



Infección urinaria por patógenos multirresistentes

Epidemiología y mecanismos de resistencia

Antonio Oliver

Servicio de Microbiología HUSE

X Curso Antibióticos 2015

Infecciones extrahospitalarias por bacterias multirresistentes

Principales patógenos ITU

**Hospitalización-HUSE
2013-2014 (n=1.680)**

**Atención primaria
2013-2014 (n=21.597)**

Posición	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	40,8
2	<i>E. faecalis</i>	10,9
3	<i>K. pneumoniae</i>	8,3
4	<i>P. aeruginosa</i>	7,0
5	<i>P. mirabilis</i>	5,0
6	<i>C. albicans</i>	4,7
7	<i>S. agalactiae</i>	2,1
8	<i>E. cloacae</i>	1,8
9	<i>E. faecium</i>	1,7
10	<i>C. glabrata</i>	1,6

Microorganismo	%
<i>E. coli</i>	50,6
<i>E. faecalis</i>	12,1
<i>K. pneumoniae</i>	9,8
<i>S. agalactiae</i>	6,8
<i>P. mirabilis</i>	5,2
<i>P. aeruginosa</i>	2,4
<i>C. koseri</i>	1,5
<i>K. oxytoca</i>	1,5
<i>M. morgani</i>	1,4
<i>S. saprophyticus</i>	1,2

Principales patógenos ITU

**Hospitalización-HUSE
2013-2014 (n=1.680)**

**Atención primaria
2013-2014 (n=21.597)**

Posición	Microorganismo	%	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	40,8	<i>E. coli</i>	50,6
2	<i>E. faecalis</i>	10,9	<i>E. faecalis</i>	12,1
3	<i>K. pneumoniae</i>	8,3	<i>K. pneumoniae</i>	9,8
4	<i>P. aeruginosa</i>	7,0	<i>S. agalactiae</i>	6,8
5	<i>P. mirabilis</i>	5,0	<i>P. mirabilis</i>	5,2
6	<i>C. albicans</i>	4,7	<i>P. aeruginosa</i>	2,4
7	<i>S. agalactiae</i>	2,1	<i>C. koseri</i>	1,5
8	<i>E. cloacae</i>	1,8	<i>K. oxytoca</i>	1,5
9	<i>E. faecium</i>	1,7	<i>M. morgani</i>	1,4
10	<i>C. glabrata</i>	1,6	<i>S. saprophyticus</i>	1,2

Principales patógenos ITU

Hospitalización-HUSE
2013-2014 (n=1.680)

Atención primaria
2013-2014 (n=21.597)

Posición	Microorganismo	%	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	40,8	<i>E. coli</i>	50,6
2	<i>E. faecalis</i>	10,9	<i>E. faecalis</i>	12,1
3	<i>K. pneumoniae</i>	8,3	<i>K. pneumoniae</i>	9,8
4	<i>P. aeruginosa</i>	7,0	<i>S. agalactiae</i>	6,8
5	<i>P. mirabilis</i>	5,0	<i>P. mirabilis</i>	5,2
6	<i>C. albicans</i>	4,7	<i>P. aeruginosa</i>	2,4
7	<i>S. agalactiae</i>	2,1	<i>C. koseri</i>	1,5
8	<i>E. cloacae</i>	1,8	<i>K. oxytoca</i>	1,5
9	<i>E. faecium</i>	1,7	<i>M. morgani</i>	1,4
10	<i>C. glabrata</i>	1,6	<i>S. saprophyticus</i>	1,2

Principales patógenos ITU

Hospitalización-HUSE
2013-2014 (n=1.680)

Atención primaria
2013-2014 (n=21.597)

Posición	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	40,8
2	<i>E. faecalis</i>	10,9
3	<i>K. pneumoniae</i>	8,3
4	<i>P. aeruginosa</i>	7,0
5	<i>P. mirabilis</i>	5,0
6	<i>C. albicans</i>	4,7
7	<i>S. agalactiae</i>	2,1
8	<i>E. cloacae</i>	1,8
9	<i>E. faecium</i>	1,7
10	<i>C. glabrata</i>	1,6

Microorganismo	%
<i>E. coli</i>	50,6
<i>E. faecalis</i>	12,1
<i>K. pneumoniae</i>	9,8
<i>S. agalactiae</i>	6,8
<i>P. mirabilis</i>	5,2
<i>P. aeruginosa</i>	2,4
<i>C. koseri</i>	1,5
<i>K. oxytoca</i>	1,5
<i>M. morgani</i>	1,4
<i>S. saprophyticus</i>	1,2

Principales patógenos ITU

Hospitalización-HUSE
2013-2014 (n=1.680)

Atención primaria
2013-2014 (n=21.597)

Posición	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	40,8
2	<i>E. faecalis</i>	10,9
3	<i>K. pneumoniae</i>	8,3
4	<i>P. aeruginosa</i>	7,0
5	<i>P. mirabilis</i>	5,0
6	<i>C. albicans</i>	4,7
7	<i>S. agalactiae</i>	2,1
8	<i>E. cloacae</i>	1,8
9	<i>E. faecium</i>	1,7
10	<i>C. glabrata</i>	1,6

Microorganismo	%
<i>E. coli</i>	50,6
<i>E. faecalis</i>	12,1
<i>K. pneumoniae</i>	9,8
<i>S. agalactiae</i>	6,8
<i>P. mirabilis</i>	5,2
<i>P. aeruginosa</i>	2,4
<i>C. koseri</i>	1,5
<i>K. oxytoca</i>	1,5
<i>M. morgani</i>	1,4
<i>S. saprophyticus</i>	1,2

Principales patógenos ITU

Hospitalización-HUSE
2013-2014 (n=1.680)

Atención primaria
2013-2014 (n=21.597)

Posición	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	40,8
2	<i>E. faecalis</i>	10,9
3	<i>K. pneumoniae</i>	8,3
4	<i>P. aeruginosa</i>	7,0
5	<i>P. mirabilis</i>	5,0
6	<i>C. albicans</i>	4,7
7	<i>S. agalactiae</i>	2,1
8	<i>E. cloacae</i>	1,8
9	<i>E. faecium</i>	1,7
10	<i>C. glabrata</i>	1,6

Microorganismo	%
<i>E. coli</i>	50,6
<i>E. faecalis</i>	12,1
<i>K. pneumoniae</i>	9,8
<i>S. agalactiae</i>	6,8
<i>P. mirabilis</i>	5,2
<i>P. aeruginosa</i>	2,4
<i>C. koseri</i>	1,5
<i>K. oxytoca</i>	1,5
<i>M. morgani</i>	1,4
<i>S. saprophyticus</i>	1,2

Principales patógenos ITU

Residencia Bonanova
2013-2014 (n=416)

Orina sondaje
2013-2014 (n=720)

Posición	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	52,8
2	<i>K. pneumoniae</i>	15,4
3	<i>P. mirabilis</i>	9,6
4	<i>P. stuartii</i>	5,5
5	<i>E. faecalis</i>	2,7
6	<i>K. oxytoca</i>	1,7
7	<i>P. aeruginosa</i>	1,7
8	<i>M. morganii</i>	1,4
9	<i>E. cloacae</i>	1,2
10	<i>Staphylococcus spp</i>	1,2

Microorganismo	%
<i>E. coli</i>	40,4
<i>P. aeruginosa</i>	9,6
<i>E. faecalis</i>	8,0
<i>K. pneumoniae</i>	7,8
<i>P. mirabilis</i>	6,1
<i>C. albicans</i>	5,4
<i>C. glabrata</i>	2,8
<i>E. cloacae</i>	2,1
<i>M. morganii</i>	2,1
<i>E. faecium</i>	1,8

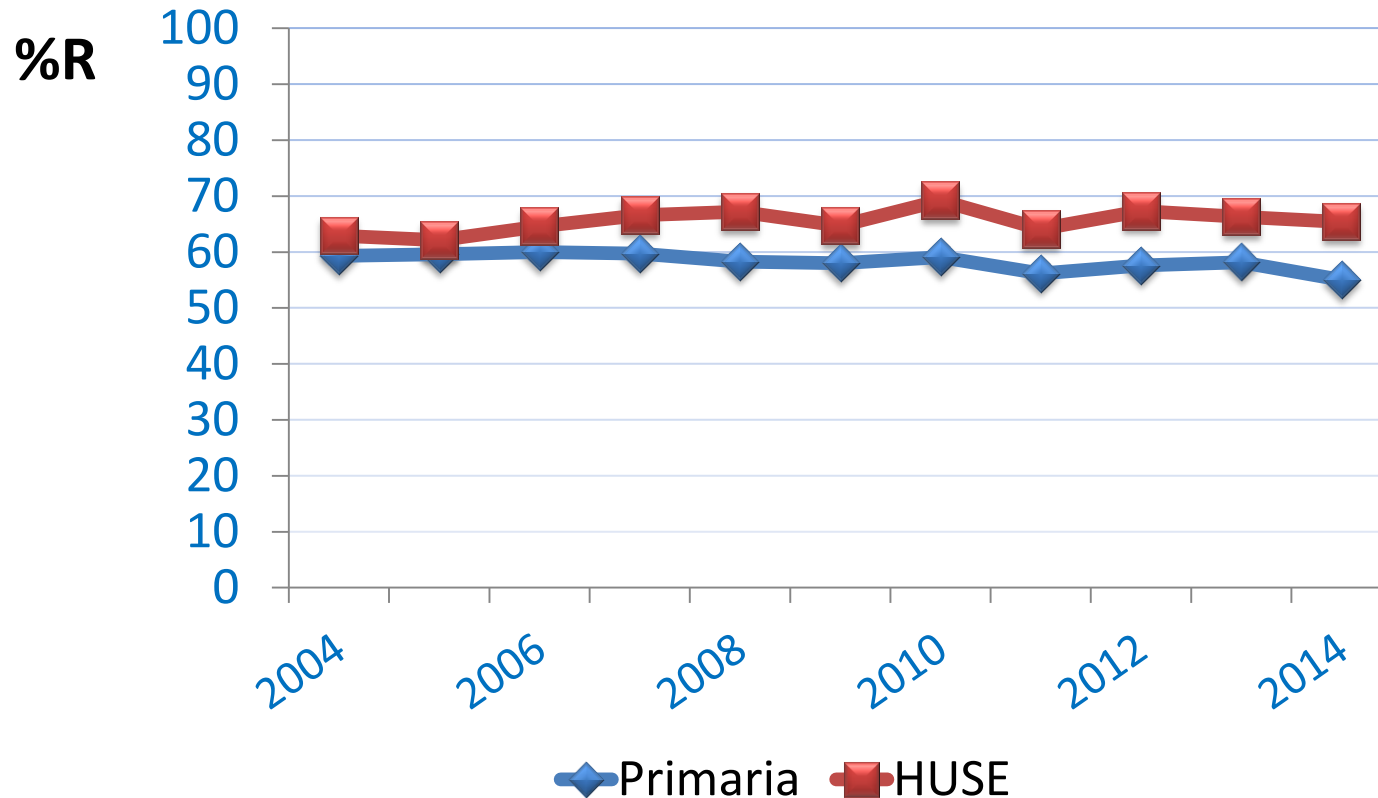
Principales patógenos ITU

Residencia Bonanova
2013-2014 (n=416)

Orina sondaje
2013-2014 (n=720)

Posición	Microorganismo	%	Microorganismo	%
1	<i>E. coli</i>	52,8	<i>E. coli</i>	40,4
2	<i>K. pneumoniae</i>	15,4	<i>P. aeruginosa</i>	9,6
3	<i>P. mirabilis</i>	9,6	<i>E. faecalis</i>	8,0
4	<i>P. stuartii</i>	5,5	<i>K. pneumoniae</i>	7,8
5	<i>E. faecalis</i>	2,7	<i>P. mirabilis</i>	6,1
6	<i>K. oxytoca</i>	1,7	<i>C. albicans</i>	5,4
7	<i>P. aeruginosa</i>	1,7	<i>C. glabrata</i>	2,8
8	<i>M. morganii</i>	1,4	<i>E. cloacae</i>	2,1
9	<i>E. cloacae</i>	1,2	<i>M. morganii</i>	2,1
10	<i>Staphylococcus spp</i>	1,2	<i>E. faecium</i>	1,8

Resistencia a ampicilia en *E. coli* ITU



B-lactamasa de Amplio espectro TEM-1 o SHV-1 (intrínseca en *K. pneumoniae*)
Resistencia a penicilinas y cefalosporinas de primera generación.
Inhibible por A. Clavulánico (amoxi-clav S)

β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)



Descritas en 1983 en una cepa de *K. pneumoniae* en Alemania



- Derivadas de las beta-lactamasas plasmídicas TEM-1 y SHV-1 (mutaciones que extienden el espectro de hidrólisis a todas las cefalosporinas)
- Cefotaximasas (CTX-M) derivadas de B-L de *Kluyvera* Spp.
- OXAs de espectro extendido



Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas (incluyendo las de 3^a y 4^a) y monobactámicos (aztreonam).



Son inhibibles por inhibidores de beta-lactamasas (clavulánico, tazobactam, ó sulbactam).

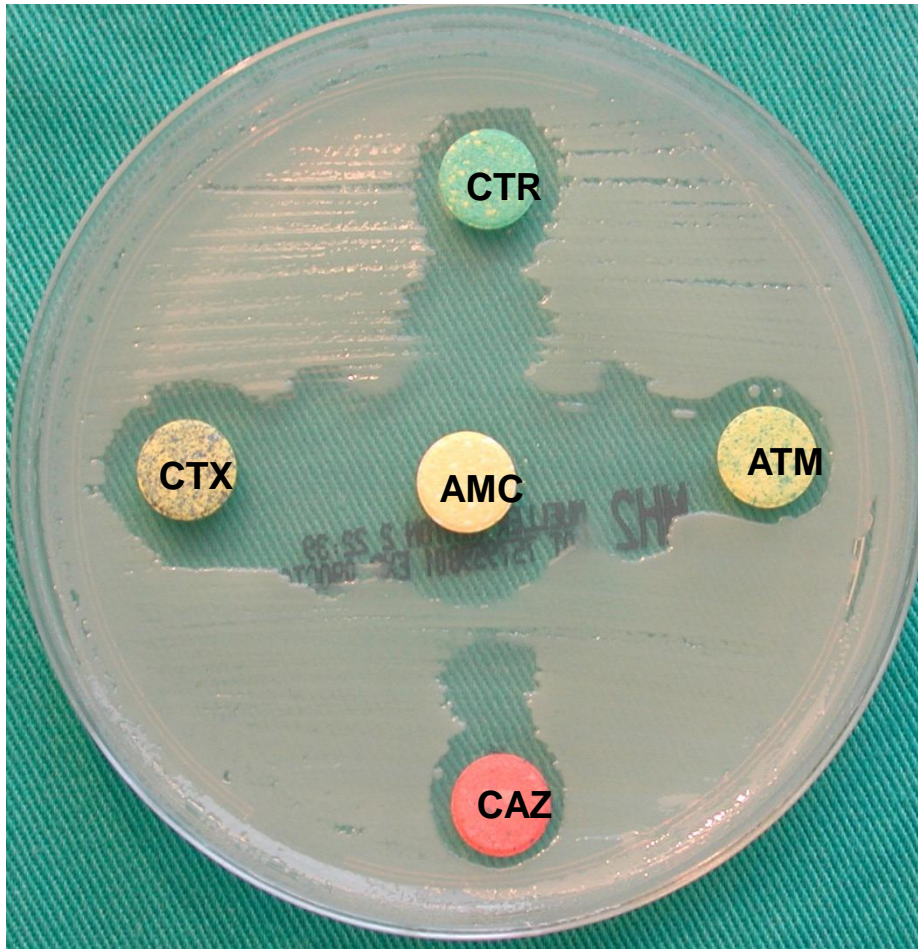


Localizadas en elementos genéticos transferibles

BLEE: Cambios epidemiológicos

	80`s-2000	2000-
Epidemiología	<ul style="list-style-type: none">-Epidemias hospitalarias-Raras en la comunidad	<ul style="list-style-type: none">-Aumento en pacientes no hospitalarios-Policlonalidad
Prevalencia	<ul style="list-style-type: none">-<i>K. pneumoniae</i> (+++)-<i>Enterobacter</i> (+)-<i>E. coli</i> (-/+)	<ul style="list-style-type: none">-<i>E. coli</i> (+++)<i>K. pneumoniae</i> (++)-<i>Enterobacter</i> (++)
Enzimas	TEM/SHV	CTX-M>>>TEM/SHV Aumento N° variantes

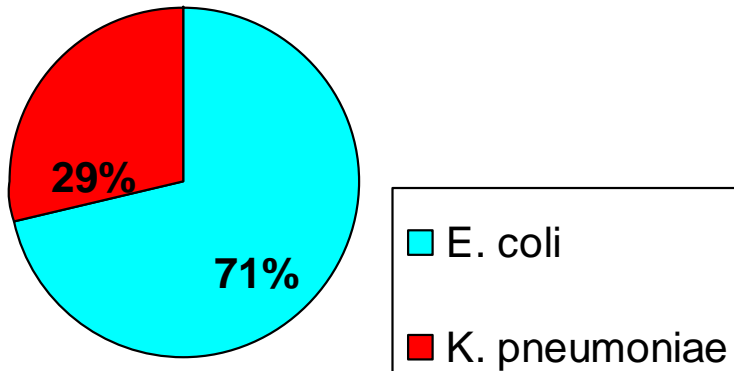
β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)



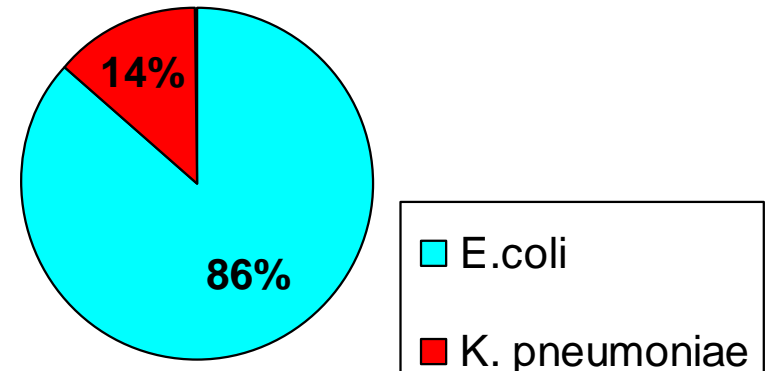
Proyecto GEIH-BLEE 2000-2006

	2000	2006	Incremento
<i>E. coli</i> BLEE	0.5%	4.0%	X 8
<i>K. Pneumoniae</i> BLEE	2.7%	5.0%	X 2

2000

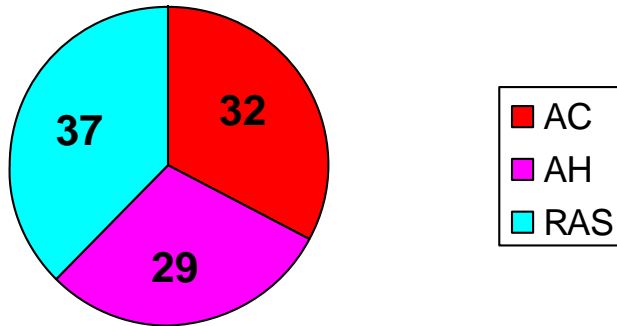


2006

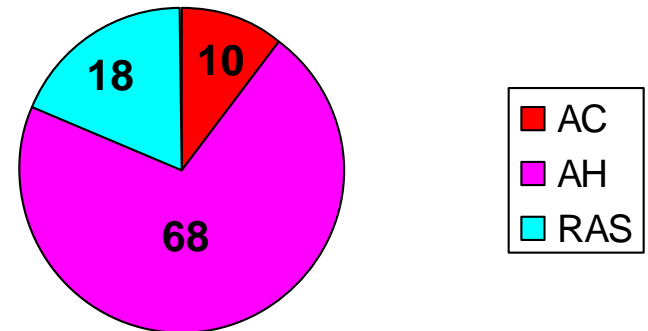


Proyecto GEIH-BLEE 2006

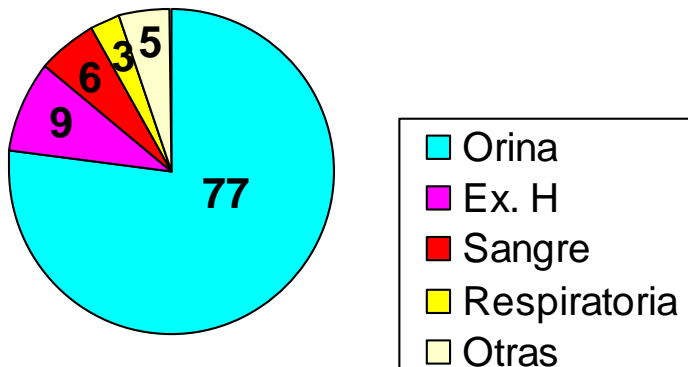
E. coli



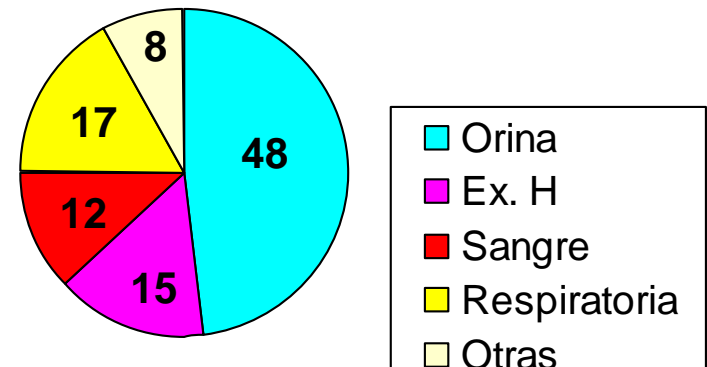
K. pneumoniae



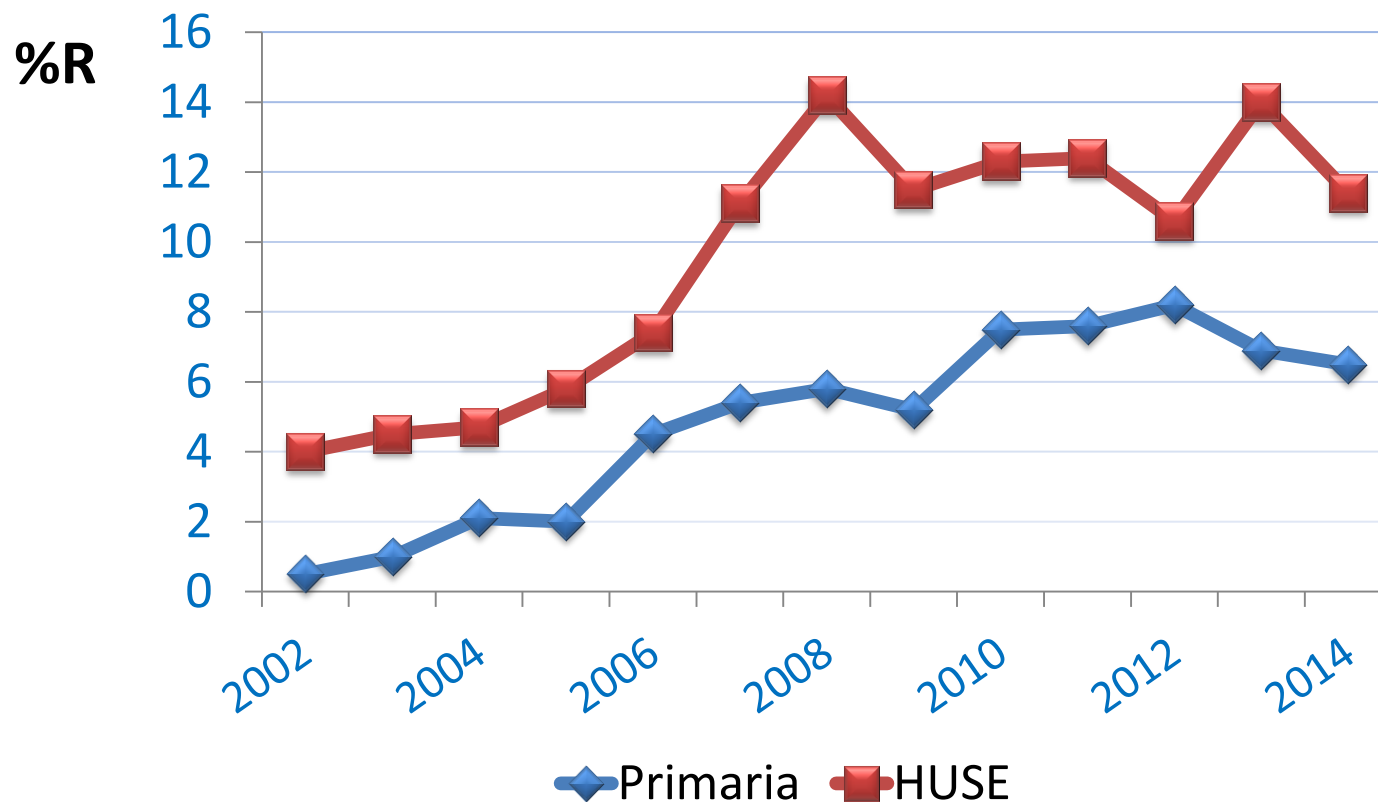
E. coli



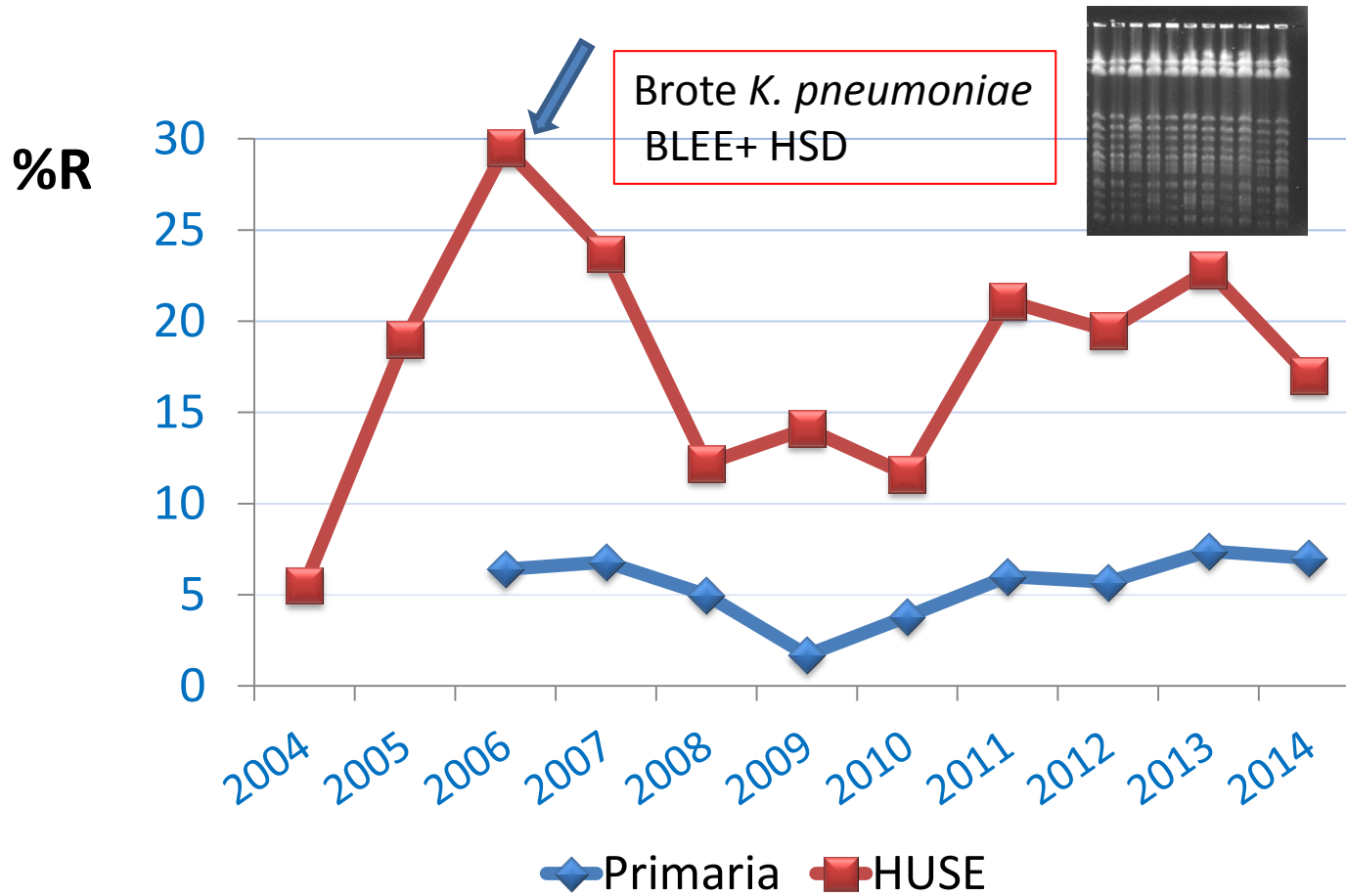
K. pneumoniae



Resistencia a cefotaxima en *E. coli* ITU



Resistencia a cefotaxima en *K. pneumoniae* ITU

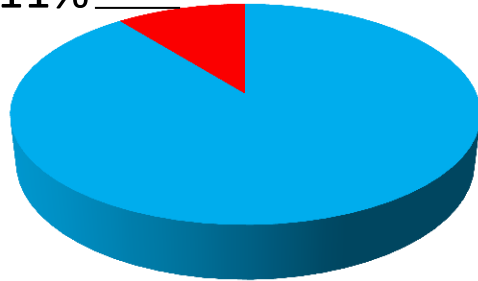


Prevalencia BLEE ITU Mallorca 2013-2014

Hospitalización-HUSE

(n=88)

11%

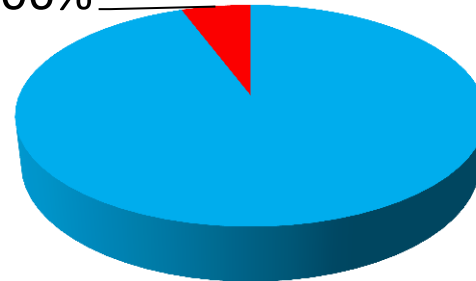


■ E. coli ■ E. coli BLEE+

Atención Primaria

(n=626)

06%

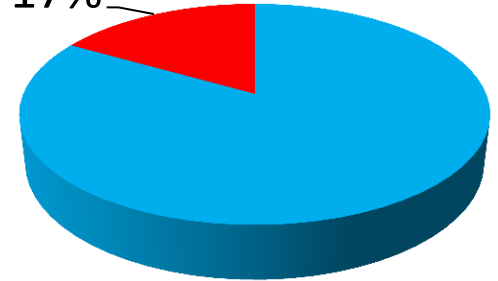


■ E. coli ■ E. coli BLEE+

Residencia Bonanova

(n=37)

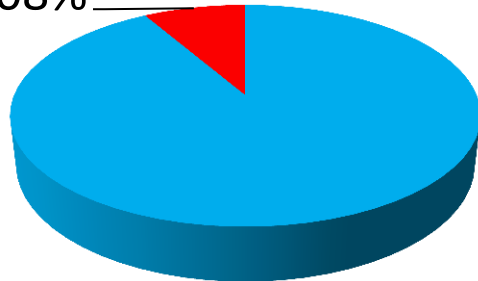
17%



■ E. coli ■ E. coli BLEE+

(n=14)

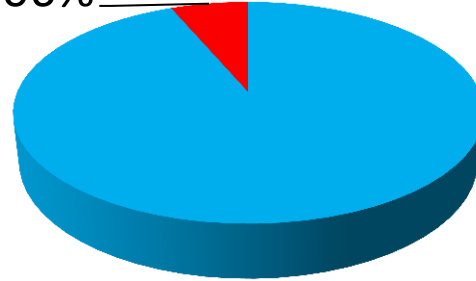
08%



■ K. pne ■ K. pne BLEE+

(n=135)

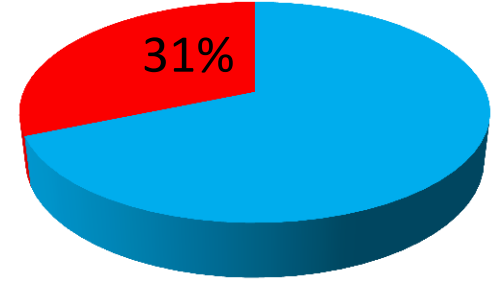
06%



■ K. pne ■ K. pne BLEE+

(n=20)

31%



■ K. pne ■ K. pne BLEE+

Resistencia a amoxicilina-clavulanico en *E. coli*



Spanish Multicenter Study of the Epidemiology and Mechanisms of Amoxicillin-Clavulanate Resistance in *Escherichia coli*

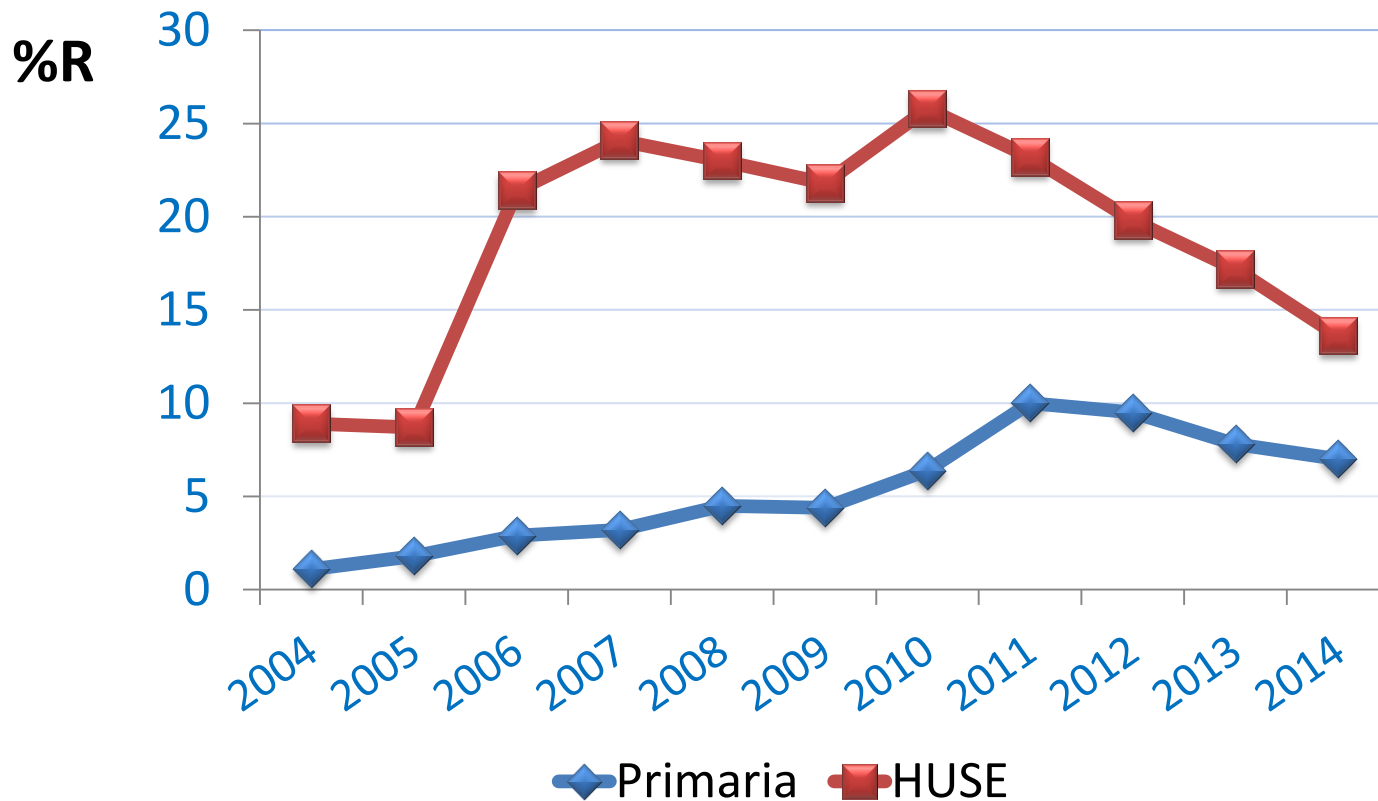
Adriana Ortega,^a Jesús Oteo,^a Maitane Aranzamendi-Zaldumbide,^b Rosa M. Bartolomé,^c German Bou,^d Emilia Cercenado,^a M. Carmen Conejo,^e Juan José González-López,^f Mercedes Marín,^g Luis Martínez-Martínez,^{h,i} María Merino,^d Ferran Navarro,^{h,i} Antonio Oliver,^j Álvaro Pascual,^k Alba Rivera,^h Jesús Rodríguez-Baño,^{k,l} Irene Weber,^j Belén Aracil,^a and José Campos^{a,m}

- 7 hospitales, 257 cepas 2010
- 50% comunitarias, 66% ITU

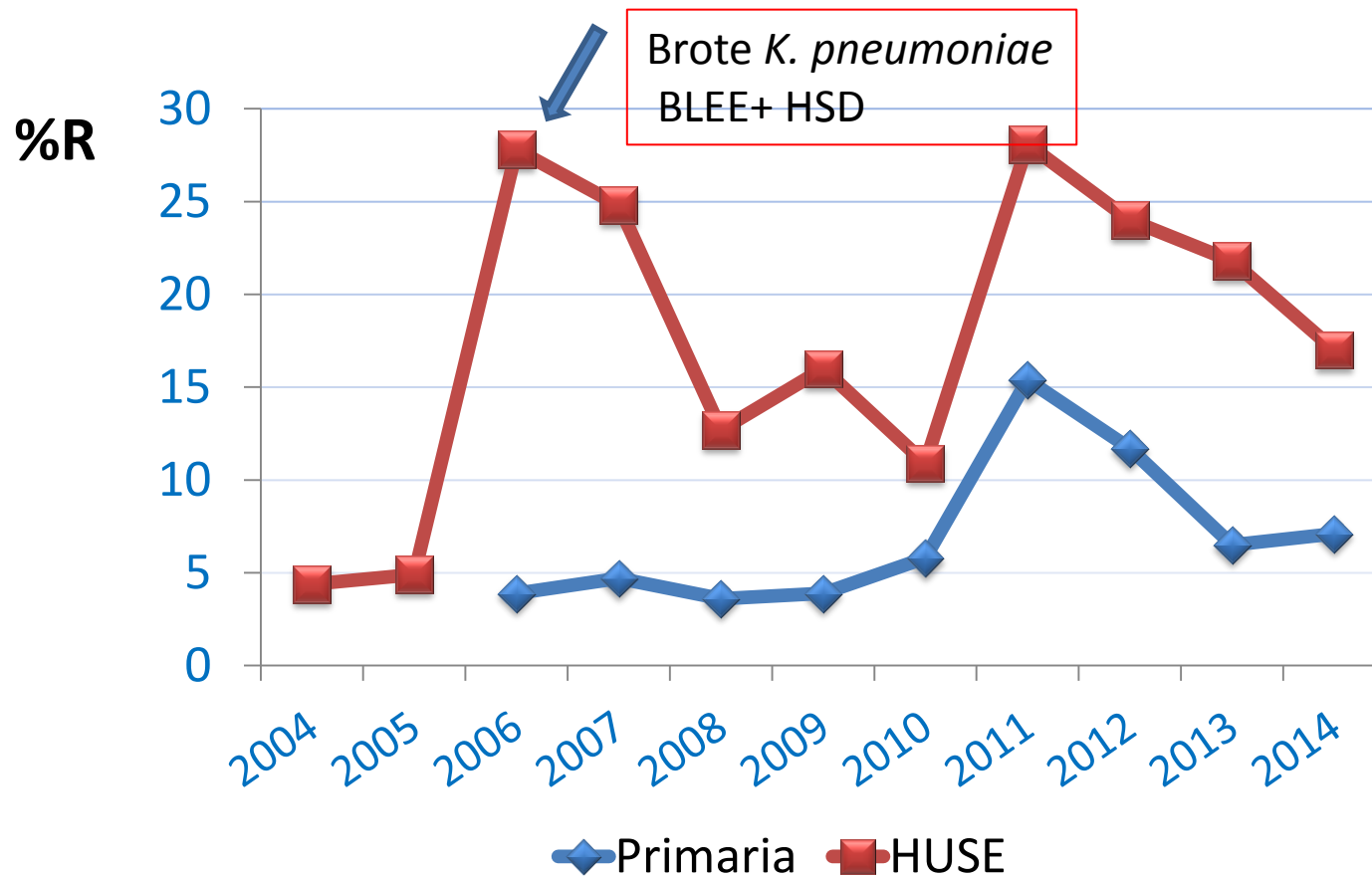
9.3% R (rango 3.3%-13.5%)

Mecanismo	%
<i>OXA-1</i>	26
<i>Hiperproducción TEM-1</i>	23
<i>AmpC plasmídica</i>	20
<i>AmpC cromosómica</i>	18
<i>IRT</i>	18

Resistencia a amoxi-clav en *E. coli* ITU



Resistencia a amoxi-clav en *K. pneumoniae* ITU

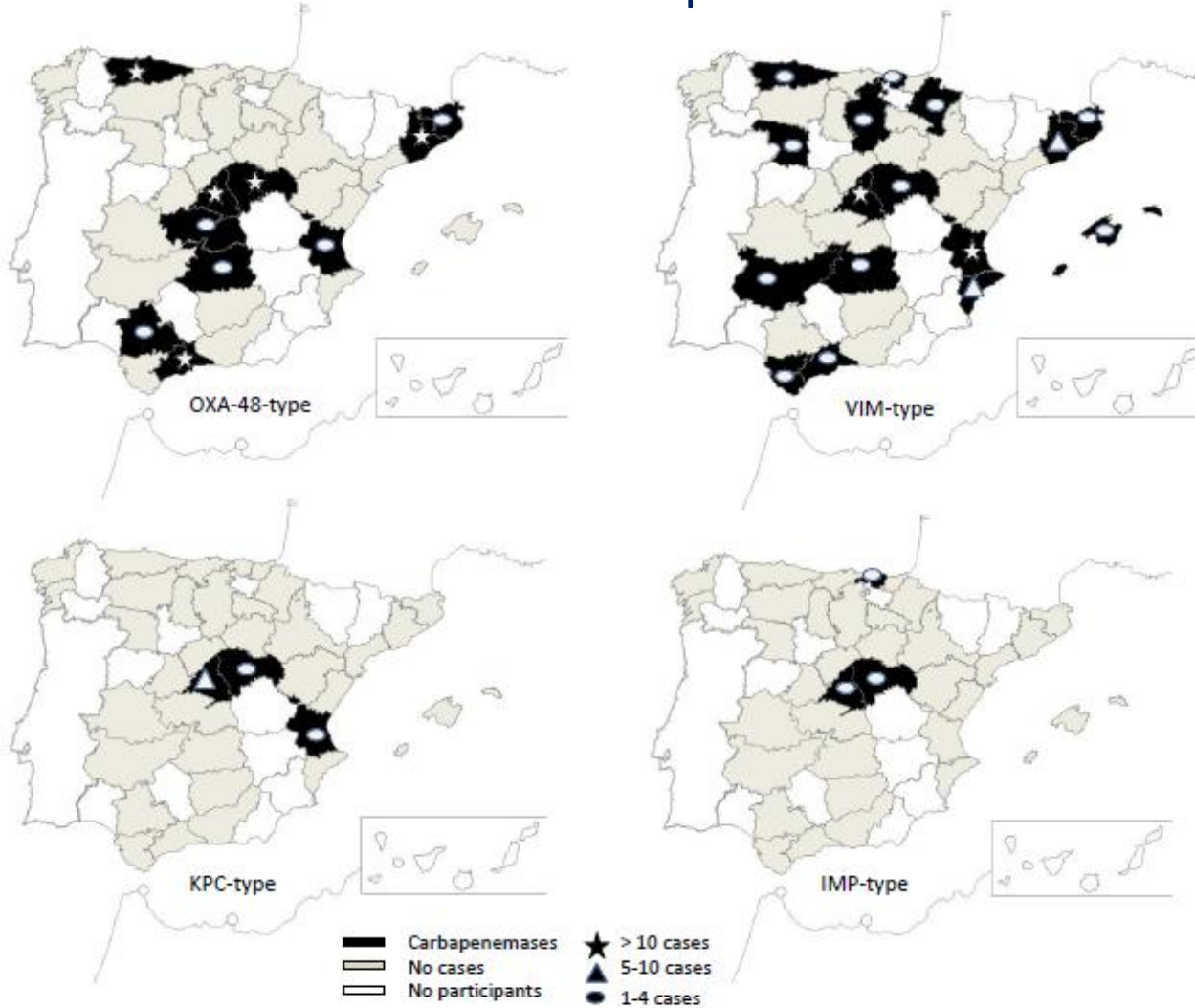


β -lactamasas

Clase (grupo)	Características	Tipos
A (2)	Penicilinasas inhibibles por ácido clavulánico	2a Penicilinasas puras 2b β -lactamasas de amplio espectro 2be β -lactamasas de espectro extendido 2f carbapenemasas (KPC, NMC, etc..)
B (3)	Carbapenemasas metalo-B-L inhibibles por EDTA (MBL)	L1 <i>S. maltophilia</i> MBLs transferibles (IMP, VIM, etc..)
C (1)	Cefalosporinas no inhibibles por clavulánico	AmpC Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> Cefamicinasas plasmídicas (CMY, FOX, etc.)
D (2d)	Oxacilinasas	Oxacilinasas clásicas Oxacilinasas de espectro extendido Carbapenemasas de clase D (OXA-23, OXA-24, OXA-48)

Carbapenemasas en *Enterobacterias*

Multicéntrico 83 hospitales 2013



Baleares 2015:

Carbapenemasas:
VIM, KPC y OXA-48

Especies: *K. pneumoniae*,
E. coli, *K. oxytoca*,
P. mirabilis, *C. freundii*,
E. cloacae

Resistencia a quinolonas en enterobacterias

Resistencia por mutaciones cromosómicas

- Modificación diana
ADN girasa (GyrA/GyrB) y topoisomerasa IV (ParC/ParE)

	Enzima	CMI NAL (mg/L)	CMI CIP* (mg/L)
Desarrollo de resistencia secuencial. (NAL ^R indicador primera mutación)	Salvaje	2-8	0,01-0,12
	1 mut <i>gyrA</i>	256->1024	0,06-0,5
	1 mut <i>gyrA</i> + 1 <i>parC</i>	>1024	0,25-2
	2 mut <i>gyrA</i> + 1 <i>parC</i>	>1024	2->32

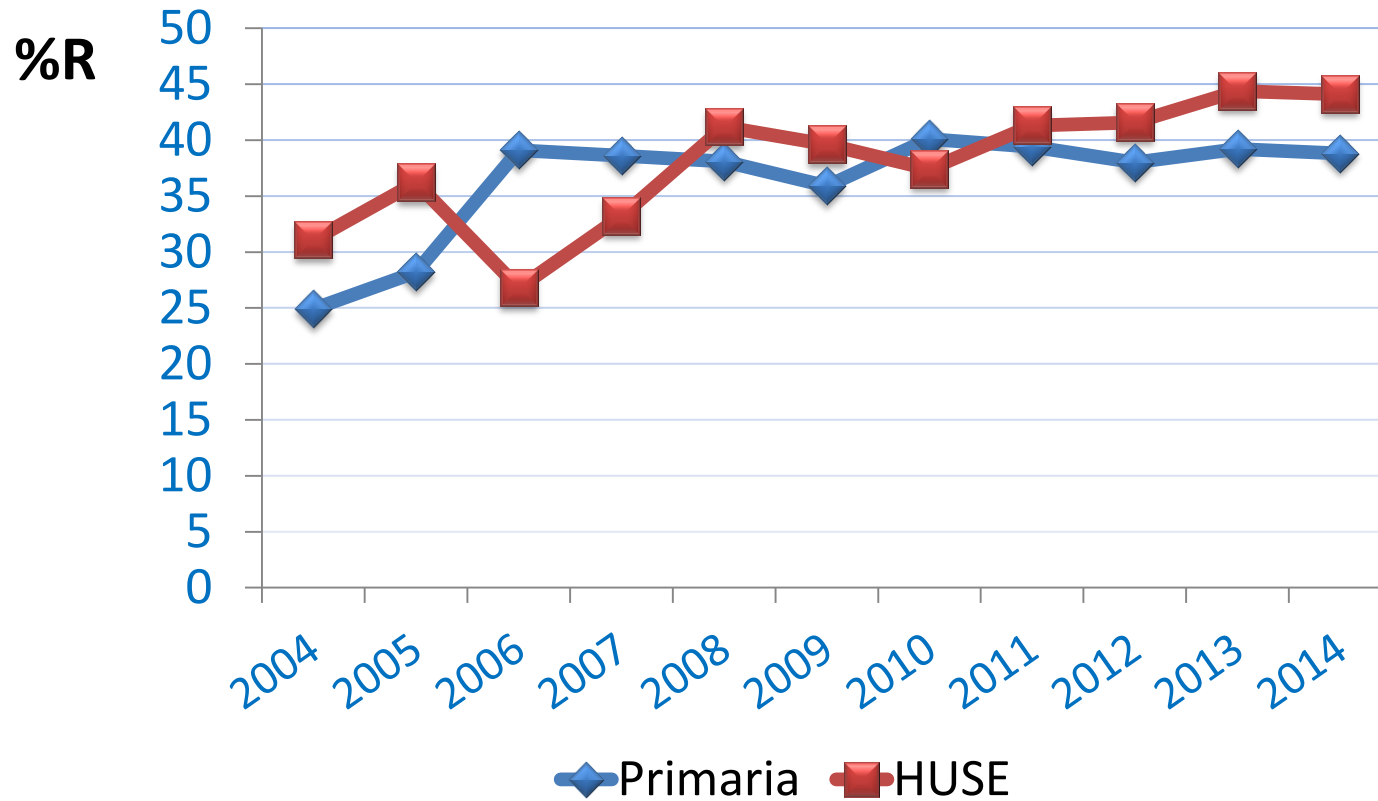
* EUCAST: S ≤0,5, R>1

Resistencia mediada por plásmidos (transferible)

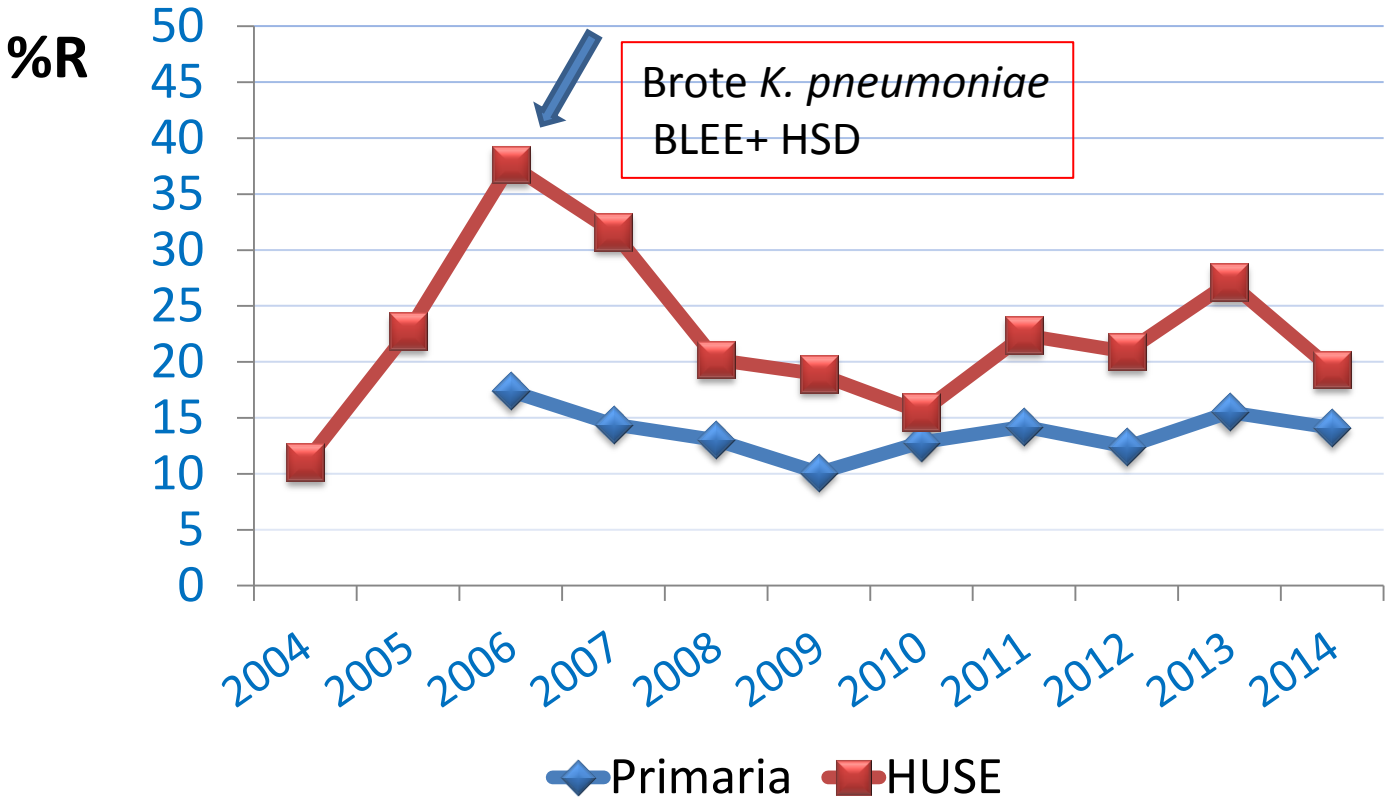
- Protección ADN girasa y topoisomerasa IV: **Qnr** (bajo nivel todas quinolonas)
- Aminoglucósido acetiltransferasa: **AAC (6`)-Ib-cr** (bajo nivel cipro y norflo pero no levo)
- Bomba de expulsión activa: **QepA, OqxAB** (bajo nivel todas quinolonas)

Frecuentemente asociada con la producción de BLEE

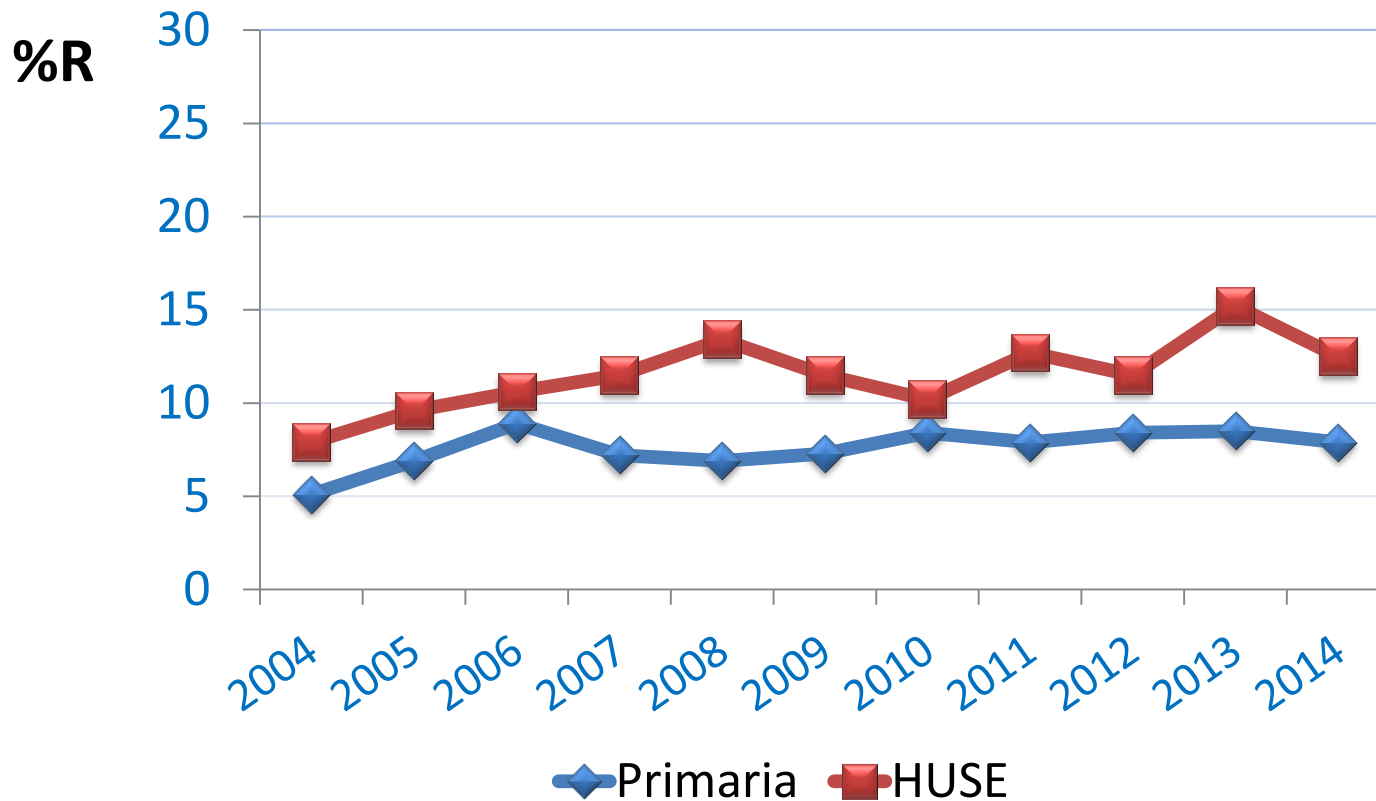
Resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* ITU



Resistencia a ciprofloxacino en *K. pneumoniae* ITU



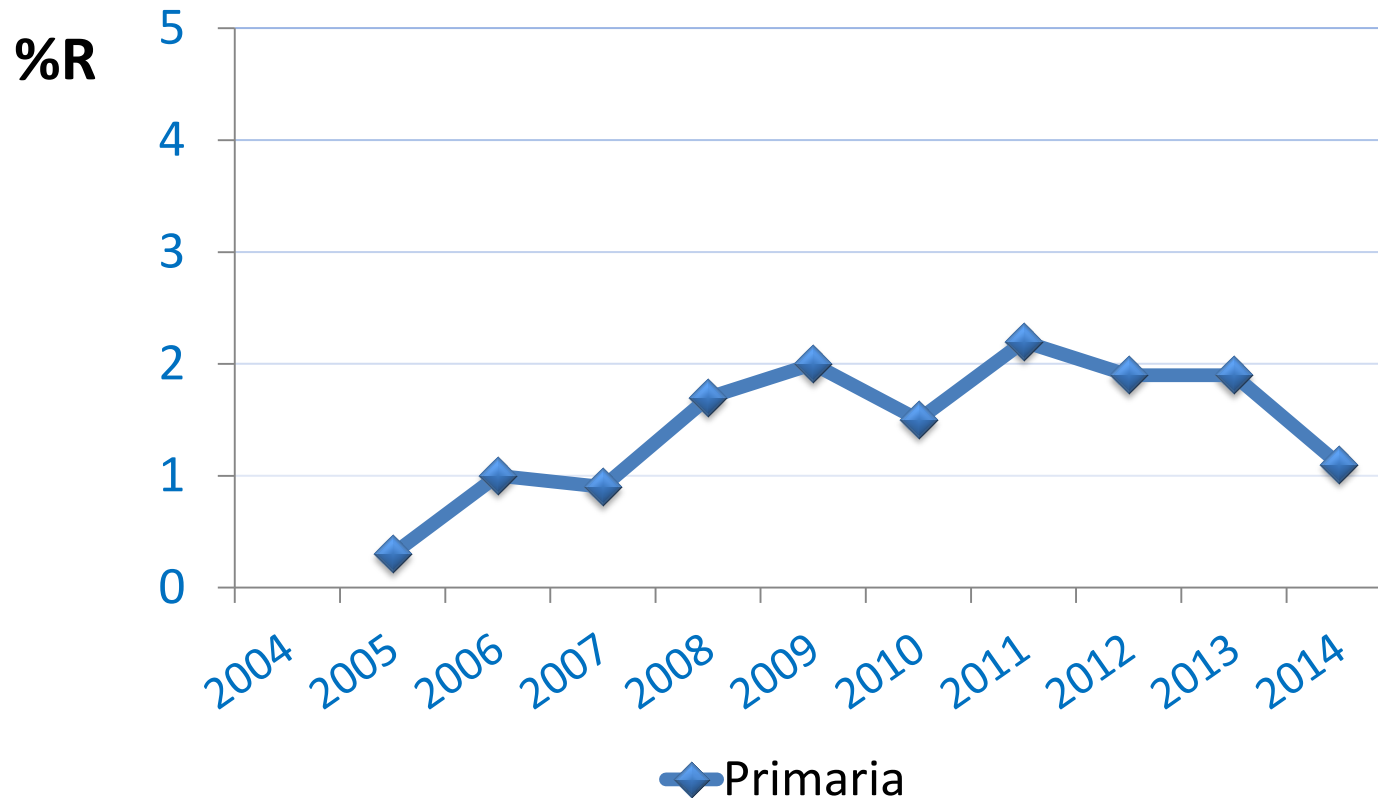
Resistencia a gentamicina en *E. coli* ITU



Enzimas
modificantes de
aminoglicósidos

Enzima	GEN	TOB	AMK	NET
AAC (3)-II	R	I/R	S	R
AAC (6`)-I	S	R	I/R	R
ANT (2``)-I	R	R	S	S
AAC (6`)-I+ AAC (3)	R	R	R	R

Resistencia a fosfomicina en *E. coli* ITU



Mutaciones en los sistemas de transporte de glicerol 3P (GlpT) y Hexosas 6P (uhpT); ocurre con elevada frecuencia in vitro pero poco frecuente en cepas clínicas, posiblemente por su elevado coste biológico

Sensibilidad a fosfomicina ITU comunitaria Mallorca 2013-2014

Microorganismo (n)	% S FOS
<i>E. coli</i> (n=10.960)	98,5
<i>K. pneumoniae</i> (n=2.120)	82,0
<i>P. mirabilis</i> (n=1.128)	81,7
<i>E. faecalis</i> (n=2.617)	97,4

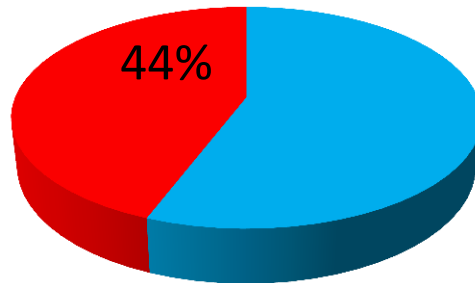
Sensibilidad a nitrofurantoina ITU comunitaria Mallorca 2013-2014

Microorganismo (n)	% S NIT
<i>E. coli</i> (n=10.960)	97,3
<i>K. pneumoniae</i> (n=2.120)	58,6
<i>P. mirabilis</i> (n=1.128)	0,0
<i>E. faecalis</i> (n=2.617)	99,6

P. aeruginosa ITU Mallorca 2013-2014

Hospitalización-HUSE

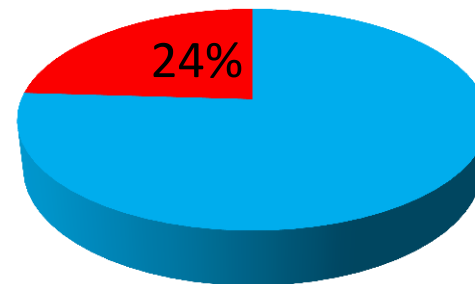
(n=61)



■ P. aer ■ P. aer CipR

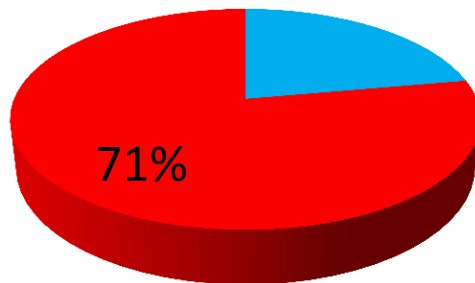
Atención Primaria

(n=118)



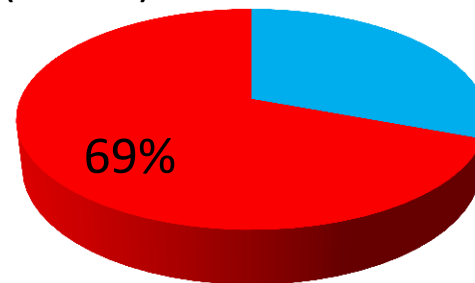
■ P. aer ■ P. aer CipR

(n=97)



■ P. aer ■ P. aer FosR

(n=347)

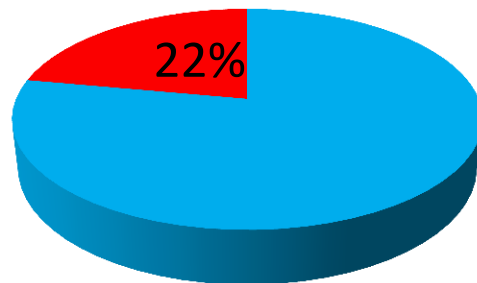


■ P. aer ■ P. aer FosR

Prevalencia *P. aeruginosa* MDR ITU Mallorca 2013-2014

Hospitalización-HUSE

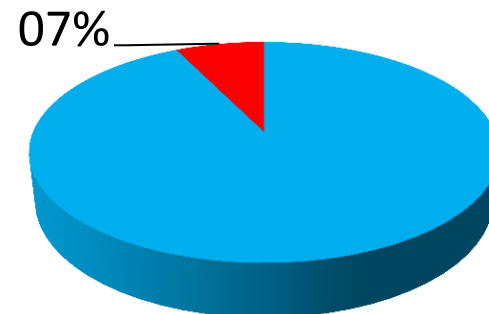
(n=31)



■ P. aer ■ P. aer MDR

Atención Primaria

(n=37)



■ P. aer ■ P. aer MDR

Conclusiones

- Prevalencia creciente enterobacterias BLEE+ en ITU comunitaria, sobre todo *E. coli*. Comportamiento epidémico *K. pneumoniae* BLEE+, particularmente relevante en centros sociosanitarios.
- Problema emergente enterobacterias productoras de carbapenemasas, de momento principalmente en ITU RAS.
- Elevada prevalencia resistencia a fluoroquinolonas en enterobacterias
- Buena actividad amoxicilina-clavulánico en ITU comunitaria
- Excelente actividad de fosfomicina frente a *E. coli*
- *P. aeruginosa*, menos frecuente que a nivel hospitalario y menos frecuentemente MDR pero limitadas opciones orales