

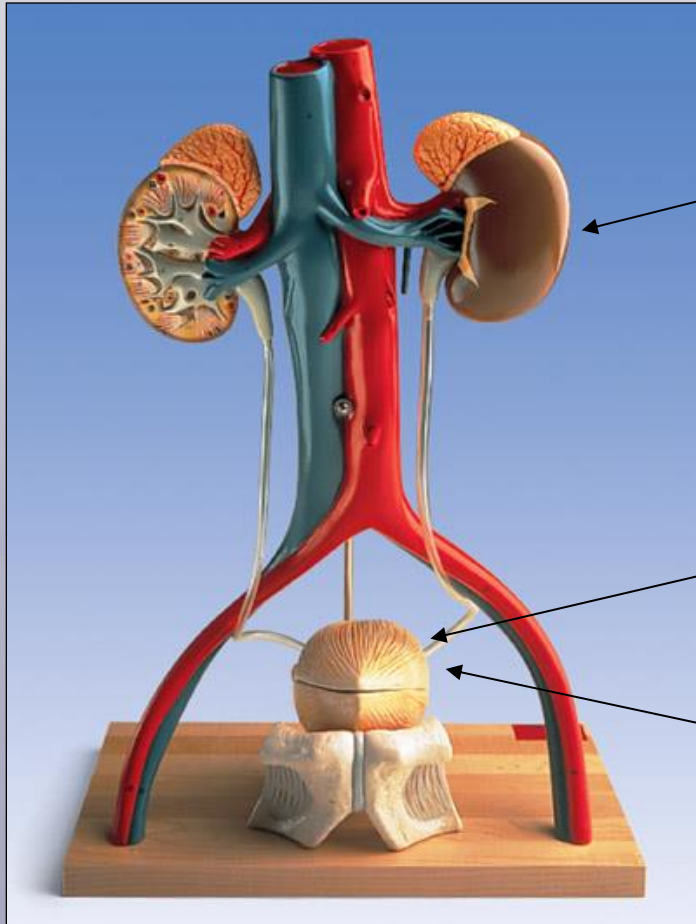
TRATAMIENTO DE LA INFECCION URINARIA POR GERMENES PRODUCTORES DE BLEE

Luisa Martín

Medicina Interna

Hospital Universitario Son Dureta

INFECCIÓN TRACTO URINARIO



Pielonefritis aguda

Cistitis

Bacteriuria asintomática

Bacteriuria asintomática

guía protocolos HSD

- $>10^5$ UFC/ml en 2 muestras sin síntomas
- Ancianos:
 - 10-50%
 - No implicaciones clínicas
 - No tratamiento
- Pacientes sondados:
 - En sondaje transitorio no tratar, solo retirar la sonda
 - En sondaje permanente
 - Sin factores de riesgo: no tratar, solo recambio de sonda
 - Con factores de riesgo: Amoxicilina-Clavulánico o Fosfomicina

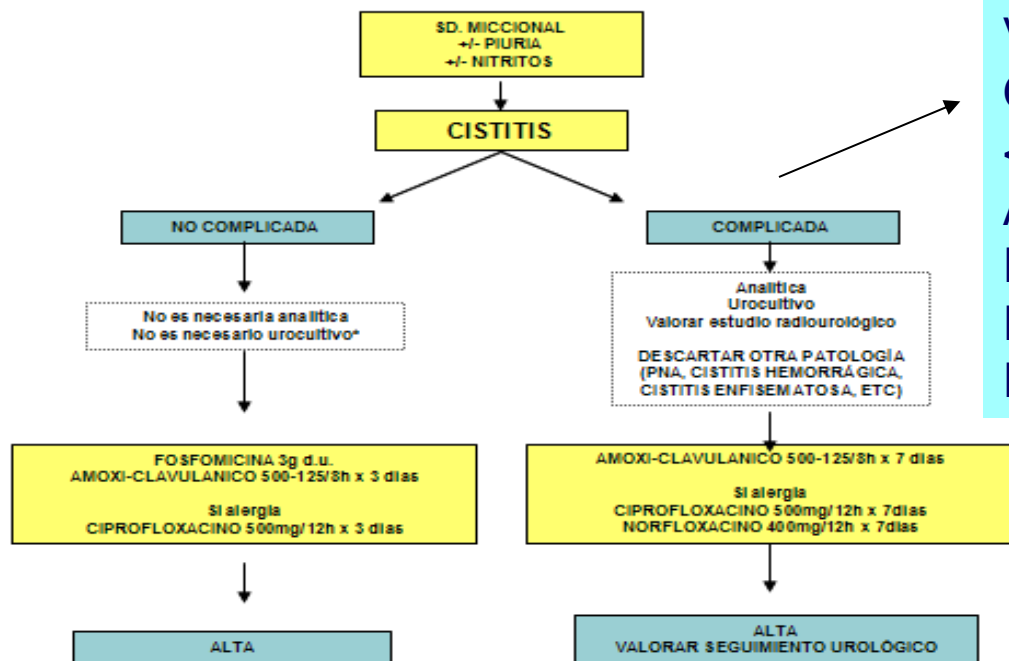
Bacteriuria asintomática

guía protocolos HSD

- Situaciones especiales:
 - Niños <5 años
 - Gestantes
 - Pacientes sometidos a manipulación urológica
 - Trasplantados renales
 - Inmunodeprimidos
 - Infección por Proteus
 - Diabéticos
 - Pacientes con anomalías urológicas

Cistitis

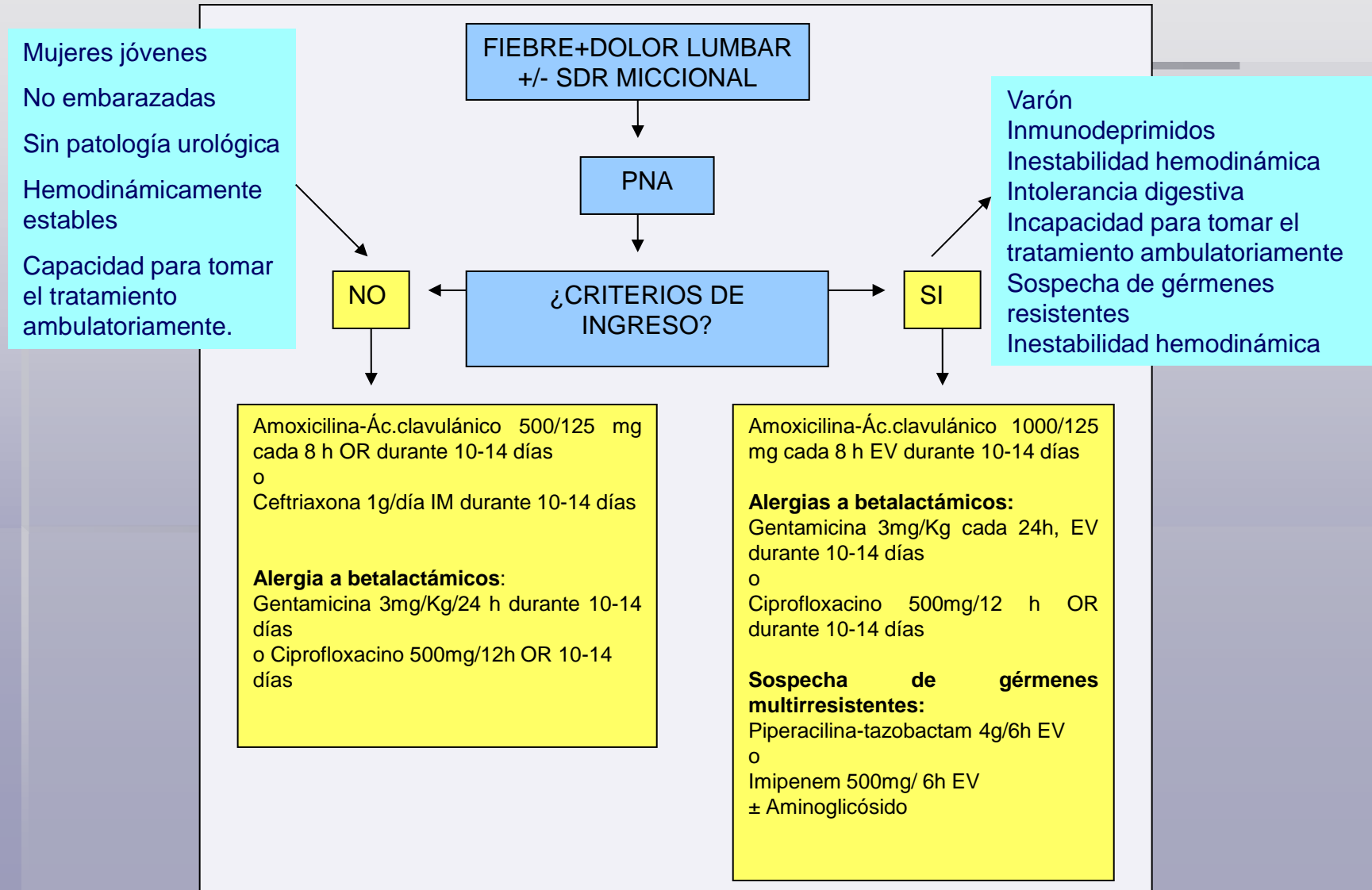
guía protocolos HSD



*El urocultivo puede tener interés a nivel epidemiológico, por lo que puede solicitarse y remitirse el resultado al Centro de Salud correspondiente

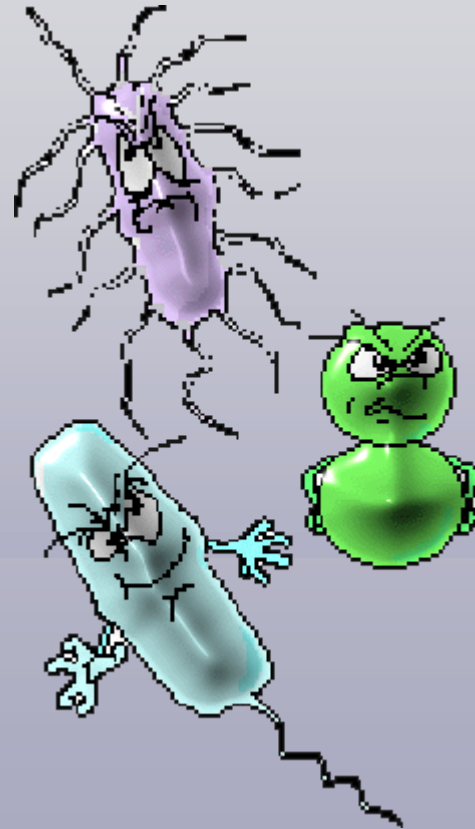
Pielonefritis

guía protocolos HSD

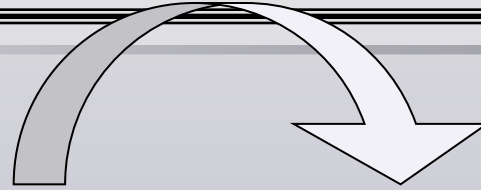


Microorganismos

- *E coli*
- *K. pneumoniae*
- *Serratia*
- *Enterobacter*
- *Citrobacter*
- *Proteus...*



Situación actual



Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases

Esther Calbo^{1*}, Verónica Román¹, Mariona Xercavins², Lucía Gómez¹, Carolina Garcia Vidal¹, Salvador Quintana³, Jordi Vila⁴ and Javier Garau¹

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 57, 780–783

Table 1. Patient characteristics, epidemiological and clinical variables associated with ESBL-producing *E. coli* UTI in the community (univariate analysis)

	Cases (<i>n</i> = 19)	Controls (<i>n</i> = 55)	<i>P</i>
Male/female	4/15	12/43	NS
Mean age (years) (SD)	61.8 (25)	61.3 (23)	NS
Place of residence			
home	17 (89%)	51 (93%)	NS
long-term care facility	2 (10%)	4 (7%)	NS
Bacteraemia	1	3	NS
Charlson score, mean	2.5	1.7	NS
Hospitalization	5 (26%)	4 (7%)	0.04
Intravenous treatment (home programme)	4 (21%)	1 (2%)	0.01
Previous bacterial infection	13 (68%)	18 (33%)	0.01
Urinary abnormalities	11 (58%)	18 (33%)	<0.03
Oral cefuroxime	12 (63%)	5 (9%)	<0.05

2000:

- Prevalencia 0.47%
- 50% comunitario

2003:

- Prevalencia 1.7%
- 79.5% comunitario

FACTORES DE RIESGO: hospitalización, tratamiento antibiótico endovenoso, infección previa, anomalías del tracto urinario y TRATAMIENTO PREVIO CON CEFUROXIMA

Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients

Jesús Rodríguez-Baño,^{1*} María Dolores Navarro,¹ Luisa Romero,² Luis Martínez-Martínez,^{2†} Miguel A. Muniain,¹ Evelio J. Perea,² Ramón Pérez-Cano,¹ and Alvaro Pascual²

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Mar. 2004, p. 1089–1094

TABLE 2. Features of 49 patients infected with community-acquired ESBLEC

Feature	No. (%) of patients
Female sex	28 (57)
McCabe classification of underlying disease	
Nonfatal underlying disease.....	35 (71)
Ultimately fatal underlying disease.....	14 (29)
Rapidly fatal underlying disease	0
Diabetes mellitus.....	20 (41)
Chronic respiratory disease	5 (10)
Chronic liver disease.....	1 (2)
Neoplasia.....	6 (12)
Recurrent UTIs.....	28 (57)
Permanent urinary catheter.....	11 (22)
Surgery (in preceding year)	4 (8)
Immunosuppressive drugs	0
Exposure to antimicrobial agents	
Previous antimicrobial treatment (in last 2 mo).....	33 (67)
More than two cycles of antimicrobial treatment (in preceding year).....	31 (63)
Aminopenicillins.....	4 (8)
Oral cephalosporins	5 (10)
Fluoroquinolones.....	20 (41)
Aminoglycosides	2 (4)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	4 (8)

2001-2002

124 Ecoli BLEE

49 comunitarios

76% ITU

22% bacteriuria asint

2% colangitis

1,4% ———> 15.1%

Factores de riesgo:

DM

ITU recurrente

quinolonas

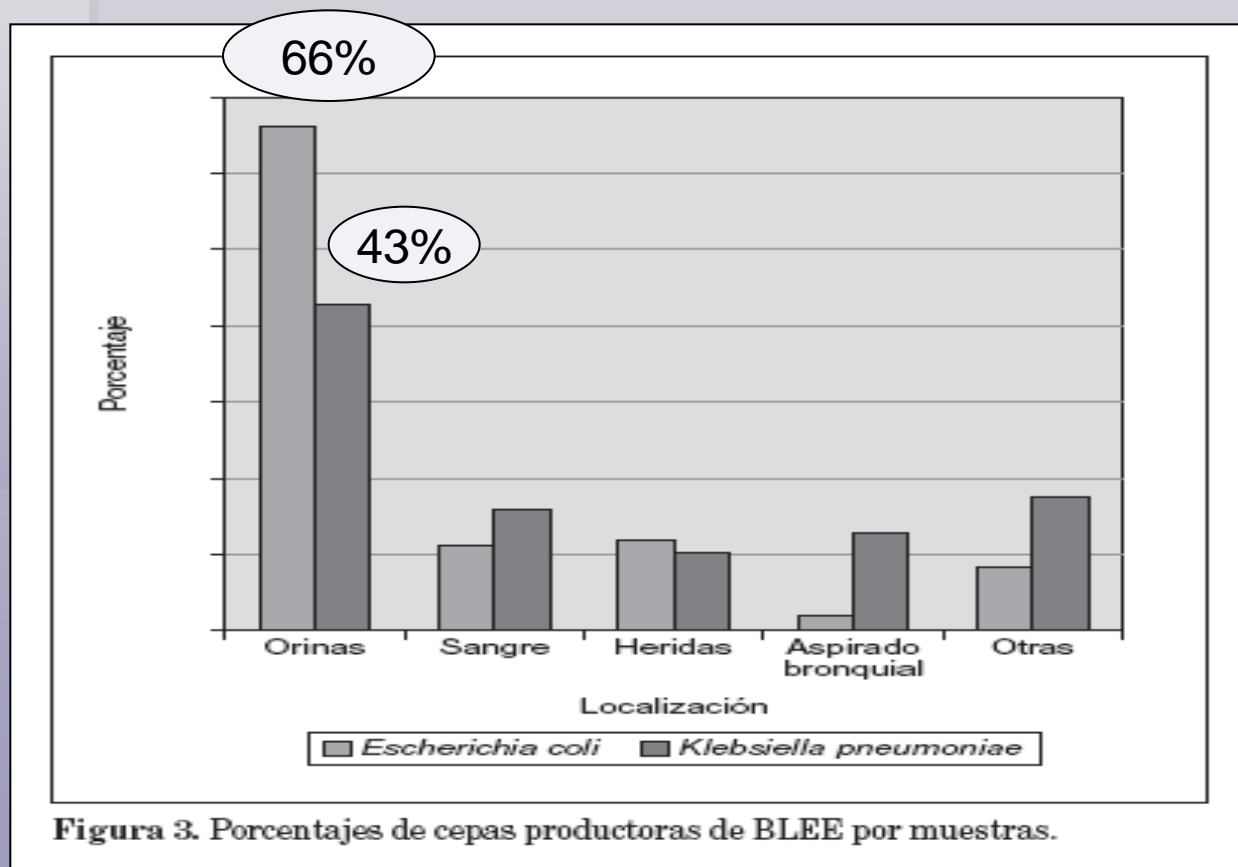
hospitalización previa

edad avanzada

Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000)

José Ramón Hernández^a, Álvaro Pascual^{a,b}, Rafael Cantón^c, Luis Martínez-Martínez^{a,b} y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH)^d

Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(2):77-82



240 cepas BLEE:

- 170 *E coli*

51% comunitario

- 70 *K pneumoniae*

93% nosocomial

Factores de riesgo

- Edad avanzada
- Diabetes mellitus
- Hospitalización previa
- Infecciones urinarias de repetición
- Administración previa de antibióticos
- Sondaje vesical y anomalías del tracto urinario

Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases

Esther Calbo^{1*}, Verónica Romani¹, Mariona Xercavins², Lucía Gómez¹, Carolina Garcia Vidal¹, Salvador Quintana³, Jordi Vila⁴ and Javier Garau¹

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) **57**, 780–783

Table 2. Antibiotic susceptibility patterns of ESBL-producing *E. coli* (cases and controls)

	Cases (%) (n = 19)	Controls (%) (n = 55)	P
AMP	<u>100</u>	52.3	0.001
AMC	5.2	0	0.07
SXT	<u>73.6</u>	22.7	0.001
NAL	80	25	<0.001
CIP	<u>31.5</u>	9.1	0.001
GEN	5.2	4.5	0.19
AMK	0	0	

Data are shown as percentages of resistance.

AMP, ampicillin; AMC, amoxicillin/clavulanate; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; NAL, nalidixic acid; CIP, ciprofloxacin; GEN, gentamicin; AMK, amikacin.

E. coli BLEE mostraba mayor resistencia a todos los antibióticos testados
70% fueron multirresistentes

Spread of *Escherichia coli* Strains with High-Level Cefotaxime and Ceftazidime Resistance between the Community, Long-Term Care Facilities, and Hospital Institutions

Jesús Oteo,¹ Carmen Navarro,¹ Emilia Cercenado,² Alberto Delgado-Iribarren,³ Isabel Wilhelmi,⁴ Beatriz Orden,⁵ Carmen García,¹ Silvia Miguelañez,¹ María Pérez-Vázquez,¹ Silvia García-Cobos,¹ Belén Aracil,¹ Verónica Bautista,¹ and José Campos^{1,6*}

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 2006, p. 2359–2366

2004-2005

3 hospitales de Madrid

525 aislados E coli BLEE

151 (28.8%) R ceftazidima (>32)
R cefotaxima (>16)

50.3% ITU

PATRON DE RESISTENCIA

- 59.9% amoxicilina-clavulánico
- 38.8% piperacilina-tazobactam
- 98% cefepime
- 8% cefoxitin
- 89.3% ciprofloxacino
- 82% cotrimoxazol
- 70% gentamicina
- 82.7% tobramicina
- 1.3% amikacina

Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients

Jesús Rodríguez-Baño,^{1*} Maria Dolores Navarro,¹ Luisa Romero,² Luis Martínez-Martínez,^{2†} Miguel A. Muniain,¹ Evelio J. Perea,² Ramón Pérez-Cano,¹ and Alvaro Pascual²

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Mar. 2004, p. 1089–1094

2001-2002

124 Ecoli BLEE

49 comunitarios

TABLE 3. Susceptibility data for 49 ESBLEC strains to different antimicrobial agents

Antimicrobial agent	MIC (mg/liter) ^a			% of strains susceptible
	50%	90%	Range	
Amoxicillin-clavulanic acid	16/8	32/16	2/1–256/128	<u>48</u>
Ciprofloxacin	8	64	<0.06–64	<u>22</u>
Gentamicin	0.5	64	<0.06–128	74
Amikacin	1	8	0.125–128	<u>96</u>
Imipenem	0.03	0.06	<0.015–0.125	<u>100</u>
Cefotaxime	128	512	2–>512	
Ceftazidime	16	128	<0.125–256	
Cefoxitin	4	32	1–128	84
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≥32/608	≥32/608	<1/19–≥32/608	29

^a 50% and 90%, MICs at which 50 and 90% of isolates are inhibited, respectively.

Patrón de resistencia

■ IN VITRO

Varían su susceptibilidad a los diferentes betalactámicos.

Pueden aparecer como sensibles pero muestra un importante **efecto inóculo**

■ EN HUMANOS

No hay estudios randomizados controlados sobre el tratamiento de la infección por gérmenes BLEE

Las recomendaciones se basan en estudios descriptivos observacionales de casos de series

Patrón de resistencia

- Son capaces de destruir los antibetactámicos de amplio espectro
- Siguen siendo sensibles a carbapenemes
- Sensibilidad variable a cefalosporinas y betactámico combinado con inhibidor de betactamasa
- Resistencia a aminoglucósidos, tetraciclina, cotrimoxazol y quinolonas
- Efecto inóculo

Tratamiento

CARBAPENEMES

FOSFOMICINA

OTROS



CEFALOSPORINAS

BETALACTAMICO+
INH BETALACTAMASA

Tratamiento

CARBAPENEMES

FOSFOMICINA

OTROS



CEFALOSPORINAS

BETALACTAMICO+
INH BETALACTAMASA

Carbapenemes

- Imipenem, Meropenem: mejores resultados
 - Supervivencia
 - Aclaramiento microbiológico
 - Son considerados de primera línea
 - Imipenem vs Meropenem
 - La resistencia es muy rara
 - Tratamiento combinado

Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases.

Clin Infect Dis 2004 Jul 1;39(1):31-7

Use of a carbapenem during the 5-day period after onset of bacteremia due to an ESBL-producing organism was independently associated with lower mortality

Carbapenemes

- Ertapenem:
 - Buena actividad in vitro contra Enterobacterias BLEE
 - Poca actividad *Acinetobacter* y *Pseudomona*
 - Datos clínicos limitados
 - Solo hay dos estudios de tto ITU, son ensayos de no inferioridad, no es más eficaz ni más seguro

Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study.

Antimicrob Ag Chemother 2002;46:2895-900.

A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults.

Urology 2002;60:16-22.

Carbapenemes

- Ertapenem
 - Podría ser una opción para tto ITU complicada de origen comunitario o nosocomial precoz
 - Menor experiencia, mayor coste
 - Uso ambulatorio, mejor posología
 - FDA aprobado
 - EMEA no aprobado

Tratamiento

CARBAPENEMES

FOSFOMICINA

OTROS



CEFALOSPORINAS

BETALACTAMICO+
INH BETALACTAMASA

Cefalosporinas

- Controversias sobre su uso a pesar de que muestren CIM en rango susceptible
- Efecto inóculo
- Resultados clínicos son pobres
- No deben usarse en infecciones graves
- Aumento de dosis o infusión continua?

Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended spectrum betalactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J.Clin.Microbiol 39;2206-12

Tratamiento

CARBAPENEMES

FOSFOMICINA

OTROS

CEFALOSPORINAS

BETALACTAMICO+
INH BETALACTAMASA



Betalactámico + Inhibidor betalactamasa

- Pueden ser activos in vitro
- Efecto inóculo
- Su resistencia está aumentando en los últimos años
- Limitado su tratamiento empírico ante sospecha de etiología por patógenos BLEE
- No es recomendable por el aumento de mortalidad en estudios randomizados en infecciones graves

Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value?
Clin Infect Dis 1998 Jul;27(1):76-80

Betalactámico + Inhibidor betalactamasa

- No hay datos publicados sobre su uso en infecciones leves
- Alta concentración del antibiótico a nivel del tracto urinario
- En casos de ITU no complicada puede conseguir la curación clínica y bacteriológica

Treatment of lower urinary tract infection caused by multidrug-resistant extended-spectrum-beta-lactamase producing *Escherichia coli* with amoxicillin/clavulanate: case report and characterization of the isolate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

Tratamiento

CARBAPENEMES

FOSFOMICINA

OTROS



CEFALOSPORINAS

BETALACTAMICO+
INH BETALACTAMASA

Fosfomicina

- Buena actividad in vitro
- Baja tasa de resistencia, no resistencia cruzada

Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido

Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(10):613-6

TABLA 1. Actividad de fosfomicina comparada con ciprofloxacino, cotrimoxazol y amoxicilina-ácido clavulánico frente a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE

Cepas-BLEE	Antimicrobiano	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Rango	Resistencia (%)
<i>E. coli</i> (n = 290)	FOS	1	4	0,5-128	0,3
	CIP	16	128	≤ 0,03-> 128	67,8
	SxT	16	> 32	≤ 0,015-> 32	67,5
	AMC	8	32	1-128	11,7
<i>K. pneumoniae</i> (n = 138)	FOS	16	64	1-512	7,2
	CIP	0,25	16	≤ 0,03-128	35,5
	SxT	1	> 32	≤ 0,015-> 32	50
	AMC	8	16	1-128	7,2

Fosfomicina

Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections

Int J Antimicrob Agents. 2007 Jan;29(1):62-5

Evaluate the effect of FT in the treatment of ESBL-producing *E. coli*-related lower urinary tract infection

FT 3 g × 1 every other night, three times

Overall clinical and microbiological success was 94.3% (49/52) and 78.5% (41/52), respectively

Although it is not a randomized controlled study, these data show that FT may be a suitable, effective and cheap alternative in the treatment of ESBL-producing *E. coli*-related lower urinary tract infection.

- Alternativa barata y sencilla (3 gr 3 dosis) para ITU no complicada por *E coli BLEE*
- Necesarios más estudios randomizados

Tratamiento

CARBAPENEMES

FOSFOMICINA

CEFALOSPORINAS

BETALACTAMICO+
INH BETALACTAMASA

OTROS



Otros antibióticos

- Quinolonas y cotrimoxazol
 - La mayoría de los aislados serán resistentes
 - No se recomienda su uso como tratamiento empírico
- Aminoglucosidos:
 - Sensibilidad disminuida para gentamicina y tobramicina
 - Se preserva la sensibilidad a amikacina

Tratamiento

- Algunos agentes antibióticos comúnmente recomendables para el tratamiento de ITU no son activos contra gérmenes BLEE
- El perfil de multirresistencia limita las alternativas para el tratamiento vía oral de las ITU no complicadas

Conclusiones

- Origen comunitario
- Factores de riesgo
- Patrón de resistencia
- Antibiótico empírico apropiado
- Tratamiento
 - ITU complicada
 - ITU no complicada

