

Patrones de susceptibilidad antimicrobiana en pacientes adultos hospitalizados por infección del tracto urinario adquirida en la comunidad en dos hospitales terciarios de Santiago, Chile

Luis Rojas^{1,4}, Inés Ceron², Esteban Araos-Baeriswyl¹, Rodrigo Olivares³, Andrés Valenzuela¹, Andrés Aizman^{1*}.

Antimicrobial Susceptibility Patterns in Adult Patients Hospitalized for Community-Acquired Urinary Tract Infections in Two Tertiary Hospitals in Santiago, Chile

RESUMEN

El constante aumento de factores asociados a la presencia de cepas resistentes en pacientes hospitalizados por infección del tracto urinario adquirida en la comunidad (ITU-AC), hace que la selección empírica de antibióticos sea un desafío. **Objetivo:** caracterizar el tipo de bacterias y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana, en cultivos obtenidos de pacientes adultos que requirieron hospitalización por ITU-AC en dos hospitales terciarios de Santiago, Chile. **Material y Método:** Se realizó un estudio de corte transversal prospectivo en adultos hospitalizados por ITU-AC entre los años 2017 y 2022. Todos los pacientes con urocultivos positivos fueron incluidos en el análisis. **Resultados:** Se incluyeron un total de 830 pacientes. *Escherichia coli* fue el agente infeccioso más frecuente (68.1%), seguido por *Klebsiella spp.* (17.7%) y *Enterococcus faecalis* (6.7%). Entre las cepas de *Enterobacteriaceae*, el 35.2%, el 19.7% y el 27.2% fueron resistentes a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, respectivamente. El 36.9% fue resistente a ciprofloxacino. Sólo el 1.8% fue resistente a amikacina. Las bacterias Gram positivas fueron resistentes a oxacilina y ampicilina en un 25% y un 18%, respectivamente. **Conclusión:** Se detectó una alta prevalencia de ITU-AC causadas por bacterias resistentes a antibióticos comúnmente utilizados en pacientes adultos que necesitan hospitalización. **Palabras clave:** Chile; Infecciones urinarias; Pacientes internos; Farmacorresistencia microbiana.

¹Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Programa de Farmacología y Toxicología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Andrés Aizman / asaizman@uc.cl

Fuente de apoyo financiero: Parte del Proyecto FONIS 2020 código SA2010078: Derivación y validación de una regla de predicción clínica de Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad causadas por bacterias resistentes en pacientes adultos hospitalizados.

Recibido: 23 de enero de 2024.

Aceptado: 22 de junio de 2024.

ABSTRACT

Background: The constant increase of factors associated with the presence of resistant strains, makes empirical antibiotic selection a challenge in patients hospitalized for community-acquired urinary tract infection. **Aim:** We characterized the bacteria and their antimicrobial susceptibility pattern in cultures obtained from adult patients that needed hospitalization for this disease in two tertiary hospitals in Santiago, Chile. **Methods:** We conducted a prospective cross-sectional study in adults hospitalized for community-acquired urinary tract infection between 2017 and 2022. All patients with positive urine cultures were included in the analysis. **Results:** A total of 830 patients were included. *Escherichia coli* was the most frequent infectious agent (68.1%), followed by *Klebsiella spp.* (17.7%) and *Enterococcus faecalis* (6.7%). Among *Enterobacteriaceae* strains, 35.2%, 19.7% and 27.2% were resistant to first, second and third-generation cephalosporin, respectively. 36.9% were resistant to ciprofloxacin and 1.8% to amikacin. Gram-positive bacteria were resistant to oxacillin and ampicillin in 25% and 18%, respectively. **Conclusion:** We detected a high prevalence of community-acquired urinary tract infections caused by bacteria resistant to commonly used antibiotics in adult patients that need to be hospitalized.

Keywords: Chile; Urinary tract infections; Inpatients; Drug resistance, Microbial.

La infección del tracto urinario adquirida en la comunidad (ITU-AC) constituye una de las infecciones más comunes y es motivo frecuente de hospitalizaciones^{1,2}. La mayoría son causadas por *Enterobacteriaceae*, siendo *Escherichia coli* la más frecuente³. Su tratamiento inicial requiere del uso empírico de antibióticos durante al menos 48 horas, hasta obtener los resultados de susceptibilidad antimicrobiana⁴. Una selección inicial inadecuada se ha asociado a un aumento de la morbilidad, costos y tiempos de estadía^{5,6}.

Reportes locales de susceptibilidad antimicrobiana en pacientes con ITU, aportan información valiosa para la selección empírica de antibióticos⁴. Sin embargo, debido al aumento constante de condiciones asociadas a resistencia antimicrobiana^{7,8,9,10,11}, esta información debe actualizarse periódicamente, tanto para pacien-

tes que reciben tratamiento ambulatorio, como para aquellos que requieren ser hospitalizados. Este último grupo es muy relevante, pues está expuesto a sufrir consecuencias más graves por una selección empírica inadecuada^{12,13,14,15}.

En vista de esto, y de la escasa información publicada en Chile, el objetivo de este estudio es caracterizar las bacterias y su patrón de susceptibilidad en los cultivos obtenidos de pacientes hospitalizados por ITU-AC.

Material y Método

Se realizó un estudio de corte transversal con reclutamiento prospectivo en dos hospitales de alta complejidad de la Región Metropolitana de Chile: Hospital Clínico UC (HCUC) y Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río (CASR), pertenecientes a los sistemas de salud privado y público, respectivamente.

Se reclutaron en forma consecutiva todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados con ITU-AC, tanto al momento del ingreso, como aquellos diagnosticados en las primeras 48 horas de hospitalización. Se excluyeron pacientes con: estadías recientes (hasta 7 días previos); cultivos polimicrobianos; cultivos provenientes de catéteres urinarios sin cambio previo, bolsas de recolección de orina, o de reservorio ileal; cultivos con hongos; cultivos positivos sin estudio de susceptibilidad antimicrobiana.

El diagnóstico de ITU-AC se sustentó en la presencia de síntomas sugerentes (disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria, dolor lumbar o en flancos, fiebre, escalofríos y/o cambios agudos en el estado mental) asociados a sedimento urinario con leucocituria (>10 leucocitos por campo), y crecimiento de uropatógeno \geq a 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL en muestras de micción espontánea, o \geq a 10^3 UFC/mL si era recolectada por cateterismo vesical, punción de catéter urinario y/o punción vesical^{16,17}. Las muestras fueron obtenidas por micción espontánea de orina de segundo chorro, cateterismo vesical, punción de catéter urinario y/o punción vesical suprapúbica. La siembra se realizó en agar cromogénico (CHROMID® CPS® Elite / Columbia CNA + 5% sheep blood Agar, bioMérieux) con asa calibrada de 1 μ L para orina de segundo chorro, asa calibrada de 10 μ L para cateterismo y punción de catéter urinario y 100 μ L para punción vesical. La incubación se realizó a 35 °C por 16 horas en ambiente aeróbico. Posterior a la incubación se realizó recuento de colonias e identificación bacteriana mediante espectrometría de masas (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight MALDI-TOF) en el espectrómetro Microflex®, utilizando el sistema Biotyper® (Bruker) según instrucciones del fabricante. La susceptibilidad de *Escherichia coli* se realizó en sistema automatizado VITEK 2 XL system® (bioMérieux) con tarjeta N-250 (bioMérieux), mientras que el resto de las bacterias fueron analizadas por dilución de agar mediante multiplicador Cathra® (MCT Medical Inc. St. Paul, Minn). Los antibióticos incluidos fueron nitrofurantoína, amikacina, gentamicina, cefalosporinas, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino,

oxacilina y ampicilina (antibióticos de primera línea), piperacilina-tazobactam, carbapenémicos, cefoperazona-sulbactam, vancomicina, teicoplanina y linezolid (segunda línea). La interpretación de la concentración inhibitoria mínima se llevó a cabo para cada antimicrobiano y tipo de bacteria según Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁸.

Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron prospectivamente mediante entrevistas a pacientes, registros clínicos y de laboratorio, siendo ingresados anónimamente en una base de datos del sistema REDCap.

Estadística

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, las numéricas como medianas y rangos, con intervalo de confianza del 95%. La asociación entre variables categóricas se estableció mediante prueba exacta de Fisher o prueba de Chi-cuadrado según correspondiera. Se definió un valor alfa a priori del 5% para diferencias estadísticamente significativas. Los análisis se realizaron utilizando el software STATA v. 14.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y del Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente (ID 2003005003).

Resultados

Se reclutaron 830 pacientes entre octubre del año 2017 y septiembre 2021, de los cuales 88.7% fue reclutado en HCUC (n= 736). La edad promedio fue de 66.5 años (rango 18-102), 64.1% fueron mujeres. El 16.3% presentó hemocultivos positivos concomitantes.

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus (33.9%) e insuficiencia renal crónica (21.4%). El 43.3% presentó al menos una hospitalización previa el último año. El 13.3% usaba o había usado catéter urinario en los últimos 90 días (promedio 51.3, rango 1-365 días), el 35.5% de éstos al momento del ingreso. Un 28.3% presentó alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario, y 14.1% se había sometido a instrumentalización del tracto

urinario el último año. El 24.5% había tenido urocultivos previos positivos para bacterias resistentes el último año, y 45.7% había utilizado antibióticos en los últimos 90 días. La mayoría

de los pacientes (60.5%) ingresaron a unidades de baja complejidad. El tiempo de estadía promedio fue de 10.5 días y el 5.1% falleció durante su estadía (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes que participaron en el estudio.

	n= 830
Edad (años), median (rango)	66.5 (18-102)
Mujeres % (n)	64.1% (532)
Comorbilidades % (n)	
Diabetes mellitus	33.9% (281)
Insuficiencia renal crónica	21.4% (178)
Insuficiencia cardíaca	11.3% (94)
Accidentes Vascular Encefálico	7.2% (60)
Demencia	14.0% (116)
Neoplasia sólida o hematológica activa	17.0% (141)
Trasplante de órgano sólido o médula ósea	4.7% (39)
Hospitalización en los últimos 12 meses % (n)	
1 hospitalización	25.9% (215)
2 hospitalizaciones	10.0% (83)
3 hospitalizaciones	4.7% (39)
4 hospitalizaciones	1.2% (10)
5 hospitalizaciones	1.4% (12)
Uso de catéter urinario permanente, % (n)	13.3% (110)
Alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario, % (n)	28.3% (235)
Instrumentalización del tracto urinario en los últimos 12 meses, % (n)	14.1% (117)
Cultivos previos para bacterias resistentes en los últimos 12 meses, % (n)	24.5% (203)
Uso de antibióticos en los últimos 90 días, % (n)	45.7% (379)
Unidad de ingreso % (n)	
Baja complejidad	60.5% (502)
Mediana complejidad	35.5% (295)
Alta complejidad	4.0% (33)
Tiempo de estadía, mediana (rango)	10.5 (1-121)

Cultivos

Las bacterias más frecuentes fueron *Escherichia coli*, con un 68.1% y *Klebsiella spp.* con 17.7%. Se detectaron patógenos Gram positivos en 88 pacientes, siendo *Enterococcus faecalis* el más frecuente (6.7%). La distribución fue similar entre hospitales, salvo para *Klebsiella spp.*, más frecuente en CASR (Tabla 2).

Se observó menor prevalencia de *Escherichia coli* en hombres (51.7% vs. 77.3%), ocurriendo lo opuesto para *Klebsiella spp.* (24.2% vs 14.1%) y *Enterococcus faecalis* (10.1% vs 4.9%). Los pacientes mayores de 65 años presentaron incidencia mayor de *Enterococcus faecalis* (8.2% vs. 4.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (3.6% vs. 0.9%) (Tabla 3).

Tabla 2. Bacterias aisladas en urocultivos, mostrando diferencias según el centro asistencial.

Bacteria	Ambos centros)	HCUC	HSR	p
	(n= 830)	(n= 736)	(n= 94)	
	% (n)	% (n)	% (n)	
<i>Escherichia coli</i>	68.1% (565)	69.0% (508)	60.6% (57)	p >0.05
<i>Klebsiella spp.</i>	17.7% (147)	16.6% (122)	26.6% (25)	p 0.02
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.7% (56)	7.2% (53)	3.2% (3)	p >0.05
<i>Proteus spp.</i>	4.6% (38)	5.0% (37)	1.1% (1)	p >0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.5% (21)	2.6% (19)	2.1% (2)	p >0.05
<i>Enterococcus faecium</i>	1.9% (16)	1.8% (13)	3.2% (3)	p >0.05
<i>Staphylococcus spp.</i>	1.9% (16)	1.8% (13)	3.2% (3)	p >0.05
<i>Enterobacter cloacae (complex)</i>	1.1% (9)	1.1% (8)	1.1% (1)	p >0.05
Otras <i>Enterobacteriaceae</i> *	1.1% (9)	1.2% (9)	0.0% (0)	p >0.05
Otras bacterias**	0.7% (6)	0.8% (6)	0.0% (0)	p >0.05

* Las siguientes bacterias están incluidas en "Otras *Enterobacteriaceae*": *Morganella morganii* (n: 4), *Citrobacter spp.* (n: 3), *Serratia marcescens* (n: 2).

** Las siguientes bacterias están incluidas en "Otras Bacterias": *Streptococcus agalactiae* grupo B (n: 2), *Streptococcus gallolyticus/equinus complex* (n: 1), *Enterococcus gallinarum* (n: 1), *Enterococcus avium* (n: 1) y *Achromobacter spp.* (n: 1).

Tabla 3. Bacterias aisladas en urocultivos, mostrando diferencias por sexo y grupo etario en ambos centros hospitalarios.

Bacteria	Hombres (n: 298) % (n)	Mujeres (n: 532) % (n)	valor p	≥65 años (n: 498) % (n)	<65 años (n: 332) % (n)	valor p
<i>Escherichia coli</i>	51.7% (154)	77.3% (411)	<0.01	66.3% (330)	70.8% (235)	0.17
<i>Klebsiella spp.</i>	24.2% (72)	14.1% (75)	<0.01	16.9% (84)	19.0% (63)	0.47
<i>Enterococcus faecalis</i>	10.1% (30)	4.9% (26)	<0.01	8.2% (41)	4.5% (15)	0.03
<i>Proteus spp.</i>	7 % (21)	3.2% (17)	0.01	5.2% (26)	3.6% (12)	0.27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.7% (14)	1.3% (7)	<0.01	3.6% (18)	0.9% (3)	0.01
<i>Enterococcus faecium</i>	1.7% (5)	2.1% (11)	0.69	1.6% (8)	2.4% (8)	0.4
<i>Staphylococcus spp.</i>	3.7% (11)	0.9% (5)	0.01	2 % (10)	1.8% (6)	0.83
<i>Enterobacter cloacae</i> (complex)	2% (6)	0.8% (4)	0.1	1 % (5)	1.5% (5)	0.71
Otras <i>Enterobacteriaceae</i> *	1.7% (5)	0.8% (4)	0.18	1.2% (6)	0.9% (3)	0.44
Otras bacterias**	1.3% (4)	0.4% (2)	0.6	1 % (5)	0,3% (1)	0.72

* Las siguientes bacterias están incluidas en "Otras Enterobacteriaceae": *Morganella morganii* (n: 4), *Citrobacter spp.* (n: 3), *Serratia marcescens* (n: 2). ** Las siguientes bacterias están incluidas en "Otras Bacterias": *Streptococcus agalactiae* grupo B (n: 2), *Streptococcus gallolyticus/equinus complex* (n: 1), *Enterococcus gallinarum* (n: 1), *Enterococcus avium* (n: 1) y *Achromobacter spp.* (n: 1).

Resistencia Antimicrobiana (Tabla 4).

Escherichia coli

Las tasas de resistencia para cefalosporinas de primera generación, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino superaron el 30%, para cefalosporinas de segunda y tercera generación 15% y 20.5%, respectivamente. Se observó resistencia a nitrofurantoina en sólo 3.9% de los casos, siendo aún menor para piperacilina-tazobactam y carbapenémicos (menos del 1%). Una tasa semejante se observó para amikacina (0.2%).

Klebsiella spp.

Excepto para amikacina (6.8%), todos los antibióticos de primera línea presentaron resis-

tencias superiores al 30%. Las tasas más altas fueron para cefalosporinas de primera y tercera generación, ambas con 53.1%. En segundo lugar, ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol (ambos con 44.2%), y finalmente nitrofurantoina y gentamicina (ambos con 32.7%).

Respecto a los antibióticos de segunda línea, 17.7% fue resistente a ertapenem y piperacilina-tazobactam, 3.4% a imipenem, y 4.1% a meropenem. De estas últimas¹¹, 3 eran productoras de carbapenemasas tipo KPC, y 2 de tipo NDM.

Proteus spp.

Presentó tasas de resistencia entre 13% y 21% para cefalosporinas, ciprofloxacino y

Tabla 4. Patrón de resistencia antibiótica para el total de bacterias aisladas en urocultivos de pacientes con ITU-AC ingresados en HCUC o CASR. N/A: no aplicable. Los valores están expresados como porcentajes de resistencia.

Antibiótico	Escherichia coli (565); % (n)	Klebsiella spp. (147); % (n)	Proteus spp. (38); % (n)	Enterobacter cloacae (9); % (n)	Pseudomona aeruginosa (21); % (n)	Enterococcus faecalis (56); % (n)	Enterococcus faecium (16); % (n)	Staphylococcus spp. (16); % (n)	Total, % (n)
Cefalosporinas 1st	31.9% (180)	53.1% (78)	15.8% (6)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	35.2% (264)
Cefalosporinas 2nd	15.0% (85)	39.5% (58)	13.1% (5)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	19.7% (148)
Nitrofurantoina	3.9% (22)	32.7% (48)	86.8% (33)	44.4% (4)	N/A	0.0% (0)	68.8% (11)	0.0% (0)	13.9% (118)
Ciprofloxacino	35.2% (199)	44.2% (65)	18.4% (7)	33.3% (3)	28.6% (6)	37.5% (21)	81.3% (13)	N/A	36.9% (314)
Gentamicina	11.3% (64)	32.7% (48)	5.3% (2)	22.2% (2)	19.0% (4)	N/A	N/A	12.5% (2)	15.3% (122)
Amikacina	0.2% (1)	6.8% (10)	2.6% (1)	22.2% (2)	0.0% (0)	N/A	N/A	N/A	1.8% (14)
Trimetoprim-	32.7% (185)	44.2% (65)	21.1% (8)	44.4% (4)	N/A	N/A	N/A	12.5% (2)	34.1% (264)
Sulfametoxazol									
Cefalosporinas 3rd	20.5% (116)	53.1% (78)	18.4% (7)	44.4% (4)	33.3% (7)	N/A	N/A	N/A	27.2% (212)
Cefoperazona-									
Sulbactam	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0% (0)	N/A	N/A	N/A	0.0% (0)
Piperacilina-tazobactam	0.7% (4)	17.7% (26)	2.6% (1)	44.4% (4)	4.8% (1)	N/A	N/A	N/A	4.6% (36)
Ertapenem	0.6% (3)	17.7% (26)	0.0% (0)	33.3% (3)	N/A	N/A	N/A	N/A	4.2% (32)
Imipenem	0.2% (1)	3.4% (5)	0.0% (0)	11.1% (1)	33.3% (7)	N/A	N/A	N/A	1.8% (14)
Meropenem	0.0% (0)	4.1% (6)	0.0% (0)	0.0% (0)	14.3% (3)	N/A	N/A	N/A	1.2% (9)
Ampicilina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0% (0)	81.3% (13)	N/A	18% (13)
Oxacilina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	25.0% (4)	25.0% (4)
Vancomicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0% (0)	56.3% (9)	0.0% (0)	10.2% (9)
Teicoplanina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0% (0)	6.3% (1)	N/A	1.4% (1)
Linezolid	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0% (0)	0.0% (0)	N/A	0.0% (0)

trimetoprim-sulfametoxazol (18.4% para cefalosporinas de tercera generación). A diferencia de otras bacterias, presentó alta resistencia a nitrofurantoína (86.8%). Respecto a aminoglucósidos, se observó resistencia del 6.8% para amikacina y 32.7% a gentamicina. No hubo resistencia a carbapenémicos, y solo el 2.6% fue resistente a piperacilina-tazobactam.

Enterobacter cloacae complex

De las 9 cepas detectadas, 33% fue resistente a ciprofloxacino y 44% a trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína y cefalosporinas de tercera generación. Presentaron las tasas de resistencia más altas para aminoglucósidos (22.2% para amikacina y gentamicina), piperacilina-tazobactam (33.3%) y ertapenem (33.3%). Una cepa presentó resistencia a imipenem mediante producción de carbapenemasas tipo VIM.

Pseudomonas aeruginosa

El 28.6% y 33.3% fue resistente a ciprofloxacino y ceftazidima, respectivamente. Junto a *Escherichia coli*, presentaron las tasas de resistencia más bajas para piperacilina-tazobactam y amikacina (4.8% y 0%, respectivamente). La resistencia para carbapenémicos fue la más alta (33.3% para imipenem y 14.3% para meropenem). Ninguna fue productora de carbapenemasas.

Enterococcus faecalis y Enterococcus faecium

De las cepas de *Enterococcus faecalis*, 37.5% fue resistente a ciprofloxacino y todas fueron susceptibles a ampicilina. Para *Enterococcus faecium*, 81.3% fue resistente a ampicilina y ciprofloxacino, y 56.3% a vancomicina. Todas fueron sensibles a linezolid.

Staphylococcus spp.

El 25% fue resistente a oxacilina y todos fueron sensibles a vancomicina.

Comparación de urocultivos según origen

Al comparar la prevalencia en ambos centros, sólo hubo diferencias para *Klebsiella spp.* (HCUC 16.6% y CASR 26.6%) (Tabla 2). En cuanto al patrón de susceptibilidad, hubo mayor resistencia comparativa de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* en CASR para cefalosporinas de primera generación y piperacilina-tazobactam (Tabla 5).

Si bien *Escherichia coli* fue la bacteria más prevalente, tanto en hombres como en mujeres, *Klebsiella*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* fueron significativamente más prevalentes en hombres y *Escherichia coli* en mujeres.

Los hombres tuvieron tasas de resistencia más altas que las mujeres.

Discusión

La ITU-AC es una patología altamente prevalente y un motivo frecuente de hospitalización en adultos^{19,20,21}. La elección empírica inicial del antibiótico correcto condiciona morbilidad^{22,23}. Así, es necesario conocer y actualizar los patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana. Lamentablemente, esta información está poco disponible, muchas veces está desactualizada y suele no considerar a los pacientes que requieren ser hospitalizados por este diagnóstico.

Basar el tratamiento empírico en otras poblaciones o sistemas de reporte (por ejemplo, todos los urocultivos ambulatorios procesados en un centro), puede acarrear sesgos, como incluir pacientes con bacteriuria asintomática o pacientes ambulatorios con riesgos de resistencia muy variables.

El presente estudio abordó este vacío del conocimiento, reclutando a más de 800 pacientes que requirieron hospitalización por ITU-AC en dos hospitales de alta complejidad de Santiago, Chile. Cerca del 70% presentó más de una condición asociada a la presencia de bacterias resistentes.

Si bien, la distribución de bacterias fue similar a la reportada en estudios previos, existen diferencias respecto al patrón de susceptibilidad antimicrobiana. En términos globales, nuestro estudio detectó una alta prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos recomendados por diferentes guías clínicas como antibióticos de primera línea²⁴. Aproximadamente el 30% de las enterobacterias fueron resistentes a cefalosporinas de primera generación, quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol, mientras que cerca de un 20% fueron resistentes a cefalosporinas de segunda y tercera generación. Por el contrario, amikacina, piperacilina-tazobactam y carbapenémicos,

Tabla 5. Perfil de resistencia a ntimicrobiana para *E. coli* y *Klebsiella spp.* en cada centro hospitalario, antibiogramas informados a partir de urocultivos. N/A: no aplicable. Los valores están expresados como porcentajes de resistencia. *Nota: Las cefalosporinas de segunda generación no se informan en el antibiograma de urocultivos en CASR.

Antibiótico	Escherichia Coli		p	Klebsiella spp		p
	HCUC (508); % (n)	HSR (57); % (n)		HCUC (122); % (n)	HSR (25); % (n)	
Cefalosporinas 1st	30.3% (154)	45.6% (26)	0.018	50.8% (62)	64.0% (16)	0.01
Cefalosporinas 2nd	15.0% (85)	N/A	-	47.5% (58)	N/A	-
Nitrofurantoina	3.3% (17)	8.8% (5)	0.04	29.5% (36)	48.0% (12)	0.22
Ciprofloxacino	34.3% (174)	43.9% (25)	0.14	41.0% (50)	60.0% (15)	0.07
Gentamicina	12.0% (61)	5.3% (3)	0.12	31.1% (38)	40.0% (10)	0.08
Amikacina	0.2% (1)	0.0% (0)	0.18	6.6% (8)	8.0% (2)	0.86
Trimetoprim-sulfametoxazol	31.9% (162)	40.4% (23)	0.19	43.4% (53)	48.0% (12)	0.38
Cefalosporinas 3rd	20.3% (103)	22.8% (13)	0.65	53.3% (65)	52.0% (13)	0.9
Piperacilina-Tazobactam	0.8% (4)	7.0% (4)	<0.01	12.3% (15)	44.0% (11)	<0.01
Ertapenem	0.4% (2)	1.8% (1)	0.7	13.9% (17)	36.0% (9)	<0.01
Imipenem	0.2% (1)	0.0% (0)	0.18	2.5% (3)	8.0% (2)	0.43
Meropenem	0.0% (0)	0.0% (0)	-	3.3% (4)	8.0% (2)	0.86

presentaron tasas de resistencia bajo el 5%, convirtiéndolos en buenas opciones terapéuticas empíricas en este escenario clínico (Tabla 4).

Respecto a la bacteria más prevalente, *Escherichia coli*, observamos que las tasas de resistencia superaron el 30% para cefalosporinas de primera generación, ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol. Para cefalosporinas de segunda y tercera generación, las tasas fueron más bajas, pero sobre los umbrales sugeridos por guías clínicas para uso empírico como antibióticos de primera línea (bajo 20%). Por otro lado, amikacina, carbapenémicos y piperacilina-tazobactam tuvieron resistencias menores al 1%.

Respecto a *Klebsiella spp.*, presentó las tasas de resistencia más altas, siendo amikacina, imipenem y meropenem las únicas opciones con bajas tasas de resistencia.

En Chile, el último informe del Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana (2012), reportó

una tasa menor de resistencia en urocultivos ambulatorios con *Escherichia coli* a ciprofloxacino (22.8%) y ceftriaxona (7.8%), pero tasas similares para cefalosporinas de primera generación, nitrofurantoina y amikacina (37.6%, 4.7% y 0.1%)²⁵. Aunque estos datos no son extrapolables, nuestros resultados muestran un aumento en la tasa de resistencia para cefalosporinas de tercera generación.

Estudios que incluyeron pacientes hospitalizados muestran resultados similares. Talan, et al.²³ reportaron patrones de resistencia en 527 pacientes hospitalizados en Estados Unidos durante los años 2018 y 2019. A pesar de reportar sólo resistencia para todas las *Enterobacteriaceae* como grupo, las tasas son similares a las reportadas en este estudio: 31.3% para ciprofloxacino, 27.3% para cefazolina, 21.4% para ceftriaxona, y sólo 3% para piperacilina-tazobactam, 1.7% para carbapenémicos y 1.3% para amikacina.

Jia, et al.²⁶ reportaron tasas de resistencia más altas en 809 cepas de *E. coli* recolectadas en 10 hospitales de China durante 2016 y 2017. La resistencia para ciprofloxacino fue de un 50.2%, 55.6% para trimetoprim-sulfametoxazol, y 28% para cefalosporinas de segunda y tercera generación. Hubo similitud en la resistencia a amikacina, nitrofurantoína y carbapenémicos.

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, incluye un bajo porcentaje de pacientes atendidos en el sistema público, lo que podría afectar la extrapolación de resultados a toda la población. En segundo lugar, no se reportó la susceptibilidad de antibióticos actualmente disponibles, como fosfomicina y nuevas cefalosporinas asociadas a inhibidores de betalactamasas.

Entre las principales fortalezas, aborda un escenario clínico prevalente y subrepresentado en estudios previos, aquellos pacientes que requieren hospitalización por una ITU-AC. También se destaca por el reclutamiento de un gran número de pacientes y por su la naturaleza prospectiva, aspectos no observados en los estudios existentes.

Nuestros datos muestran que las tasas de resistencia para los antibióticos más utilizados en nuestro país y sugeridos por las guías clínicas, están muy por encima del umbral recomendado para la selección de antibióticos empíricos. A la luz de nuestros hallazgos, el uso de quinolonas y cefalosporinas podría ser reemplazado por amikacina, cuyo beneficio clínico se sumaría a su bajo costo y fácil administración. Elbaz, et al.²⁷ por ejemplo, mostraron altas tasas de susceptibilidad *in vitro* (91.4 versus 80%) y menor mortalidad (7.6 versus 11%) en una cohorte de 2026 pacientes hospitalizados por ITU tratados inicialmente con aminoglucósidos versus otros antibióticos. No hubo diferencias en la incidencia de nefrotoxicidad. De todos modos, habrá que evaluar qué impacto tendrá la modificación de los puntos de corte para definir susceptibilidad a amikacina en *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa* realizados por el CLSI en junio 2023²⁸.

En Chile, no existe una guía actualizada para el tratamiento de ITU en adultos, siendo las últimas recomendaciones del manual de la sociedad chilena de urología, tratar con ceftriaxona

o aminoglucósidos en pacientes con bajo riesgo de resistencia, y carbapenémicos en aquellos con alto riesgo²⁹. En vista de nuestros resultados, creemos que estas recomendaciones, al menos en zonas urbanas de Santiago, y para pacientes que requieren ser hospitalizados, deben ser revisadas y actualizadas. Amikacina sigue estando por bajo el umbral de resistencia recomendado para el uso de antibióticos empíricos y parece ser una mejor opción que cefalosporinas de tercera generación, como sugiere la guía de orientación técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de la División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE) del ministerio de salud de Chile³⁰.

El reporte de datos similares en distintas regiones de Chile, puede ayudar a determinar si estos resultados son extrapolables, o requieren de ajustes a la realidad local de cada zona del país.

En conclusión, nuestros resultados muestran que, en 2 hospitales terciarios del casco urbano de Santiago, existe una alta tasa de resistencia a antibióticos de primera línea en pacientes con ITU-AC, con un patrón semejante a los publicados para ITU nosocomiales.

Agradecimientos

Agradecemos a Carolina Henríquez por su apoyo logístico durante la ejecución del estudio, a Camila Marti, José María García, Miguel Cantillana, Jennifer Vilo y Mayerling Malig por su apoyo en el reclutamiento de pacientes, así como a la Dra. Patricia García por su asistencia técnica desde el Laboratorio de Microbiología UC.

Referencias

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395(10219): 200-211.
2. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32(3): 523-538.
3. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep; 11(3): 551-581.
4. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and

- pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): e103-e120.
5. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(7): 856-863.
 6. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2015 Sep; 43(9): 1907-1915.
 7. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: Comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect*. 2012; 64(5): 478-483.
 8. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: A prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(10): 962-968.
 9. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39(1): 45-51.
 10. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Nov; 56(5): 914-918.
 11. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and risk factors for extended spectrum Beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol*. 2010 Jul; 51(7): 492-497.
 12. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 Jul; 118(1): 146-155.
 13. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect*. 2011 Feb; 62(2): 159-164.
 14. Lau SM, Peng MY, Chang FY. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004 Jun; 37(3): 185-191.
 15. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009 Nov; 136(5): 1237-1248.
 16. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(10): e83-e110.
 17. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28(1): 75-89.
 18. M-100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd ed. Wayne, PA.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
 19. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998-2011. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4(1): ofw281.
 20. Goldstein E, MacFadden DR, Karaca Z, Steiner CA, Viboud C, Lipsitch M. Antimicrobial resistance prevalence, rates of hospitalization with septicemia and rates of mortality with sepsis in adults in different US states. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54(1): 23-34.
 21. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. <https://deis.minsal.cl/>. 2022.
 22. Yoon Ch, Yoon Park S, Kim B, et al. Relationship between the appropriateness of antibiotic treatment and clinical outcomes/medical costs of patients with community-acquired acute pyelonephritis: a multicenter prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2022; 22(1): 112.
 23. Talan D, Takhar S, Krishnadasan A et al. Emergence of Extended-Spectrum β -Lactamase Urinary Tract Infections Among Hospitalized Emergency Department Patients in the United States. *Annals of Emergency Medicine* 2021; 77: 32-43.
 24. Gupta K, Hooton Th, Naber K, Wullt B, Colgan R, Miller G, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(5): e103-e120.
 25. Cifuentes-D M, Silva F, García P, Bello H, Briceño I, Calvo-A M, et al. Antimicrobial susceptibility in Chile 2012. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31(2): 123-130.
 26. Jia P, Zhu Y, Li X, Kudinha T, Yang Y, Zhang G, et al. High Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamases in *Escherichia coli* Strains Collected From Strictly Defined Community-Acquired Urinary Tract Infections in Adults in China: A Multicenter Prospective Clinical Microbiological and Molecular Study. *Front Microbiol*. 2021; 12: 663033.
 27. Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik, et al. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 2307-2313.
 28. Humphries RM. Updated Aminoglycoside Breakpoints for Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. Disponible en: <https://clsi.org/about/blog/ast-news-update-june-2023-new-clsi-m100-ed33-updated-aminoglycoside-breakpoints-for-enterobacterales-and-Pseudomonas-aeruginosa/>
 29. Riveros JC. Infecciones del Tracto Urinario. En Manual de Urología, segunda edición online, 2020. Sociedad Chilena de Urología. Disponible en: <https://manualdeurologia.cl/>

capitulo-13-infecciones-del-tracto-urinario/ (Consultado el 27 de junio de 2024).

30. Herrera T, Acuña M, Arancibia JM, Corbalán J, López G, Medel J, Mendoza C. *Orientación técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio. Subsecretaría de Salud Pública, División*

de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Orientacion-Tecnica-para-el-uso-de-antibioticos-en-infecciones-comunitarias-de-manejo-ambulatorio-2021.pdf>. (Consultado el 27 de junio de 2024).