



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2020-2021
Trabajo de Fin de Grado

Aislamientos de enterobacterias productoras
de β -lactamasas de espectro extendido en
urocultivos procesados en el Hospital Clínico
Universitario de Valladolid durante los años
2008 - 2020

Alumna: Asmaa Arfaoui

Tutora: María Purificación Gutiérrez Rodríguez

Cotutor: Gabriel Alberto March Rosselló

AGRADECIMIENTOS

Después de un intenso período de trabajo, escribo este apartado de agradecimientos para finalizar mi trabajo fin de grado. Escribir este trabajo ha tenido un gran impacto en mí y es por eso que me gustaría agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante este proceso.

Primero de todo, me gustaría agradecer a mis tutores María Purificación Gutiérrez Rodríguez y Gabriel Alberto March Rosselló por su valiosa ayuda en la realización del presente trabajo. Me gustaría nombrar también a M^a Fe Muñoz Moreno, de la Unidad de Estadística del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por su apoyo en el análisis de los datos para mi trabajo fin de grado.

Asimismo, doy las gracias a todo el personal del laboratorio de Microbiología e Inmunología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por el gran trabajo que realizan todos los días.

RESUMEN

Las muestras de orina con petición de cultivo bacteriano para el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario (ITUs) son una de las muestras más frecuentemente remitidas a los laboratorios de microbiología. Las ITUs se tratan mediante la administración de antibióticos. Sin embargo, el aumento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, como por ejemplo enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), suponen un problema creciente para la sociedad. Tanto es así que los diferentes gobiernos y organismos públicos se han unido para lanzar el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), con el objetivo de reducir el impacto de las resistencias bacterianas sobre la salud de las personas.

Se analizaron las muestras de orina procesadas en el servicio de Microbiología e Inmunología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante los años 2008-2020, llevando a cabo un análisis epidemiológico de los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE obtenidas a partir de muestras de orina provenientes de pacientes ingresados y no ingresados.

Los resultados obtenidos mostraron que la tendencia de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE ha sido ascendente, que se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino y en edades avanzadas (> 65 años). Además, se observó que el 71,4% de los aislamientos procedían de pacientes no ingresados. De igual modo, se observó que *Escherichia coli* fue la principal enterobacteria productora de BLEE, siendo responsable del 78,8% de los casos.

Palabras claves: ITU, urocultivo, enterobacterias, BLEE, *E. coli*, resistencia antibiótica.

ABSTRACT

Urine samples with a request for bacterial culture for the diagnosis of urinary tract infections (UTIs) are one of the samples most frequently sent to microbiology laboratories. UTIs are treated by administering antibiotics. However, the increase in bacterial strains resistant to antibiotics, such as extended-spectrum β -

lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL), pose a growing problem for society. So much so that different governments and public agencies have come together to launch the National Plan against Antibiotic Resistance (PRAN), with the aim of reducing the impact of bacterial resistance on people's health.

Urine samples processed in the Microbiology and Immunology service of the University Clinical Hospital in Valladolid during the years 2008-2020 were analyzed, carrying out an epidemiological analysis of the isolates of ESBL-producing enterobacteria obtained from urine samples from admitted and non-admitted patients.

The obtained results showed that the trend of ESBL-producing enterobacteriaceae isolates has been rising, occurring more frequently in females and in advanced ages (> 65 years). Furthermore, it was observed that 71.4% of the isolates came from non-admitted patients. Similarly, it was observed that *Escherichia coli* was the main ESBL-producing enterobacteria, being responsible for 78.8% of the cases.

Keywords: UTI, urine culture, Enterobacteriaceae, ESBL, *E. coli*, antibiotic resistance.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	pág. 1
2. OBJETIVOS	pág. 9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	pág. 10
4. RESULTADOS	pág.12
4.1. Número de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en orina durante los años 2008-2020 en el HCUV.....	pág.12
4.2. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y procedencia de las muestras durante los años 2008-2020 en el HCUV	pág.15
4.3. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y sexo de los pacientes del HCUV durante los años 2008-2020	pág.19
5. DISCUSIÓN	pág.21
5.1. Número de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en orina durante los años 2008-2020 en el HCUV.....	pág.21
5.2. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y procedencia de las muestras durante los años 2008-2020 en el HCUV	pág.22
5.3. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y sexo de los pacientes del HCUV durante los años 2008-2020	pág.23
6. CONCLUSIONES	pág.25
7. BIBLIOGRAFÍA	pág.26
8. ANEXOS	pág.29

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **ITU:** infección del tracto urinario.
- **EPINE:** Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.
- **EPPS:** *European Point Prevalence Survey.*
- **AP:** atención primaria.
- **BA:** bacteriuria asintomática.
- **UFC:** unidades formadoras de colonias.
- **BLEE:** β -lactamasas de espectro extendido.
- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **PRAN:** Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos.
- **HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- **SIL:** sistema Informático de laboratorio.
- **SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- **EUCAST:** *European Committee on Antimicrobial Testing.*
- **CLSI:** *Institute of Clinical and Laboratory Standards.*
- **SMART:** *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends.*
- **ARESC:** *Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis.*

1. INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la 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. Según el último Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE-EPPS [*European Point Prevalence Survey*] 2018), el 18,4% de las infecciones en Atención Primaria (AP) se debieron a ITUs. Además, este mismo estudio concluye que las ITUs causaron el 33,6% de las infecciones en áreas de geriatría, el 65% de las infecciones en áreas de rehabilitación y el 50% de las infecciones en centros de larga estancia. Asimismo, señala que el 52% de las infecciones urinarias están asociadas a la sonda urinaria. ⁽¹⁾

La incidencia de las ITUs varía con el sexo y la edad. Las mujeres, a partir de los 3 meses de vida y hasta los 50 – 65 años, presentan ITUs con mucha mayor frecuencia que los hombres, estimándose que alrededor del 20% de ellas la padecerán a lo largo de su vida. La infección más prevalente en la mujer joven es la cistitis aguda no complicada, con un pico de incidencia en los años de máxima actividad sexual. En España, se calcula que alrededor de 4.000.000 mujeres con edades entre 20 y 44 años padecen al año una cistitis aguda. La incidencia de las ITUs aumenta en ambos sexos a partir de los 65 años, con mucha mayor frecuencia en varones coincidiendo con patología prostática. ⁽¹⁾

Las infecciones urinarias se pueden clasificar de diversas formas: en función de la existencia de factores de riesgo, de su localización anatómica concreta en el tracto urinario o en función de su evolución. ⁽²⁾ De este modo se puede hablar de:

- ITU no complicada: se presenta en pacientes con tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, y cuyos síntomas afectan a la uretra y vejiga. Destaca la cistitis representando aproximadamente el 90% de todas las ITUs. ⁽¹⁾
- ITU complicada: se relaciona con factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que hacen que el paciente esté más propenso a una infección persistente o recurrente, o al fracaso del tratamiento (mujeres gestantes, inmunosuprimidos, uropatía obstructiva de causa neurológica,

insuficiencia renal, etc). (1, 2)

- ITU asociada a catéter: se manifiesta en pacientes con ITU en presencia de catéter urinario permanente, sin la certeza de la existencia de otras fuentes de infección. (2)
- ITU recurrente: recurrencias de ITU, con una incidencia de 3 ITUs/ año o 2 ITUs en los últimos 6 meses. (2)
- Urosepsis: alteración orgánica que provoca riesgo vital debido a una ITU.(2)

Según la localización anatómica de la ITU, podemos distinguir entre:

- ITU de vías urinarias bajas: cistitis, uretritis, prostatitis. (2)
- ITU de vías urinarias altas: entre las que cabe destacar el absceso intrarrenal, la pielonefritis y el absceso perinéfrico. (2)

Otro punto a tener en cuenta, es la bacteriuria asintomática (BA) que se define como la presencia de más de 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml en dos muestras de orina en ausencia de sintomatología clínica. Su detección y tratamiento está indicado en pacientes susceptibles de padecer efectos adversos, tales como pacientes sometidos a manipulación urológica, mujeres embarazadas, pacientes con uropatía obstructiva y niños menores de 5 años con reflujo vesico-ureteral. Sin embargo, en aquellos pacientes con BA sin complicaciones se puede evitar el tratamiento antibiótico, reduciendo así el riesgo de desarrollar resistencias. (1, 3)

ETIOPATOGENIA:

La etiología de las ITUs depende de muchos factores, como el sexo, la edad, el tipo de infección, de la presencia o no de factores predisponentes, del ámbito de adquisición (comunitario o nosocomial), y de los tratamientos antimicrobianos previos. (1)

Entre los 15 – 50 años, los principales factores de riesgo asociados a la ITU son la antibioticoterapia previa, historia previa de ITU en la infancia, el coito, el uso

de diafragma o espermicidas, madre con infecciones de repetición y el fenotipo no secretor de los grupos sanguíneos ABH que determina genéticamente que las enterobacterias se adhieran con más facilidad a la mucosa urinaria. (1, 4)

Los factores predisponentes de ITUs entre los 50 y los 70 años comprenden la vaginitis atrófica debido a la reducción de estrógenos, la cirugía urogenital, el cistocele, la incontinencia urinaria, el aumento del volumen del residuo postmiccional, la historia previa de ITUs y el estatus no secretor. (1)

Los factores de riesgo más frecuentes a partir de los 70 años son la incontinencia urinaria, la cirugía urogenital, la sonda permanente, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos. (1, 4)

Las ITUs pueden estar provocadas por una gran variedad de patógenos, incluyendo bacterias gramnegativas, grampositivas y hongos. Por norma general, se suele aislar un único agente etiológico en la mayoría de los casos. Dentro de los bacilos gramnegativos, las enterobacterias causan aproximadamente entre el 60% y el 75% de las ITUs, con *Escherichia coli* como agente causal más frecuente. Otros agentes productores de ITUs son: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus del grupo B*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Candida spp* y *Staphylococcus aureus*.(1, 2)

Problemas relacionados con el tratamiento antibiótico de las ITUs

Actualmente, el tratamiento antibiótico de las ITUs presenta un inconveniente muy importante que es el aumento de las cepas bacterianas resistentes a los antibióticos.

El mecanismo de resistencia a los β -lactámicos más frecuente y eficaz en las bacterias gramnegativas es la producción de β -lactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico inactivando los antibióticos. Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son un grupo importante de estas enzimas que poseen la capacidad de hidrolizar y causar resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera generación (cefazolina), cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, etc), cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, etc.), cefalosporinas de cuarta generación (cefepime, etc) y a monobactámicos

(aztreonam). En cambio, los carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem) no se ven afectados por las BLEE y constituyen, algunas veces, el tratamiento de elección para las ITUs debidas a microorganismos multirresistentes. ⁽⁵⁾

Los genes que codifican las BLEE se localizan en elementos móviles que favorecen su diseminación y con frecuencia poseen co-resistencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas. ⁽⁵⁾ Estos genes, al estar localizados en elementos móviles, son fácilmente transmisibles de unas bacterias a otras, contribuyendo al incremento de las resistencias a los antibióticos.

Las BLEE se pueden clasificar en varios grupos y desde su descripción inicial en 1983 en Alemania, se han identificado más de 300 BLEE diferentes. En España, los primeros aislados con BLEE se detectaron en 1988 en 2 hospitales de Madrid y correspondieron a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*. ^(5, 6)

Las resistencias a los antibióticos en las ITUs implican un problema grave a nivel de elección de tratamientos, de costes médicos, estancias hospitalarias prolongadas e incremento de la morbilidad. Además, hay que tener en cuenta que el crecimiento de las resistencias en los patógenos urinarios es constante y varía según las zonas, dependiendo en gran medida del consumo de antimicrobianos. ⁽⁴⁾

Debido a todo lo anterior, la detección rápida de la resistencia a los antimicrobianos se convierte en una prioridad en los laboratorios de Microbiología Clínica ya que su detección facilita la elección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de la infección y, además, permite implantar las medidas oportunas de aislamiento del paciente para evitar la propagación del microorganismo a otros pacientes en el medio hospitalario. ⁽⁵⁾

Además, ante el gran aumento de las resistencias a los antibióticos por su uso inadecuado, la Unión Europea instó a los estados miembros a tomar medidas para frenar su desarrollo. Como resultado de esta petición, en el 2012 comienza en España una línea de trabajo coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y se desarrolla, en el 2014, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Con esta estrategia se pretende disminuir el riesgo de selección y propagación de

resistencia a los antibióticos con el fin de reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes. (7)

Funciones de enfermería en el diagnóstico microbiológico de las ITUs

Es fundamental atender a la técnica de recogida de la muestra, su conservación y transporte para poder realizar un diagnóstico microbiológico fiable.

Hay que tener en cuenta que la muestra más frecuentemente obtenida para diagnóstico microbiológico es la orina de micción media o micción espontánea. Su obtención resulta aparentemente sencilla, pero esta técnica requiere una recolección cuidadosa para prevenir su contaminación, especialmente en mujeres. Existe controversia en el hecho de si las mujeres deberían realizar un lavado del área genital y perineal antes de la obtención de la muestra, pero lo que es fundamental es la obtención de la muestra sin que esta entre en contacto con los genitales externos y recoger la micción media en un contenedor estéril. En el caso de varones la contaminación es poco frecuente, para una correcta recogida basta generalmente con retraer la piel del prepucio. (1, 4, 8)

Otra cuestión a tener en cuenta es el hecho de que las técnicas de obtención de muestras, excepto la punción suprapúbica, pueden dar lugar a interpretaciones erróneas de los resultados y como consecuencia a la repetición de los urocultivos. Esto es debido a que dichas técnicas no permiten descartar totalmente la contaminación con bacterias de la uretra distal. Por ello es importante la intervención enfermera focalizada en la educación del paciente para realizar una recogida adecuada de la muestra. (1, 2)

Además de las medidas expuestas anteriormente, se deben dar las siguientes recomendaciones a los pacientes: siempre que sea posible recoger la primera orina de la mañana (para que permanezca en la vejiga durante más tiempo), desechar la primera parte de la micción (ya que se encuentra en contacto con la flora uretral) y recoger en un recipiente estéril la micción media, sin interrumpir el flujo de orina. Además, no hay que forzar la ingesta de líquidos para poder realizar la micción, ya que esto diluye la orina y disminuye el recuento de colonias por ml. (4, 10, 11)

La recogida de la muestra de orina por sondaje vesical solamente se considera necesario cuando no sea posible obtener dicha muestra por micción media (pacientes obesos, inmovilizados, con alteraciones neurológicas y en niños sin control de esfínteres). Para prevenir el riesgo de introducir microorganismos en la vejiga produciendo una ITU iatrogénica, la técnica debe ser realizada con métodos asépticos. Una vez introducida la sonda, se desechan los 15-30 ml iniciales de orina y se recoge el flujo siguiente en un recipiente estéril. (1, 4)

En cuanto a la recogida de la orina en pacientes con sondaje permanente y con sospecha de ITU, por norma general, la muestra se debe recoger tras el cambio de sonda. En el caso de que no se pueda efectuar el cambio, se pinza la sonda para recoger orina recién emitida. Hay que tener en cuenta que nunca se debe desconectar la sonda de la bolsa para la recogida de la muestra, ya que la apertura del sistema aumenta el riesgo de infección; ni tampoco, obtener la muestra a partir de la bolsa colectora. La punta de la sonda no debe procesarse ya que no es una muestra adecuada para diagnóstico de ITU. (1)

En el caso de los niños pequeños sin control de esfínteres la recogida de la orina se realiza mediante bolsas colectoras después de realizar el lavado del área perineal y genital. En el caso de que no se haya realizado la micción al cabo de una hora, se repetiría el lavado y se colocaría una nueva bolsa. Para muchos autores, los cultivos positivos obtenidos a partir de este método son de difícil interpretación y es necesario confirmarlos utilizando otras técnicas de recogida como el sondaje vesical. Por lo que para estos autores este método solo tiene valor para descartar cultivos negativos. (1, 4)

Para lograr un diagnóstico fiable, una vez obtenidas las muestras de orina de los pacientes, estas deben ser trasladadas al laboratorio en las 2 primeras horas tras su recogida, y si esto no fuera posible, se deben refrigerar entre 2-8 ° C hasta 24 horas, ya que las enterobacterias se multiplican a temperatura ambiente y pueden incrementar su número tras varias horas de almacenamiento, lo que daría lugar a resultados microbiológicos erróneos. (1, 4, 10)

Emisión de los informes de los urocultivos

Hay que tener en cuenta que uno de los estudios que se realizan frecuentemente en los laboratorios de microbiología es el diagnóstico microbiológico de las ITUs, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. Como ya se ha mencionado anteriormente el término ITU engloba una serie de entidades distintas, por lo que para su diagnóstico hay que tener presente el tipo de entidad, así como la técnica de recogida de la orina y los elementos formes contenidos en la misma. ⁽⁴⁾

En cuanto a los métodos de detección de bacteriuria existentes, el urocultivo o cultivo de orina continúa siendo la técnica indispensable y de elección para el diagnóstico de las ITUs, ya que permite reconocer el microorganismo infectante y su sensibilidad antibiótica.

El urocultivo permite cuantificar el número de bacterias por ml y este número se expresa como unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Según la definición de E. H. Kass ⁽¹²⁾ una cifra de 10^5 UFC/ml sería indicativa de ITU, sin embargo, hay estudios que han demostrado que existen pacientes con recuentos de UFC inferiores a dicha cifra y presentan ITUs. Debido a esto, se ha llegado a la conclusión de que cada muestra se debe evaluar individualmente considerando la edad del paciente, sexo y técnica de recogida de orina empleada, ya que el número de bacterias que deben encontrarse en la orina para considerar una bacteriuria significativa, indicativa de ITU, difiere según dichos factores. ^(1, 4, 8)

El informe final de sensibilidad antibiótica es de suma importancia ya que, tomando las medidas oportunas a partir de los resultados emitidos, se puede prevenir la aparición de resistencias y de optimizar el tratamiento antibiótico administrado de forma empírica, que es aquel que se suministra sin conocer el agente causante de la infección y su sensibilidad antibiótica. ⁽¹⁾

Justificación:

La aparición de cepas de enterobacterias productoras de BLEE supone un problema de salud importante en todo el mundo porque limita la elección de antibióticos y aumenta los costos del tratamiento. Asimismo, la necesidad de asistencia sanitaria, la realización de prescripciones y pruebas diagnósticas,

derivan en una sobrecarga asistencial. El buen conocimiento de los patrones de resistencia a los antimicrobianos locales y nacionales de las BLEE es de suma importancia para implementar estrategias y terapias actualizadas como alternativa al uso irracional de antibióticos.

En el presente trabajo se describirán los resultados de los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE a partir de los urocultivos realizados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid a lo largo de un periodo amplio de tiempo (del año 2008 al año 2020), con el fin de obtener información que pueda ser de gran interés y fomente la transmisión de nuevos conocimientos científicos dentro de la comunidad sanitaria.

2. OBJETIVOS

Principal:

Describir los aislamientos de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido obtenidos a partir de los urocultivos procesados en el laboratorio de microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre los años 2008 y 2020.

Específicos:

1. Comparar los aislamientos de BLEE obtenidos a partir de pacientes ingresados y no ingresados.
2. Comparar los aislamientos de BLEE obtenidos en diferentes grupos de edades.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio de tipo observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo para describir los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en los urocultivos recogidos entre los años 2008 y 2020 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Para ello, se han extraído del Sistema Informático de Laboratorio (SIL) de Microbiología del HCUV “Microb Dynamic (Becton Dickinson, España)”, de forma anónima a una hoja de trabajo Excel (versión 2104), los resultados de los urocultivos procesados entre los años 2008 y 2020. Además, se han recopilado datos referentes al sexo, edad, procedencia de los pacientes: ingresados y no ingresados (urgencias, policlínica y consultas externas) y aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en dichos urocultivos.

La población escogida fue dividida en 3 grupos de edad: de 0 a 14 años, de 14 a 65 años y mayores de 65 años.

La realización de los urocultivos, así como su posterior manejo se llevaron a cabo siguiendo las indicaciones recogidas en la Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario (2019).⁽¹⁾

Las muestras de orina se sembraron en las placas de aislamiento utilizando asas calibradas que permiten el aislamiento de los patógenos causantes de las ITUs además de calcular su recuento. Con un asa calibrada se sembró en toda la superficie de la placa de agar sangre 0,01 ó 0,001 ml de orina con el fin de realizar la cuantificación de las diversas colonias crecidas en dichas placas de aislamiento. Se sembró en el medio de McConkey otra cantidad igual de orina con el propósito de obtener colonias aisladas de bacilos gramnegativos para su posterior identificación y estudio de sensibilidad a los antibióticos. A continuación, los cultivos de orina se incubaron a 35-37°C en una atmósfera aeróbica entre 24 y 48 horas. Transcurrido este tiempo, se procedió a la lectura de las colonias crecidas en las placas de aislamiento. Para ello, se informaron como “cultivos positivos” aquellos con crecimiento significativo de hasta tres microorganismos, realizando la identificación a nivel de especie, el recuento en unidades formadoras de colonias (UFC)/ml y el antibiograma de cada

microorganismo.

Se informaron como “cultivos negativos” aquellos urocultivos que no proporcionaron un crecimiento bacteriano significativo. Cuando se detectaron la presencia de 3 o más especies de microorganismos diferentes en orinas procedentes de micción espontánea o 4 o más microorganismos diferentes en el caso de orinas procedentes por sondaje vesical, los cultivos se informaron como “muestra contaminada”.

En cuanto al antibiograma, que es el estudio de la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, los resultados obtenidos se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte proporcionados por los organismos competentes, tales como el “*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*” o el “*Institute of Clinical and Laboratory Standards (CLSI)*”.

Para la detección de las BLEE se estudió el carácter inhibitorio de estas enzimas por el ácido clavulánico. Las BLEE se detectaron por diversos métodos. Uno de ellos se denomina doble difusión con discos y consiste en la disposición de un disco convencional de amoxicilina/ ácido clavulánico (20/10µg) en el centro de una placa a una distancia de 30 mm de otros con cefotaxima (30µg), ceftazima (30µg), aztreonam (30µg) y ceftriaxona (30µg). La producción de BLEE se manifiesta por la ampliación de alguno de los halos de inhibición. ⁽¹³⁾ Otros métodos utilizados, que utilizan el mismo fundamento anteriormente citado, fueron las tiras de difusión de antibiótico en gradiente y los métodos comerciales de realización del antibiograma.

Consideraciones éticas:

Para realizar este estudio se obtuvo el informe favorable de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Valladolid, así como el Consentimiento del Comité de Ética en Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este (ver Anexo 1). Para mantener el anonimato de los pacientes, no se obtuvieron datos del SIL de microbiología del HCUV relativos a nombres, fechas de nacimiento y números de historia clínica. De este modo no ha sido preciso obtener el consentimiento escrito o verbal de los pacientes. La información utilizada en este estudio hace referencia al sexo, a la edad de los pacientes y su procedencia, y al resultado del cultivo de la muestra de orina.

4. RESULTADOS

Para conocer la epidemiología y estudiar la evolución las ITUs provocadas por enterobacterias productoras de BLEE, se llevó a cabo un estudio de los resultados de los urocultivos recogidos entre los años 2008 y 2020 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

4.1. Número de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en orina durante los años 2008-2020 en el HCUV

Durante los años 2008-2020 se obtuvieron un total de 4.173 aislados de enterobacterias productoras de BLEE. Las tres especies de enterobacterias productoras de BLEE identificadas han sido *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*. En la [Tabla 1](#) se muestra el número de aislamientos anuales de cada una de estas especies bacterianas.

Como se puede observar en dicha tabla, el agente etiológico identificado con mayor frecuencia fue *E. coli* con un total de 3.222 aislamientos, seguido de *K. pneumoniae* con 898 aislamientos y de *K. oxytoca* con 53 aislamientos.

Tabla 1. Número de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE obtenidos de los urocultivos recogidos durante los años 2008-2020 en el HCUV.

Años	Agentes etiológicos			Total
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	N	N	N	
2008	18	0	3	21
2009	79	0	11	90
2010	99	1	41	141
2011	174	5	57	236
2012	228	4	24	256
2013	291	3	44	338
2014	283	4	53	340
2015	314	1	53	368
2016	321	5	147	473
2017	288	6	130	424
2018	397	2	138	537
2019	441	16	114	571
2020	289	6	83	378
Total	3.222	53	898	4.173

A continuación, en la [Figura 1](#) se muestran los porcentajes de los aislamientos bacterianos de enterobacterias productoras de BLEE obtenidos a partir de los urocultivos analizados entre los años 2008-2020.

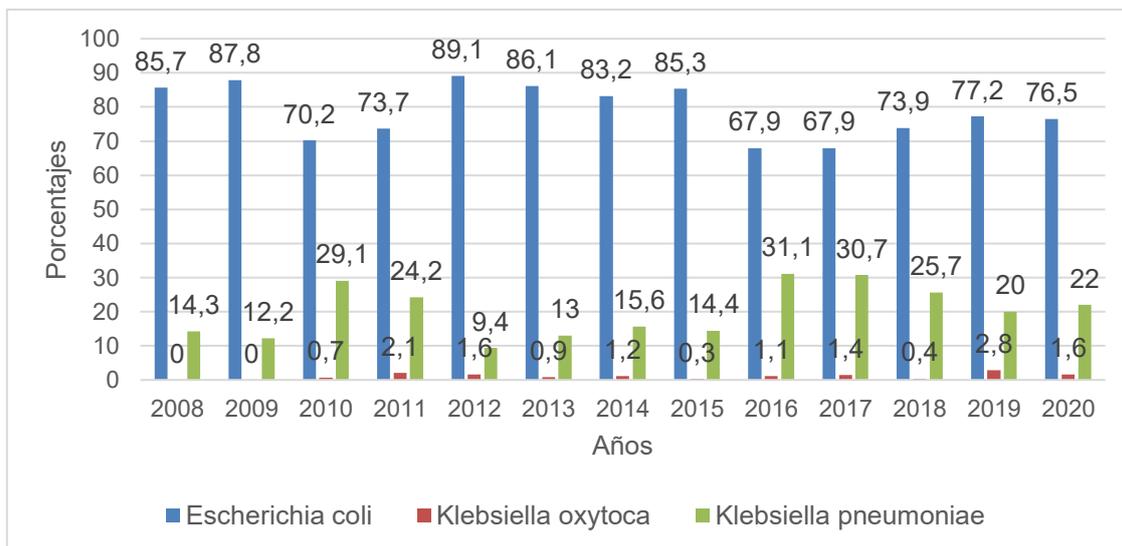


Figura 1. Porcentajes de aislamientos bacterianos productores de BLEE a partir de muestras de orina analizadas durante los años 2008-2020 en el HCUV.

Como se puede observar, el agente etiológico identificado con mayor frecuencia en todos los años fue *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae* y de *K. oxytoca*. En los años 2008 y 2009, *E. coli* representó el 86,7% de los aislados, mientras que en los años 2010 y 2011 esta proporción bajó al 71,9%. En cambio, en los siguientes años (2012-2015) volvió a subir la proporción de aislados de *E. coli* a un 85,9%, cifra que volvió a disminuir entre los años 2016-2020, hasta llegar a un 72,7%.

En cuanto a *K. pneumoniae*, se puede observar cómo la incidencia en los años 2008 y 2009 fue del 13,3%, porcentaje que aumentó a un 29,1% al año siguiente (2010). Se observó un ligero descenso de la incidencia a un 24,2% en el 2011, descenso que fue mucho mayor en el 2012, hasta llegar a un 9,4%. En los años siguientes (2013-2015) se incrementó ligeramente el porcentaje de *K. pneumoniae* (14,3%) hasta llegar a su máximo en el 2016 (31,1%). Finalmente, en los años 2017-2020, volvió a reducirse dicho porcentaje hasta llegar a un 24,6%.

En lo que refiere a *K. oxytoca*, su incidencia a lo largo de los años fue mucho menor en comparación con los otros dos patógenos urinarios. Como se puede observar en la Figura 1, el porcentaje de *K. oxytoca* en el 2010 fue de un 0,7%, cifra que subió notablemente al año siguiente, hasta llegar a un 2,1%. En los sucesivos años (2012-2014) la incidencia de dicho patógeno se mantuvo más o

menos constante alrededor del 1,2%. En cambio, en el 2015 bajó la incidencia hasta un 0,3%, recuperándose en los dos años siguientes (1,3%). En el 2018, observamos un brusco descenso de la incidencia de dicho patógeno hasta situarse en un 0,4%. Sin embargo, se puede observar cómo en el 2019, alcanza su mayor porcentaje (2,8%), disminuyendo después hasta un 1,6% en el 2020.

4.2. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y procedencia de las muestras durante los años 2008-2020 en el HCUV

En la [Tabla 2](#) se muestran el número de urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE según la procedencia de los urocultivos (ingresados y no ingresados: consultas externas, urgencias y policlínica) y la edad de los pacientes obtenidos durante los años 2008-2020 en el HCUV. Analizando el lugar de procedencia de los aislamientos, se observó que el 28,6% de ellos procedían de pacientes ingresados, mientras que el 71,4% procedían de pacientes no ingresados. Además, se observó que el grupo de edad con mayor número de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE eran los mayores de 65 años, representando el 71,1% del total.

Tabla 2. Número y porcentaje de urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE recogidos entre los años 2008-2020 en el HCUV según procedencia de la muestra y edad de los pacientes.

Urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE recogidos entre 2008 y 2020					
		Grupos de edad (años)			
		0 - 14	15 - 65	> 65	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Procedencia de las muestras	Ingresados	8 (10,5)	251 (22,5)	918 (31,4)	1.177 (28,6)
	No ingresados	68 (89,5)	863 (77,5)	2005 (68,6)	2936 (71,4)
	Total urocultivos	76 (1,8)	1.114 (27,1)	2.923 (71,1)	4.113 (100,0)

Asimismo, se analizó el porcentaje de urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en cada año con respecto a la procedencia de la muestra (pacientes ingresados y no ingresados). En la [Figura 2](#) se puede observar que en todos los años estudiados, más del 61% de los urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE procedían de pacientes no ingresados.



Figura 2. Porcentajes de urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE según su procedencia procesados durante los años 2008-2020 en el HCUV.

Además, se realizó un estudio de los datos a partir de la comparación por años (2008-2020) del porcentaje de los urocultivos procedentes de pacientes ingresados y no ingresados (consultas externas, policlínica y urgencias) en relación con los grupos de edad (anexo 2, Figuras 3-15).

Se observó que en los años 2008, 2009, 2012 y 2014-2019 (anexo 2, Figuras 3, 4, 7, 9-14), la media de las muestras con aislamientos de BLEE procedentes de pacientes ingresados entre los 0-14 años fue aproximadamente del 9%. Sin embargo, en los años 2010, 2011, 2013 y 2020 (anexo 2, Figuras 5, 6, 8 y 15), la media de dichos urocultivos fue aproximadamente del 25%. En cuanto a los pacientes no ingresados de dicho grupo de edad, el porcentaje de urocultivos con aislados de BLEE fue mucho mayor en todos los años estudiados (anexo 2, Figuras 3-15) con una media en torno al 78,2%.

En cuanto a la procedencia de los urocultivos con aislamientos de BLEE del grupo de edad comprendido entre los 15 - 65 años, en el año 2008 (anexo 2, Figura 3) el 57,1% procedían de pacientes ingresados, mientras que en el 2009 (anexo 2, Figura 4) este porcentaje bajó al 26,1%. En cambio, en el 2010 (anexo 2, Figura 5), se incrementó el porcentaje de muestras procedentes de pacientes ingresados al 31,4%, volviendo a descender entre los años 2011-2015 (anexo 2, Figuras 6-10), alcanzando un porcentaje alrededor del 21,6%. Como se puede

observar en el año 2016 (anexo 2, [Figura 11](#)), hay un repunte en el porcentaje de urocultivos procedentes de pacientes ingresados, situándose en un 32,6%. Esta cifra siguió disminuyendo en los sucesivos años (2017-2020) (anexo 2, [Figuras 12-15](#)), hasta alcanzar un porcentaje del 9,2% en el 2020 (anexo 2, [Figura 15](#)). En lo que refiere a los urocultivos con aislamientos de BLEE de los pacientes no ingresados del grupo de edad analizado anteriormente, se puede observar que entre 2008-2012 (anexo 2, [Figuras 3-7](#)), alcanzaron un porcentaje alrededor del 66,1%. Sin embargo, en los años 2013-2014 (anexo 2, [Figuras 8-9](#)), dicho porcentaje se incrementó notablemente hasta alcanzar aproximadamente el 80,2%. En los siguientes años (2015-2017) (anexo 2, [Figuras 10-12](#)) la proporción de dichos urocultivos disminuyó hasta alcanzar un porcentaje alrededor del 72,3%, volviendo a incrementarse en los sucesivos años (2018-2020) (anexo 2, [Figuras 13-15](#)), hasta alcanzar su máximo en el 2020 (90,7%) (anexo 2, [Figura 15](#)).

En cuanto a la procedencia de las muestras de los pacientes mayores de 65 años, se puede observar cómo en el año 2008 (anexo 2, [Figura 3](#)) el 28,6% de los urocultivos procedían de pacientes ingresados, cifra que fue aumentando a lo largo de los tres años siguientes (anexo 2, [Figuras 4-6](#)), hasta alcanzar un porcentaje alrededor del 41,9%. Sin embargo, se nota un ligero descenso a lo largo de los sucesivos años (2012-2015) (anexo 2, [Figuras 7-10](#)) hasta llegar aproximadamente al 34,8%. En el 2016 (anexo 2, [Figura 11](#)), el porcentaje de muestras procedentes de pacientes ingresados alcanzó su máximo (45,5%), descendiendo de forma significativa en los tres años siguientes (anexo 2, [Figuras 12-14](#)), hasta alcanzar aproximadamente el 22,06%. Como se puede observar, en el año 2020 (anexo 2, [Figura 15](#)) dicho porcentaje volvió a aumentar hasta alcanzar el 30,8%. En lo que refiere a la proporción de urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en los pacientes no ingresados de dicho grupo de edad, se puede decir que el mayor porcentaje se dio en los años 2008, 2012, 2014 y 2017 - 2020 (anexo 2, [Figuras 3, 7, 9 y 12-15](#)), con una media alrededor del 72,9%. En cuanto al resto de años, la proporción fue mucho menor, alcanzando el mínimo porcentaje en el año 2016 (54,6%) (anexo 2, [Figura 11](#)).

4.3. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y sexo de los pacientes del HCUV durante los años 2008-2020

La **Tabla 3** mostrada a continuación recoge los urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE según grupos de edad y sexo recogidos entre 2008 y 2020 en el HCUV.

Tabla 3. Urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE según grupos de edad y sexo recogidos entre 2008 y 2020 en el HCUV.

Urocultivos según sexo y grupos de edad					
		Grupos de edad (años)			
		0 - 14	15 - 65	> 65	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo	Hombre	14 (23,0)	450 (40,6)	1.217 (41,3)	1.681 (40,9)
	Mujer	47 (77,0)	658 (59,4)	1.727 (58,7)	2.432 (59,1)
Total urocultivos		61 (1,5)	1.108 (27,0)	2.944 (71,5)	4.113 (100,0)

Como puede observarse, el 59,1% de las muestras analizadas provenían de mujeres, mientras que el 40,9% procedían de hombres. Además, hay que tener en cuenta que el grupo de edad al que se le practicó más urocultivos fueron los mayores de 65 años en ambos sexos (71,5%).

Por otro lado, se puede ver en la **Figura 16** cómo para cada grupo de edad, siempre se ha obtenido un porcentaje de cultivos positivos con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE mayor en mujeres que en hombres.

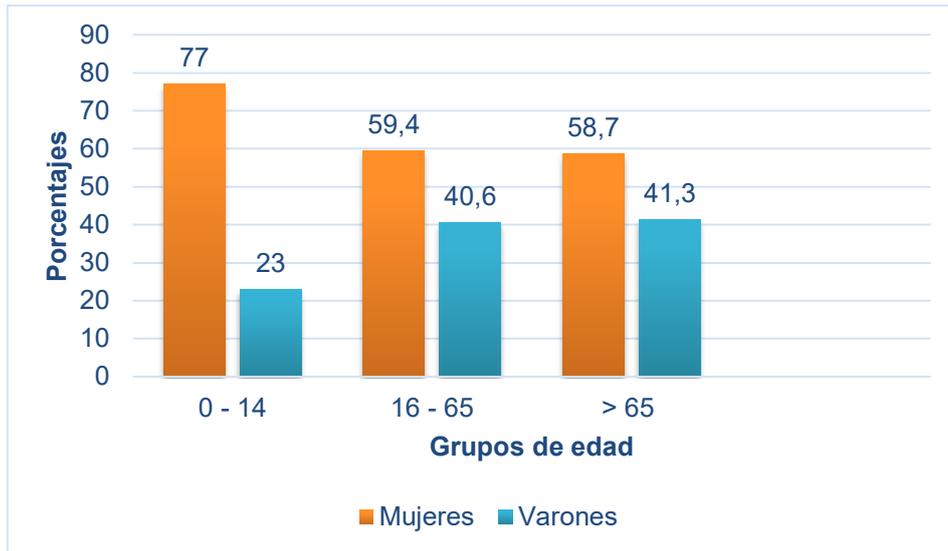


Figura 16. *Porcentaje de urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE por grupos de edad y sexo recogidos entre 2008-2020 en el HCUV.*

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de fin de grado se han analizado los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE obtenidos a partir de los urocultivos positivos recogidos entre 2008 y 2020 en el HCUV.

5.1. Número de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en orina durante los años 2008-2020 en el HCUV

Los resultados obtenidos muestran que durante los años 2008-2019 la tendencia de los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE ha sido ascendente. En el 2008 se obtuvieron solamente 21 aislamientos, mientras que en el 2019 se identificaron 571 aislamientos (ver [Tabla 1](#)). Este aumento brusco puede deberse a que el SIL sólo proporcionó las enterobacterias productoras de BLEE correspondientes a los tres últimos meses del año 2008. Por otro lado, en el 2020, los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE disminuyeron hasta llegar a 378 (ver [Tabla 1](#)). Esto es debido a la pandemia del SARS-CoV-2, que supuso una interrupción en la recepción de muestras de pacientes ingresados y no ingresados.

Del total de los aislados de enterobacterias productoras de BLEE estudiados (4.173), el agente etiológico identificado con mayor frecuencia fue *E. coli* con un total de 3.222 aislamientos (77,2%), seguido de *K. pneumoniae* con 898 aislamientos (21,5%) y de *K. oxytoca* con 53 aislamientos (1,3%) (ver [Tabla 1](#)). Estos datos son comparables a los obtenidos en un estudio realizado en el Hospital Virgen de las Nieves (Granada, España) sobre enterobacterias productoras de BLEE aisladas a partir de orina. En dicho estudio se analizaron muestras de pacientes ingresados y no ingresados y se observó que *E. coli*, con 9.772 aislados, fue la especie más frecuentemente aislada, seguida de *K. pneumoniae* con 1.784 aislados y de *K. oxytoca* con 284 aislados. ⁽¹⁴⁾

Del mismo modo, la proporción de dichos patógenos fue similar a la obtenida en el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). En dicho estudio, se analizaron cepas aisladas de pacientes con ITUs en 10 hospitales españoles y se observó que *E. coli* productor de BLEE fue el responsable del 54,1% de las ITUs, mientras que *K. pneumoniae* fue el segundo microorganismo más frecuentemente aislado con una tasa de cepas productoras de BLEE del 32,6%.⁽¹⁵⁾ Adicionalmente, en otro estudio en el que se evaluaron

los resultados de los cultivos y antibiogramas de muestras de orina procedentes de pacientes adultos ingresados en el Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves (Granada, España) entre 2013 y 2016, se observó que *E. coli* fue la especie productora de BLEE más frecuentemente aislada en ambos sexos.⁽¹⁶⁾ Finalmente, los resultados obtenidos en el presente estudio también se pueden comparar con el estudio multicéntrico ARESC (*Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis*) llevado a cabo en 9 hospitales españoles entre los años 2003 y 2006. En dicho estudio se estudiaron los urocultivos procedentes de 784 pacientes entre los 18 y 65 años con cistitis no complicada con el fin de identificar la etiología y evaluar su sensibilidad a 9 antimicrobianos. Se observó que el urocultivo fue positivo en el 87,7% de las muestras y que de un total de 650 uropatógenos identificados, *E. coli* fue identificado con más frecuencia (79,2%), mientras que *K. pneumoniae* fue identificado en el 2,3%.⁽¹⁷⁾

5.2. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y procedencia de las muestras durante los años 2008-2020 en el HCUV

Se analizaron los urocultivos con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE según su procedencia (ingresados y no ingresados: consultas externas, urgencias y policlínica) y la edad de los pacientes obtenidos durante 2008-2020 en el HCUV. Analizando el lugar de procedencia de dichos urocultivos, se observó que la inmensa mayoría procedían de pacientes no ingresados (71,4%), mientras que tan solo el 28,6% provenían de pacientes ingresados. Asimismo, se observó que el 71,1% de los urocultivos totales procedían de pacientes mayores de 65 años (ver [Tabla 2](#)). De este resultado se deduce que el principal cliente del laboratorio de Microbiología son los pacientes de atención primaria, siendo de especial importancia un contacto fluido con todos los facultativos de dicha área para establecer protocolos de toma de muestras.

Además, se hizo una comparación por años del porcentaje de urocultivos procedentes de pacientes ingresados y no ingresados en relación con los grupos de edad (ver [Figuras 3-15](#) del anexo 2). Se observó que en el grupo de edad comprendido entre los 0-14 años, el porcentaje de urocultivos procedentes de pacientes no ingresados fue superior en todos los años estudiados, con una media del 78,2%.

Respecto a la procedencia de las muestras del grupo de edad comprendido entre los 15 - 65 años, se observó que casi el 75 % de los urocultivos provenían de pacientes no ingresados, mientras que alrededor del 25 % de las muestras pertenecían a pacientes ingresados.

En lo que concierne a la procedencia de los urocultivos de los pacientes mayores de 65 años, el 66,5 % de las muestras provenían de pacientes no ingresados, mientras que el 33,5 % correspondían a pacientes ingresados.

Como se puede ver, en todos los grupos de edad, la proporción de urocultivos procedentes de paciente no ingresados (urgencias, consultas externas y policlínica) supera a la de pacientes ingresados. Esto es así, debido a las numerosas peticiones de urocultivos que se realizan en los servicios de urgencias y de consultas externas ante la llegada de pacientes con sintomatología específica o por infecciones con un foco desconocido.

5.3. Enterobacterias productoras de BLEE en orina según la edad y sexo de los pacientes del HCUV durante los años 2008-2020

La explicación del hecho de que haya una proporción de aislamientos de BLEE en el sexo femenino mayor que en el sexo masculino se basa en factores anatómicos y funcionales del huésped (uretra femenina más corta, alteración de los niveles hormonales, embarazo, etc) que hacen que el sexo femenino esté más propenso a las infecciones urinarias. ⁽¹⁸⁾

Además, se puede observar en la [Tabla 3](#) que a medida que aumenta la edad aumenta el número de muestras positivas de orina con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE. Estos datos concuerdan con los obtenidos en el estudio SMART, en el que se observó un incremento de enterobacterias productoras de BLEE al aumentar la edad de los pacientes, siendo de 8,7% en los menores de 30 años y del 12% en los mayores de 60 años. ⁽¹⁵⁾

Algunos de los motivos que explican la aparición de los aislamientos de BLEE en estos grupos de edad con mayor frecuencia son el aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes afectados de patología crónica (como por ejemplo la diabetes mellitus) o neoplásica y el mayor número de éstos sometidos a terapias inmunosupresoras, intervenciones previas del aparato

urinario, el uso de sondas urinarias, el aumento de las comorbilidades existentes y de los factores de riesgo para la selección de microorganismos resistentes.^(19,20)

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de este estudio es el origen común de las muestras estudiadas: todas ellas procesadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, perteneciente al Área de Salud Valladolid Este. Sería interesante analizar los datos de otros hospitales para poder confirmar si los resultados obtenidos en este estudio se pueden extrapolar a toda la población, y no solo al Área de Salud Valladolid Este.

Otra limitación del estudio es el hecho de no haber analizado las muestras de orinas positivas con los correspondientes agentes etiológicos de ITUs, las negativas y las contaminadas. Analizar estas muestras hubiese supuesto una carga de trabajo demasiado grande para ser asumida en el presente estudio.

Por último, en muchas orinas se desconoce, a partir de los datos extraídos del SIL, la técnica de recogida de la muestra. Por esta razón, este dato no ha sido analizado en este estudio.

6. CONCLUSIONES

- Los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE a partir de muestras de orina muestran una tendencia ascendente entre los años 2008-2019.
- La mayoría de los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE a partir de muestras de orina proceden de pacientes no ingresados.
- Los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE a partir de urocultivos se presentan con mayor frecuencia en mujeres y en pacientes con edades avanzadas (> 65 años).
- La enterobacteria productora de BLEE más frecuentemente aislada en orina fue *E. coli*, seguida de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Zboromyrska Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. En: Emilia Cercenado, Rafael Cantón, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). [Internet]. 2019 [Citado 10 de mayo de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>)
2. Delgado Mallen P. Infecciones del Tracto Urinario [Internet]. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. Infecciones Urinarias. [Citado 10 de mayo de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.nefrologiaaldia.org/255>.
3. De Toro-Peinado I, Mediavilla - Gradolph MC, Tormo-Palop N, Palop-Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33 (Supl 2): 34-39. doi:10.1016/S0213-005X(15)30013-6
4. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. En: Emilia Cercenado, Rafael Cantón, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2ª edición (14a) [Internet]. 2010 [Citado 10 de mayo de 2021]. Recuperado a partir de: www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia
5. Calvo J, Cantón R, Fernández Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. En: Emilia Cercenado, Rafael Cantón, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). [Internet]. 2011 [Citado 10 de mayo de 2021]. Recuperado a partir de: www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia
6. Ángel-Díaz M, Ramón-Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual Á, GEIH. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo

- estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(9):503-510. doi: 10.1016/j.eimc.2008.09.006
7. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. [Internet]. PRAN. 2021 [Citado el 10 de mayo de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.resistenciaantibioticos.es>
 8. De Cueto M. La microbiología en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. En: Pigrau C. *Infección del tracto urinario*. SEIMC. 1ª ed. Majadahonda (Madrid): Salvat Ergon: 2013. p. 11-22.
 9. Fernández MC. Estudio sobre la recogida de muestra y urocultivo en mujeres, para diagnóstico de la infección urinaria. En: Editorial de la Universidad de Granada. 1ª ed. España. 2011. ISBN: 978-84-694-0213-9
 10. Castelo L, Bou G, Llinares P. Recomendaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en el adulto (I). *Galicia Clínica*. 2013;74(3):115-125.
 11. Cabedo VR, Novoa C, Tirado MD, Rodríguez N, Rodríguez MT, Solá A. ¿Es importante la técnica de recogida de la orina para evitar la contaminación de las muestras? *Aten Primaria* 2004;33(3):140-4.
 12. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):52-57.
 13. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido [Internet]. Servicios de microbiología. Palma de Mallorca: Hospital Universitario Son Dureta, Madrid: Hospital Universitario Ramón y Cajal. [Citado el 10 de mayo de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Bles.pdf>
 14. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Béjar Molina LC, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections: Evolution of antimicrobial resistance and treatment options. *Med Clin (Barc)*. 2018; 150 (7):262–265. doi: 10.1016/j.medcle.2018.01.014

15. Cantón R, Loza E, Aznar J, Catillo 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; 32(2): 145-155.
16. Sánchez-García JM, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolución de la resistencia a antibióticos de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 4 años en población hospitalaria. *Rev Clin Esp.* 2019; 219 (3): 116-123. doi: 10.1016/j.rce.2018.07.005
17. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM^a, Angulo J. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc).* 2011; 136 (1): 1-7. doi: 10.1016/j.medcli.2010.02.042
18. Andreu A. Patogenia de las Infecciones del tracto urinario. En: Pigrau C. *Infección del tracto urinario.* SEIMC. 1^a ed. Majadahonda (Madrid): Salvat Ergon: 2013. p. 23-39.
19. Gálvez JL, Jiménez C, Portillo MM, García MO, Navarro C, Julián-Jiménez A, et al. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2016;39(1).
20. Torres MS, Torres PJS, Ortega VE, Pacarucu CB, Lema JP, Santander PA, et al. Factores de riesgo para la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Archivos Venezolanos De Farmacología y Terapéutica.* 2017;36(5), 201-205.

Anexo 2. Figuras complementarias.

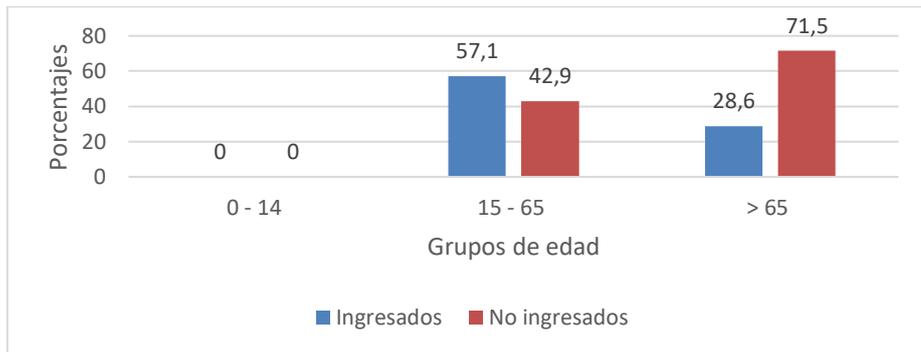


Figura 3. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2008.

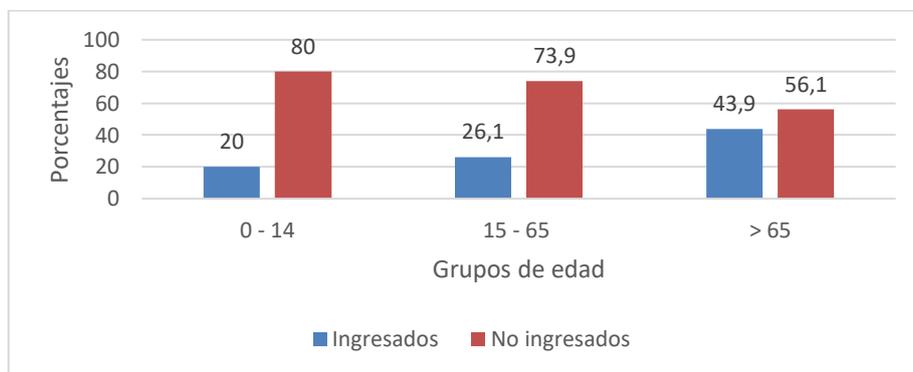


Figura 4. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2009.

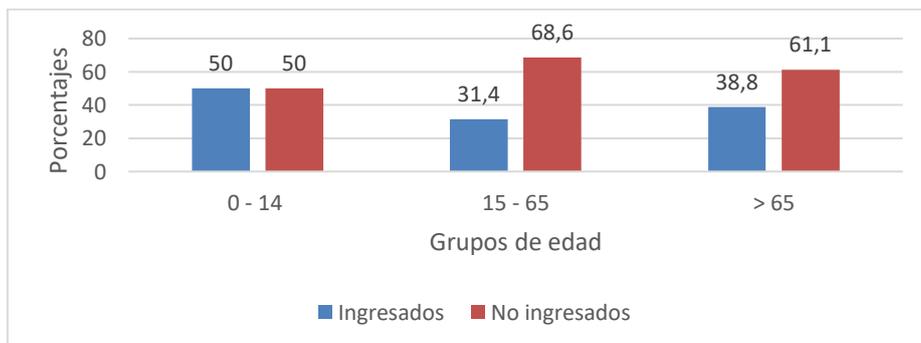


Figura 5. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2010.

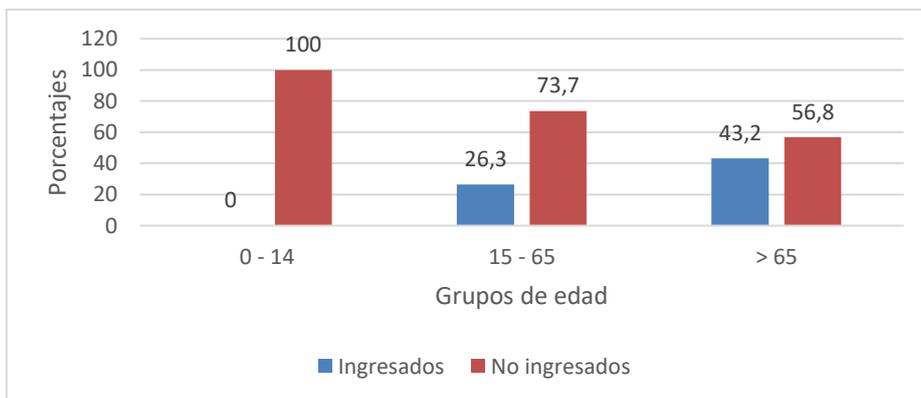


Figura 6. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2011.

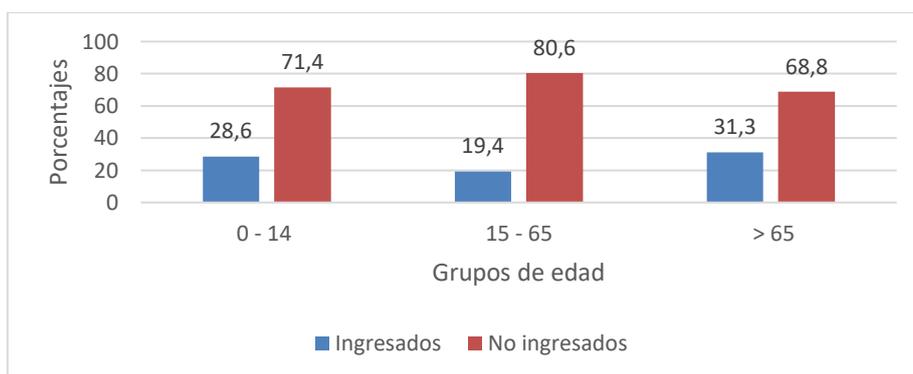


Figura 7. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2012.

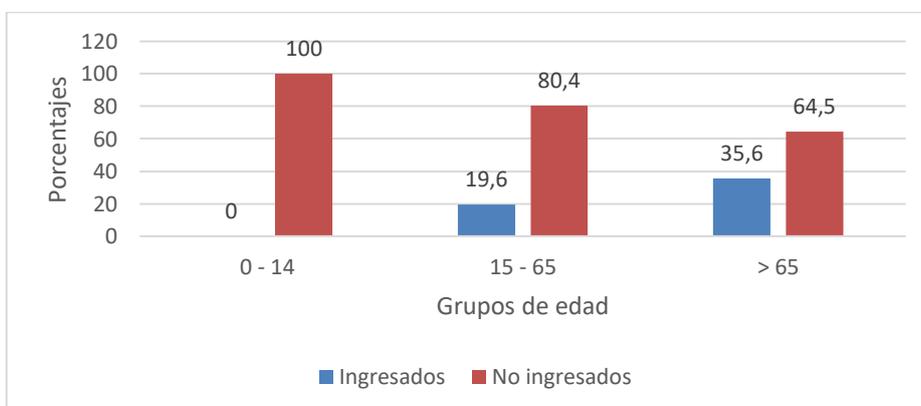


Figura 8. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2013.

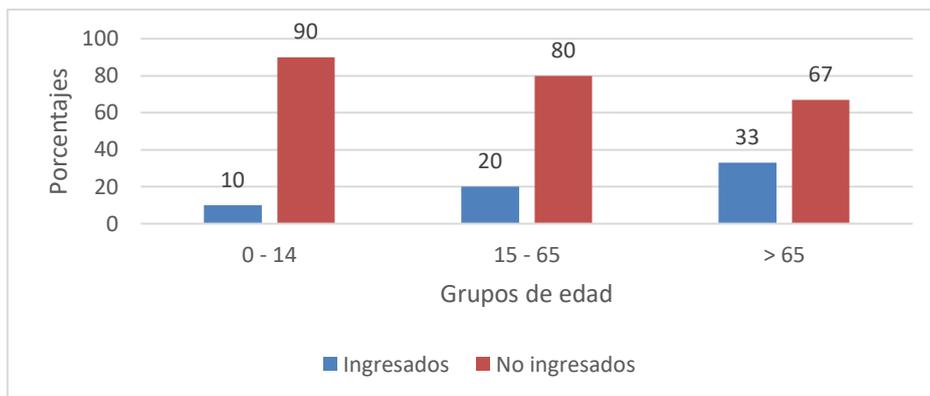


Figura 9. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2014.

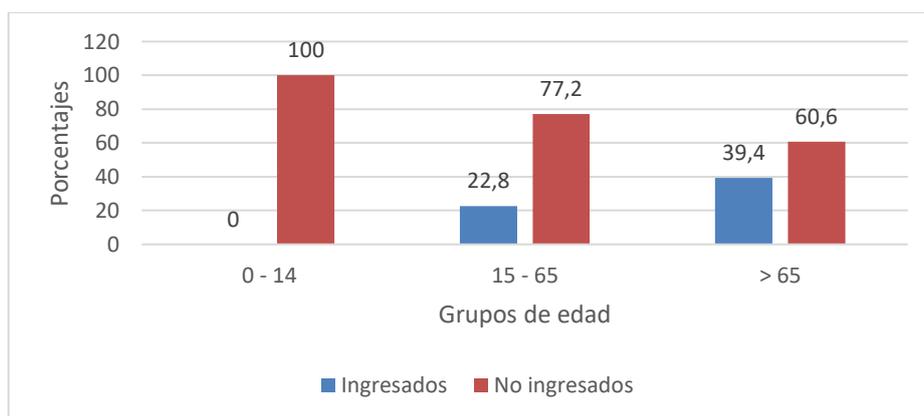


Figura 10. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2015.

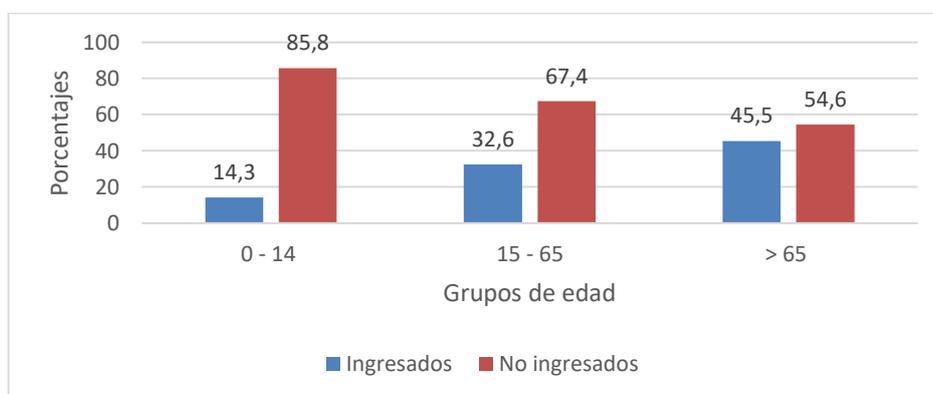


Figura 11. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2016.

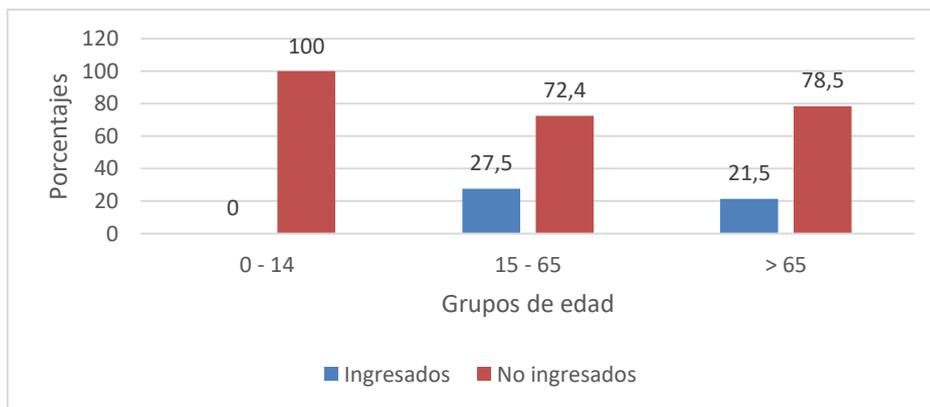


Figura 12. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2017.

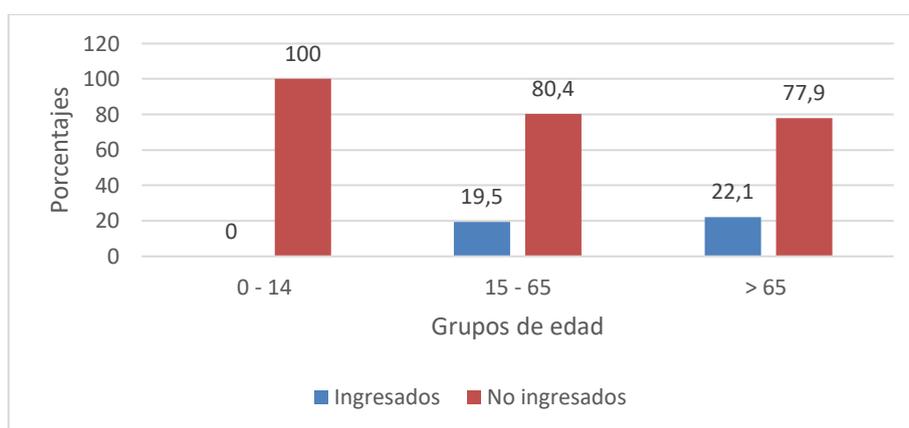


Figura 13. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2018.

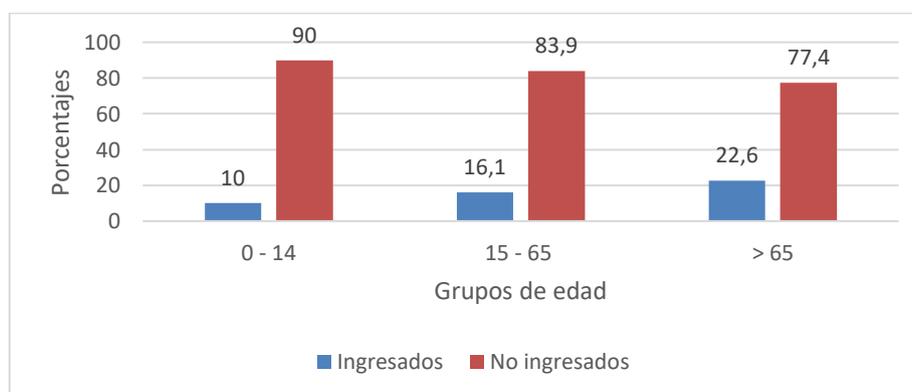


Figura 14. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2019.

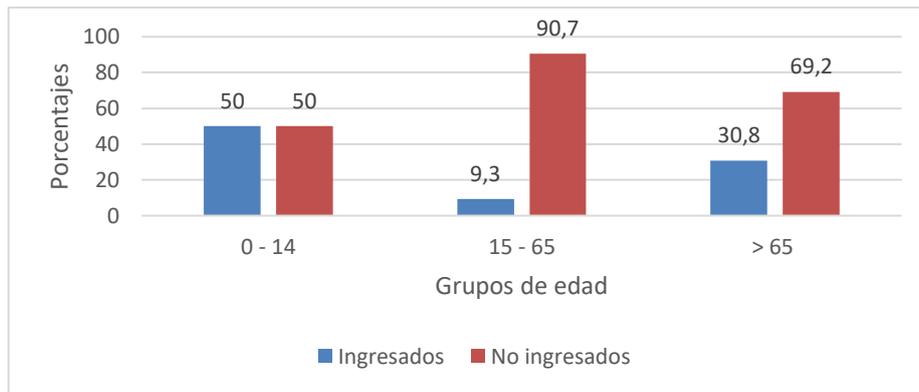


Figura 15. Urocultivos positivos con aislamientos de BLEE según edad y procedencia recogidos en el HCUV durante el año 2020.