descritas⁶, con predominio femenino. En estudios previos sobre bacteriemias por *S. bovis*, las comorbilidades encontradas más frecuentemente, que afectaron a más de una tercera parte de los pacientes, incluían enfermedad cardiovascular, enfermedad colónica y enfermedad hepatobiliar, y se asociaron fuertemente a determinadas especies dentro de los *S. bovis*³. Así, *S. gallolyticus* ha estado asociado con endocarditis y cáncer de colon, *S. infantarius* con infecciones biliares y cáncer no colorrectal, y *S. pasteurianus* con infecciones piógenas. En consecuencia, este puede tener un significado especial en las infecciones urinarias, como se ha descrito anteriormente⁶.

En nuestro caso, los 17 aislados obtenidos en el año 2015 correspondieron a *S. pasteurianus* y de los 9 pacientes hospitalizados de los que se obtuvieron datos clínicos, se pudo comprobar que todos ellos tenían enfermedades previas del aparato urinario; en concreto, 5 de ellos presentaban enfermedad renal crónica, 2 eran trasplantados renales asistidos en nefrología y 2 padecían tumores vesicales.

El tratamiento de las infecciones por *S. bovis* se fundamenta en el estudio de la sensibilidad a los distintos antibióticos. Los fármacos para los que existen puntos de corte clínicos son penicilina, clindamicina, vancomicina y teicoplanina. En el caso de las penicilinas, las que se usan en

infección urinaria son amoxicilina o ampicilina y sería necesario definir puntos de corte para cefalosporinas. En nuestro caso, la sensibilidad a penicilina, vancomicina y teicoplanina fue del 97,8%. Las tasas de resistencia a clindamicina fueron similares a las obtenidas en otros estudios¹⁰, pero este fármaco carece de utilidad en las infecciones urinarias.

La falta de puntos de corte clínicos para el resto de los antibióticos nos obliga a utilizar los puntos de corte epidemiológicos si queremos interpretar de alguna manera los resultados obtenidos. Entonces, es necesario seguir realizando más estudios para poder pasar de puntos epidemiológicos a clínicos. Este hecho fundamenta el valor de este tipo de trabajos.

Aunque *S. bovis* pueda ser poco común en los aislamientos de orina, dada su presencia en sujetos con enfermedades de base, se requieren estudios patogénicos que demuestren la verdadera capacidad de producir enfermedad de este grupo de bacterias.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Alonso JLP, Méndez CA, Rodríguez FG. *Streptococcus bovis*: un patógeno emergente. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:349–51.
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 6.0 [consultado 1 Feb 2016]. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf.
3. Gómez-Garcés JL, Gil Y, Burillo A, Wilhelmi I, Palomo M. Diseases associated with bloodstream infections caused by the new species included in the old *Streptococcus bovis* group. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:175–9.
4. Gutiérrez-Fernández J, Riazzo C, Sanbonmatsu S, de Dios Luna J, Sorlózano A, Miranda C, Navarro JM. Sysmex UF-1000i performance for screening yeasts in urine APMS. 2013;122:324–8.
5. Marín E, Navas C, Martín-Vivaldi J, García-Tapia A, Martín-Herrera L. Artritis séptica por *Streptococcus bovis* en cirrótico de etiología enólica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003;95:506–8.
6. Matesanz M, Rubal D, Iñiguez I, Rabuñal R, García-Garrote F, Coira A, García-País MJ, Pita J, Rodríguez-Macias A, López-Álvarez MJ, Alonso MP, Corredoira J. Is *Streptococcus bovis* a urinary pathogen? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:719–25.
7. Ochoa Sangrador C, Eiros Bouza JM, Mendez CP, Inglada Galiana L, Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos.

- The etiology of urinary tract infections and the antimicrobial susceptibility of urinary pathogens. *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:124–35.
8. Pezzlo M, York MK. Urine cultures. En: Isenberg HD, editor. *Clinical microbiology procedures handbook*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2004. p. 3.12.1-3.12.15.
 9. 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 Infect Dis*. 2012;12:320.
 10. Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, Culebras E, Picazo JJ. *In vitro* activity of telithromycin against *viridans* group streptococci and *Streptococcus bovis* isolated from blood: Antimicrobial susceptibility patterns in different groups of species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:820–3.
 11. Romero-Hernández B, del Campo R, Cantón R. *Streptococcus bovis*, taxonomic status, clinical relevance and antimicrobial susceptibility. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 1:14–9.
 12. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, Luna del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. 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.
 13. Tanney D, Conley SB. Fatal *Streptococcus bovis* sepsis in an infant on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:390–1.
 14. Zarkin BA, Lillemoe KD, Cameron JL, Effron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg*. 1990;211:786–92.