

ACTUALIZACIÓN EN INFECCIONES URINARIAS

Dra. Laura Matilla Pardo

Dr. Alvaro Martín Ruiz

Introducción

- Constituyen una de las infecciones del adulto más prevalentes en nuestro medio. Son un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencia.
- Causa una importante morbilidad. Su mortalidad es baja. Es una causa frecuente de bacteriemia y shock séptico del anciano.
- La prevalencia como su tratamiento varían con la edad y el género, si afectan a vías altas o bajas, si son complicadas o no, si se presentan como episodios únicos o recurrentes.
- Un tratamiento inadecuado ocasiona aumento de resistencias bacterianas, menor eficacia clínica, más complicaciones y mayor coste.

Patogénesis: vías de infección y factores de riesgo

- El tracto urinario normal es estéril excepto la uretra, generalmente colonizada por microorganismos que se encuentran en recto y periné.
- **Los microorganismos patógenos alcanzan el tracto urinario a través de 2 vías:**
 - Vía ascendente: la + frec. Escherichia Coli, Proteus.
 - Vía hematógica: S. aureus, Pseudomona, Salmonella, Micobacterium Tbc, Candida.
- **La invasión del tracto urinario va a depender:**
 - Capacidad de adhesión del microorganismo al urotelio: fimbrias, polisacaridos.
 - La existencia de reflujo vesicoureteral: anomalías congénitas, cálculos, vejiga neurógena, estenosis uretral, HBP...

Clasificación

- **ITU inferior:** cistitis, uretritis, prostatitis, orquioepididimitis.
 - **ITU superior:** PNA, absceso intrarrenal, absceso perinéfrico, necrosis papilar infecciosa.
-
- **ITU no complicada:** sobre vía estructural y funcionalmente normal. Incluye cistitis y PNA en mujeres jóvenes
 - **ITU complicada:** sobre tractos urinarios con alteraciones anatómicas o funcionales, anomalías metabólicas, inmunodepresión o patógenos resistentes.
- Las infecciones en niños, varones y embarazadas deben considerarse como complicadas.**

Clasificación

- ITU inferior: cistitis, uretritis

- ITU superior: PNA, absceso infecciosa.

- ITU no complicada: se refiere a cistitis y PNA en mujeres jóvenes

- ITU complicada: sobre tractos urinarios con alteraciones anatómicas o funcionales, anomalías metabólicas, inmunodepresión o patógenos resistentes.

Las infecciones en niños, varones y embarazadas deben considerarse como complicadas.

Factores que sugieren presencia de ITU complicada:

- . Sexo masculino.
- . Niños < 5 a.
- . Embarazadas.
- . Infección adquirida hospital.
- . SV permanente.
- . Instrumentación reciente de vía urinaria.
- . Alteración funcional o anatómica.
- . Uso reciente de ATB.
- . Duración síntomas > 7 días.
- . DM
- . Inmunodepresión

Etiología y epidemiología

- En mujeres es especialmente frecuente en edades de máxima actividad sexual y durante la menopausia y posmenopausia.
- En varones despues de los 50-60 a, incrementandose tras el inicio de la patología prostática.
- El 95% de las ITU son monomicrobianas, siendo el **germen más frecuente** (80%), seguido del S. s. en mujeres jóvenes. Con menor frecuencia otras especies (Klebsiella, Proteus) y Enterococo.
- **En pacientes hospitalizados, manipulación urológica reciente, sonda vesical o tratamiento ATB previo aumenta la incidencia de infección por otras enterobacterias (BLEE), enterococo, pseudomona, S.aureus.** Con frecuencia son polimicrobianas.

**Factores de riesgo
gérmenes
multirresistentes**



Bacterias:	
❖ <i>E. coli</i>	73-90%
❖ <i>Proteus, Klebsiella</i>	10% (ancianos, litiasis, sonda)
❖ <i>Staphylococcus spp</i>	10-15% (mujer activa sexualmente)
❖ <i>Enterococcus spp</i>	4% (ancianos, sonda, antibióticos)
❖ <i>Streptococcus agalactiae</i>	2,59% (embarazada)
❖ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,25%
❖ <i>Staphylococcus aureus</i>	(sonda)
❖ <i>Corynebacterium</i>	(patol. urológica, cistopatía incrustante)
Hongos: <i>Candida</i>	(sonda, instrumentación, diabetes mellitus, antibióticos)
Virus: Adenovirus, poliomavirus, citomegalovirus	(SIDA, transplantados)

95% monomicrobianas. Polimicrobianas en ITU complicada

Estudio de la sensibilidad de uropatógenos. Estado actual de las resistencias.

Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea.

Estudio nacional multicéntrico

Antonia Andreu, Irene Planells y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios*

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Med Clin (Barc). 2008;130(13):481-6

Realizado en 2006 en 15 laboratorios localizados en 9 comunidades autónomas

CONCLUSIONES: Las tasas de resistencia y de resistencias cruzadas que se evidencian en este estudio representan un grave problema que obliga a reevaluar el tratamiento empírico de las infecciones urinarias de vías bajas.

Porcentaje de resistencias de los aislamientos de *Escherichia coli* (total nacional y distribuidas por comunidades autónomas) en 2006 y su comparación con el porcentaje de resistencias observado en 2000

	2006										2000
	Resistentes/total estudiadas (%)	Andalucía (%)	Aragón (%)	Asturias (%)	Castilla y León (%)	Cataluña (%)	Madrid (%)	Comunidad Valenciana (%)	Gallcia (%)	Pais Vasco (%)	
Fosfomicina	38/2.189 (1,7)	0,8	1,4	0,8	4,4	1,8	2,6	1,5	0,7	0,6	7/745 (0,9)
Ampicilina	860/1.418 (60,7)	65,1	67,3	72,1	58,1	63,5	58,2	63,7	36,8	49,4	283/531 (53,3)
Amoxicilina-clavulánico	178/2.189 (8,1)	8,5	6,8	18,3	5,1	10,7	5,7	10,3	4,4	3,0	50/747 (6,7)
Cefixima	83/1.119 (6,9)	20,3	4,8	9,2	SR	1,1	8,9	1,0	1,5	1,8	10/590 (1,7)
Cefuroxima axetilo	189/2.116 (8,9)	19,9	6,8	21,4	6,3	2,4	12,0	10,3	1,5	4,1	
Cotrimoxazol	702/2.192 (32,0)	37,3	36,7	27,5	31,4	29,7	34,3	36,3	25,0	23,0	252/746 (33,8)
Nitrofurantoína	81/2.163 (3,8)	3,9	6,9	13,0	3,8	1,6	4,1	4,1	1,5	0,0	
Ácido nalidíxico	448/1.299 (34,5)	38,5	40,8	26,8	34,5	28,2	39,1	49,3	19,9	27,7	
Ciprofloxacino	460/1.925 (23,9)	25,5	25,2	29,0	20,6	15,3	31,6	37,3	12,5	12,9	135/747 (18,1)

La etiología de las infecciones urinarias bajas ha experimentado pocas variaciones a lo largo del tiempo.

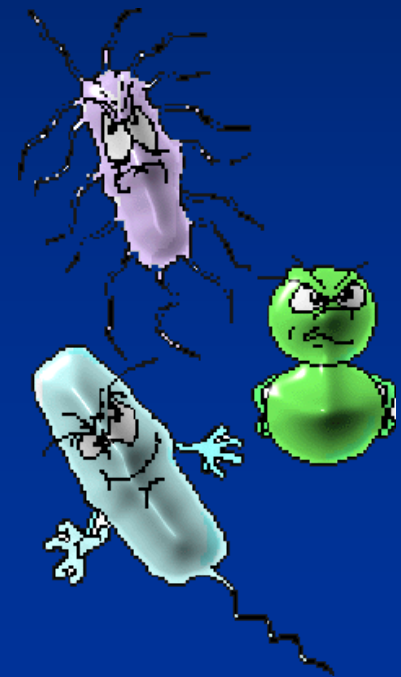
Importante conocer los patrones de sensibilidad antibiótica de nuestra área geográfica para establecer un tto adecuado.

Resultados

- La resistencia al **CIPROFLOXACINO** ha experimentado un incremento significativo en últimos años (del 14% al 24%), siendo más alta en >60 a. Se aconseja reservarlas para las infecciones graves en pacientes jóvenes.
- La **AMOXI-CLAVULAMICO y CEFALOSPORINAS DE 2ª y 3ª**, mantienen un porcentaje de resistencia <9%, por lo que son válidas para tto empírico. Estudios revelan menor eficacia en su curación y mayor tasas de recurrencia.
- La **FOSFOMICINA** presenta un porcentaje de resistencias del 1.7%, convirtiéndola en una opción de 1ª línea para tto ITU bajas no complicadas. Debido al buen cumplimiento terapéutico por su posología cómoda, altas concentraciones urinarias y es un bajo inductor de resistencias.
- La **NITROFURANTOINA** presenta bajas tasas de resistencia (3.8%), pero su uso no está extendido debido a su toxicidad pulmonar y difícil cumplimiento terapéutico.
- **AMPICILINA, COTRIMOXAZOL Y CEFALOSPORINAS de 1ª**, presentan altas tasas de resistencia en nuestro medio, por lo que no son recomendables para el tratamiento empírico de las ITUs no complicadas.

NUEVOS FENOTIPOS DE RESISTENCIA

MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE



¿Qué son?

- Son unas enzimas producidas por enterobacterias que facilitan un mecanismo de resistencia, mediada por plásmidos, frente a penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro (excepto cefamicinas) y aztreonam.
- Un 30-60% son también resistentes a inhibidores de betalactamasas (amoxi-clav; piper-tazo; ampi-sulb).
- Un alto porcentaje produce resistencias cruzadas con el cotrimoxazol, aminoglucósidos, tetraciclinas y quinolonas.

- Las enterobacterias implicadas son:
 - E. Coli: Implicados en brotes comunitarios y nosocomiales.
 - K. pneumoniae: implicadas en brotes nosocomiales.
 - Otras: Enterobacter spp, Proteus mirabilis, Salmonella.
- Presentan amplia distribución mundial, con amplias variaciones geográficas.
- Su principal reservorio es el tracto digestivo. Fácil transmisión entre personas. Vector principal: las manos.
- Las cepas BLEE se han asociado a una mayor estancia hospitalaria, un aumento en los costes y son además responsables de una mayor mortalidad.

Clasificación de β -lactamasas

B- lactamasas	Familias	Actividad
Espectro ampliado (BLEA)	TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA	<ul style="list-style-type: none"> . Inactivan penicilinas, cefalosp. 1^a . Cefamicinas, cefalosp.3^a, aztreonam y carbapenémicos permanecen estables
Espectro extendido (BLEE)	<ul style="list-style-type: none"> . CTX-M: inhib por clavulamico. . IRT: No inhib por clavulamico, tazobactam 	<ul style="list-style-type: none"> . Inactivan penicilinas, cefalosp incluyendo 3 y 4^a, aztreonam. . Carbapenem mantienen actividad in vitro e in vivo
Tipo AmpC	<ul style="list-style-type: none"> . Son inducibles. . El espectro depende de la hiperproducción de enzimas. 	<ul style="list-style-type: none"> . Inactivan penicilinas, cefalosp. Amplio espectro, cefamicinas. . No son inhibidas por clavulámico, sulbactam, tazobactam.
Carbapenemasas	<ul style="list-style-type: none"> . KPC, GES: inhib por clavulámico. . Metalo β lactamasas: no inhib por clavulámico. 	<ul style="list-style-type: none"> . Inactivan todos los betalactámicos incluyendo carbapenemes.

En España en la actualidad, las cepas aisladas con mayor frecuencia son las CTX-M.

Implicaciones

Constituyen un problema epidemiológico y terapéutico:

- Su prevalencia se ha incrementado en los últimos años y una alta proporción de estos aislamientos son de origen comunitario, sobre todo cepas de E. Coli procedentes de muestras de orina.
- Su perfil de multirresistencia ocasiona un problema terapéutico importante ya que la mayoría de estas infecciones comunitarias se tratan empíricamente con antimicrobianos que no son activos frente a estas cepas, lo que se asocia a una mayor morbi-mortalidad.

Probablemente en relación con el uso generalizado de ATB
(cefalosporinas y quinolonas)

Proyecto GEIH- BLEE 2006

Estudio prospectivo multicéntrico sobre aislados de E. Coli y K. pneumoniae productoras de BLEE en 44 hospitales españoles (incluido HCSC) entre febrero y marzo del 2006, comparado con el estudio del año 2000.

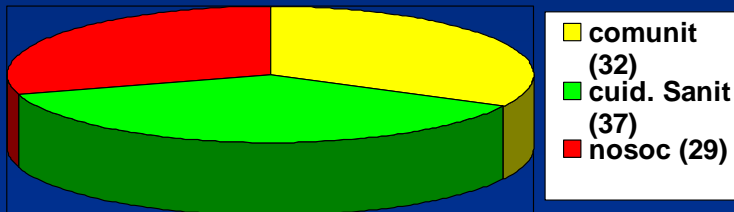
3 grupos de riesgo:

- Adquisición nosocomial.
 - Adquisición comunitaria relacionada con cuidados sanitarios: HD, trasplantados, HaD, institucionalizados.
 - Adquisición estrictamente comunitaria.
- Se incluyeron 1.121 cepas: 86% fueron E. Coli; 14% K. pneumoniae.

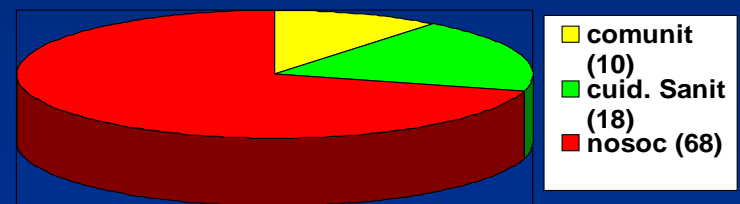
Resultados

- Se aislaron cepas de E. Coli BLEE en 100% de los hospitales (44) y de K. pneumoniae en el 75% (34).
- La frecuencia global de producción de BLEE en E. Coli y K. pneumoniae fue del 4.04% y 5.04% respectivamente (frente al 0.5% y 2.7% en el año 2000).

E. Coli BLEE



K.pneumoniae BLEE



- El 8.8% de las bacteriemias por E. Coli se originaron por cepas BLEE, de las cuales el 51% fueron de origen extrahospitalario, siendo la tasa bruta de mortalidad del 21%.

Conclusiones

- En España, el porcentaje de aislados de E. Coli y K. pneumoniae se ha multiplicado por 8 y por 2 respectivamente, desde el año 2000.
- El aumento de E.Coli BLEE se debe principalmente a cepas aisladas en pacientes no hospitalizados, en su mayoría de origen urinario, produciendo éstas un gran nº de bacteriemias.
- Se ha demostrado un aumento de aislamiento de cepas de K. pneumoniae BLEE de origen comunitario aunque su principal aislamiento sigue siendo el nosocomial.

Factores de riesgo para EcBLEE comunidad

Ref	Definicion de caso	Nº	Factores de riesgo
Sevilla (1)	EC BLEE Muestra clínica	49	Edad Diabetes Hospitalización previa fluoroquinolonas
Barcelona (2)	ITU (EC BLEE)	19	Cefuroxima oral
Alicante (3)	ITU (Ec BLEE)	122	Fluoroquinolonas Sonda urinaria
España (4) (11 hospitales)	Ec BLEE Muestra clínica	122	Edad avanzada, diabetes, ITU repeticion, procedimiento urinario, cefalosp, quinolonas, aminogluc.

- (1) Rodriguez- Baño et al, J Clin Microbiol, 2004:42
- (2) Calbo et al, J Antimicrob Chemoter 2006;57
- (3) Ena et al, Urology, 2006:68
- (4) Rodriguez- Baño et al, Arch Inter Med, 2008;168.

Original breve

Factores predictores de infección urinaria bacteriémica por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido

María Velasco Arribas^{a,*}, Ruth Barrena Puerta^a, Ángel Asenjo Mota^a, José F. Valverde Cánovas^b, Alberto Delgado-Iribarren^b y Juan E. Losa García^a

Variable	Todos (n=106)	<i>Escherichia coli</i> productor de BLEE (n=19)	<i>E. coli</i> no productor de BLEE (n=87)	p
Edad, años	68,8 (21,9)	84,3 (7,2)	66,7 (22,7)	0,009
Sexo masculino	40 (37,7)	13 (68,4)	27 (31,8)	0,004
Institucionalizado	17 (16)	8 (42,1)	9 (10,6)	0,001
Deficiencia cognitiva	18 (17,0)	7 (36,8)	11 (12,9)	0,01
Diabetes mellitus	29 (27,4)	8 (42,1)	21 (24,7)	n.s.
Insuficiencia renal crónica	21 (19,8)	7 (36,8)	14 (16,5)	n.s.
Cirrosis	28 (26,4)	13 (68,4)	15 (17,6)	n.s.
Enfermedad biliar previa	19 (17,9)	5 (26,3)	14 (16,5)	n.s.
Neoplasia sólida	19 (17,9)	4 (21,1)	15 (17,6)	n.s.
Inmunodepresión	19 (17,9)	3 (15,8)	16 (18,8)	n.s.
IVU previa	14 (13,2)	6 (31,6)	8 (9,4)	0,01
IVU el mes anterior	19 (17,9)	4 (21,1)	15 (17,6)	n.s.
Uso de antibiótico previo	32 (30,2)	11 (57,9)	21 (24,7)	0,019
Sonda urinaria	18 (17,0)	6 (31,6)	12 (14,1)	n.s.
Enfermedad urológica	11 (10,4)	7 (36,8)	4 (4,7)	< 0,001
Manipulación urológica previa	18 (17,0)	8 (42,1)	10 (11,8)	0,004
Cirugía	20 (18,9)	5 (26,3)	15 (17,6)	n.s.
Hemodiálisis	19 (17,9)	3 (15,8)	16 (18,8)	n.s.
Nosocomial ^a	21 (19,8)	8 (42,1)	13 (15,3)	0,04
Ingreso el mes previo	20 (18,9)	7 (36,8)	13 (15,3)	0,04
Síndrome miccional	41 (38,7)	2 (10,5)	39 (45,9)	0,008
Dolor lumbar	20 (18,9)	1 (5,3)	19 (22,4)	n.s.
Dolor prostático	16 (18,8)	0	16 (18,8)	n.s.
Shock	8 (7,5)	4 (21,1)	4 (4,7)	0,03
Disnea	19 (17,9)	7 (36,8)	12 (14,1)	0,03

Demostraron 2 variables independientes predictoras de bacteriemia por *E. Coli* BLEE de foco urinario: la enfermedad urológica previa y el estar institucionalizado.

Bacteriemias comunitarias por E. Coli BLEE

Rodriguez- Bañó, et al. Clin Infect Dis

13 hospitales, 191 casos

7% de las bacteriemias comunitarias por E. Coli

Factores de riesgo asociados a bacteriemia

	OR (95% IC)	P
Institucionalizados	5.3 (1.6-17.3)	0.005
Cateter urinario	3.1 (1.5-6.5)	0.001
Cefalosporinas	10.3 (2.1-50.3)	0.003
Fluoroquinolonas	4.7 (2.0-11)	0.0003

Factores asociados a mortalidad

	OR (95% IC)	P
Origen urinario	0.3 (0.1-0.8)	0.001
Pitt score >1	5.3 (2.3-12.2)	<0.001
Tto empírico inadecuado	3.0 (1.3-12.2)	0.007

Tratamiento



Introducción

- **El tratamiento de las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE entraña una dificultad notable.**
- **No hay ensayos clínicos, controlados y randomizados, lo suficientemente amplios para basar un tratamiento empírico y las recomendaciones se basan en series clínicas pequeñas.**
- **Además el uso de una terapia empírica incorrecta se ha relacionado con un mayor riesgo de infección por BLEE.**
- **Las infecciones causadas por BGN productores de BLEE pueden ser graves e incluso mortales. La elección de un tratamiento adecuado en cada caso influirá en la evolución clínica y mortalidad.**

Tabla 5: Patrones de sensibilidad in vitro de diferentes tipos de antibióticos frente a aislados de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en España

ANTIBIOTICO	PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD %	
	<i>E coli</i> (170 aislados)*	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (70 aislados)
Cefoxitina	76,5	94
Cefotetan	98	98,5
Amoxicilina-clavulánico (2:1)	69	40
Ticarcilina-clavulánico (2µg/ml)	13	7
Piperacilina-tazobactam (4µg/ml)	85	74
Imipenem	100	100
Meropenem	100	100
Ertapenem [41]	97,3	91,7
Amikacina	93,5	91
Gentamicina	66	33
Tobramicina	65	38,5
Ciprofloxacino	37,5	88,5
Cotrimazol	25	40
Utros cefalosporinas (cefotazima, ceftazidima, cefepime, cefpodoxima) Aztreonam	0	0

Quinolonas

- **Presentan actividad limitada** frente a los microorganismos BLEE: alto porcentaje de cepas de E.Coli BLEE son resistentes a fluorquinolonas; la frecuencia de resistencia es mucho menor con K. Pneumoniae BLEE.
- La mayoría de los estudios que comparan el uso de quinolonas VS carbapenemes para el tratamiento de infecciones graves encuentran mejores resultados con los carbapenemes
- **El uso de fluorquinolonas se ve limitado a aquellos casos en los que la cepa BLEE sea sensible.**

Aminoglucósidos

- Los AMG son resistentes a la mayoría de la cepas productoras de BLEE.
- Esto es debido al “fenómeno de co-resistencia” → los plásmidos que transportan las BLEE, también contienen genes que confieren resistencia a varios antimicrobianos (AG y CTX).
- La amikacina es la más activa; Gentamicina la menos.
- Pueden ser usados para en infecciones por cepas productoras de BLEE siempre y cuando éstas sean susceptibles. No son una alternativa como monoterapia.

Inhibidores β -lactamasas

- Por definición las BLEE se inhiben por los inhibidores de betalactamasas.
- La susceptibilidad in vivo puede ser enzima- específica (cepas TEM son más susceptibles a Piper/Tazo que las cepas SHV)
- **Sufren el “efecto inóculo”**: la CMI del antibiótico aumenta hasta 10-100 veces por el hecho de que la carga bacteriana sea grande → explica las diferencias de sensibilidad entre los test in vitro y la eficacia clínica real.
- La experiencia clínica es limitada y los estudios in vitro no son concluyentes.
- El uso de éstos antibióticos **no se considera de primera línea en infecciones graves. Útiles en ITU no complicadas** por E. Coli BLEE, producidas por cepas con un mayor rango de sensibilidad

Cefalosporinas 4ª (cefepime)

- Mantienen buena actividad frente a ciertas cepas productoras de BLEE, sobre todo del tipo SHV.
- Sin embargo, son bastante sensibles al efecto inóculo, que es dependiente de dosis.
- En un modelo se observó que puede tener mejor actividad que Piper-Tazo aunque los datos publicados sobre su experiencia clínica son limitados.
(Ambrose, P.G., S.M. Bhavnani, and R.N. Jones, *Antimicrob Agents Chemother*, 2003. 47(5): p. 1643-6).
- Su uso **no se recomienda en primera línea en infecciones graves si puede emplearse un carbapenémico**. Pueden considerarse en infecciones leves.
- En cualquier caso, de usarse en una infección grave, deberían emplearse a altas dosis (2g cada 8h) y probablemente en combinación con otro antimicrobiano.

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

Marina de Cueto^a, José R. Hernández^b, Lorena López-Cerero^a, Concepción Morillo^b y Álvaro Pascual^{a,b}

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena. ^bDepartamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla², España.

La **fosfomicina trometazol** se considera antibiótico de primera línea para el tratamiento de la **ITU no complicada de origen comunitario**.

No presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos.

Mantiene una **excelente actividad frente a E. coli BLEE**, con una tasa de resistencia del **2%**, muy inferior a la de otros antibióticos (cotrimoxazol y quinolonas).

TABLA 1. Actividad de fosfomicina comparada con ciprofloxacina, 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	0,2
	CIP	16	128	≤ 0,08-> 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	≤ 0,08-128	33,3
	SxT	1	> 32	≤ 0,015-> 32	50
	AMC	8	16	1-128	7,2

Carbapenémicos

- Meropenem, Imipenem y Ertapenem, presentan **excelente actividad in vitro** dada su estabilidad frente a la hidrólisis de estas enzimas.
- El tratamiento con carbapenemes de infecciones por microorganismos BLEE **se ha asociado a menor mortalidad** (estudios observacionales). La experiencia clínica publicada es mayor con **imipenem y meropenem**.
- **Los carbapenémicos deben ser contemplados como los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones graves causados por microorganismos con BLEE**

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

Paterson, D.L., et al. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(1): p. 31-7.

Estudio prospectivo de 455 casos de *Klebsiella pneumoniae* en 12 hospitales y 7 países (85 casos de cepas BLEE)

Resultados:

- Los pacientes que no recibieron un antibiótico con adecuado espectro in vitro dentro de los 5 primeros días de infección tuvieron una mayor mortalidad (63.6% vs 14.1% $P=0.001$), que aquellos que lo recibieron correcto.
- Los pacientes que recibieron un carbapenémico (sólo o en combinación) dentro de esos 5 primeros días tuvieron un 83 % menos de riesgo de mortalidad a los 14 días ($P= 0,012$) que los que recibieron ATB activo no carbapenemico.
- Un análisis multivariante encontró el uso de carbapenémicos como variable asociada a disminución en la mortalidad.

Carbapenémicos

- *Ertapenem* no tiene actividad frente a Enterococo, Pseudomona y Acinetobacter, SAMR.
Podría ser una opción para el tto de la ITU complicada comunitaria o nosocomial precoz.

- La utilización (seguramente abusiva) de carbapenémicos, ha producido la aparición de los primeros casos de infecciones en pacientes ingresados en UCI, producidos por cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (Bratu S. Arch Intern Med 2005;165:1430-5)

- **Metalobetalactamasas:**
R a penicilinas, inhibidores, cefalosporinas, carbapenemes.
Emergentes en enterobacterias y Pseudomona.
- **KPC**
R penicilinas, inhibidores, cefalosporinas, carbapenemes.
Emergentes en enterobacterias.

***¿Qué opciones nos
quedan?***



Tigeciclina

- ***Antibiótico de amplio espectro*** → No actividad frente a *Pseudomona*, *Proteus*.
- No forma parte del fenómeno de co- resistencia.
- Una de las pocas opciones con *actividad in vitro frente a metalo-b-lactamasas* producidas por gram-negativos, especialmente en el caso de las producidas por *K.Pneumoniae*.
- Se han encontrado datos de sensibilidad in vitro del 99% y 100% para *E coli* y del 91%-92% para *Klebsiella spp*, ambas productoras de *BLEE*, (Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. Kelesidis *J Antimicrob Chemother*, 2008).

Antibiotic Coresistance in Extended Spectrum B-Lactamase
Producing Enterobacteraceae and in vitro Activity of Tigecycline
H.U. Ramón y Cajal, Madrid.
Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2695-99

Evaluación de la Tigeciclina frente a microorganismos productores de BLEE recogidos entre junio 1989 y enero de 2004

285 Enterobacteriaceae : *E. Coli* 172 / *K.Pneumoniae* 75
61% de pacientes hospitalizados

Resultados:

97.5% de los aislamientos fueron sensibles (CMI=2 ug/ml)

2.4% sensibilidad intermedia (CMI= 4ug/ml)

Ninguno de los aislamientos presentó resistencia completa

En nuestro Hospital

- **Estudio comprendido entre los años 2005-2007:**
 - El aislamiento de cepas productoras de BLEE para E. Coli, K. pneumoniae y Enterobacter fueron del 5.37, 5.37% y 5.46% respectivamente, frente al 0.55, 2.71 y 3.79% del 2002.
 - Los aislamientos se produjeron con una edad media de 73a en mujeres y 69a en varones.
 - La mayoría de los aislados proceden de muestras de orina.
 - 33% adquisición comunitaria VS 67% nosocomial.
 - Aumento de la incidencia en los servicios de NFR y MIN; descenso en UCI y COT (principalmente cepas de K. pneumoniae).

	Fosfomicina	Nitrofurant.	Ciprofloxac.	Meropenem	Imipenem
E. Coli BLEE					
2005	87.28	94.37	22.47	100.00	100.00
2006	91.95	95.82	27.65	99.35	100.00
2007	93.44	96.51	16.67	98.13	100.00
K. Pneumoniae BLEE					
2005	88.89	45.28	25.00	100.00	100.00
2006	85.71	39.13	22.86	100.00	100.00
2007	73.49	34.15	9.17	100.00	100.00
% de sensibilidad de los antimicrobianos aislados en cepas productoras de BLEE					

La fosfomicina y amikacina constituyen una buena opción terapéutica para la ITU no complicada.

La sensibilidad del ciprofloxacino es muy baja para ambos microorganismos, por lo que no sería terapia de elección.

Los carbapenemes son los antimicrobianos de elección en las infecciones graves, sin que se haya demostrado superioridad con el uso combinado de otros antimicrobianos sinérgicos.

Antibióticos de nueva aparición, como la Tigeciclina, están demostrando buena eficacia terapéutica frente a estos microorganismos.

Características de antimicrobianos en el tto de cepas BLEE

Antimicrobiano	Comentario	Tratamiento
Cefalosp. 4^a (Cefepime)	<ul style="list-style-type: none"> . Buena actividad frente cepas tipo SHV. . Muy sensible al efecto inóculo. 	<ul style="list-style-type: none"> . No se recomienda de 1^a línea en infecciones graves. Si se usa mejor a altas dosis y combinado.
Cefamicinas (cefoxitina)	<ul style="list-style-type: none"> . Efectividad 90% frente cepas TEM, SHV, CTX-M. . Alto riesgo de desarrollo de otras resistencias. 	<ul style="list-style-type: none"> . No se recomienda de 1^a línea
Quinolonas	<ul style="list-style-type: none"> . Incremento reciente de las resistencias. 	<ul style="list-style-type: none"> . Limitado a ITU con sensibilidad comprobada.
Aminoglucósidos	<ul style="list-style-type: none"> . Frec fenómeno de co -resistencia. . + eficaz: Amika; - eficaz: Genta 	<ul style="list-style-type: none"> . Limitado a ITU con sensibilidad comprobada.
Carbapenemes	<ul style="list-style-type: none"> . Presentan actividad frente a prácticamente la totalidad de cepas BLEE. . Son uniformemente activos tanto “in vitro” como “in vivo”. . Su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas BGN no fermentadores multiR. . En España la aparición de cepas resistentes a carbapenémicos es rara. 	<ul style="list-style-type: none"> . Tratamiento de elección en infecciones graves. . Ertapenem no recomendado en uso empírico de infecciones nosocomiales al no ser activo frente Enterococo, SAMR, Pseudomona, Acinetobacter.
Fosfomicina	<ul style="list-style-type: none"> . Buena actividad frente cepas BLEE. . No presenta reacciones cruzadas con otros ATB. 	<ul style="list-style-type: none"> . Alternativa en ITU comunitaria por BLEE.
Tigeciclina	<ul style="list-style-type: none"> . No actividad frente Proteus y Pseudomona. 	<ul style="list-style-type: none"> . Probable alternativa frente cepas R a carbapenemes. . Su actividad en ITU debe ser evaluada.

Alto riesgo

- . Criterios de gravedad
- . Patógenos virulentos
- . Alto riesgo de resistencia



Amplio espectro

- . Carbapenem
- . Tigeciclina



Desescalar

Bajo riesgo

- . No gravedad
- . Bajo riesgo de resistencia



Espectro reducido

- . Fosfomicina
- . Amox-Clav
- . Amika



Revisar

Alto riesgo de resistencia: enfermedades severas, hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasores (CIV, VM), NPT, SNG, catéteres urinarios, gastrostomía, yeyunostomía, edades extremas, hemodiálisis, úlceras de decúbito.

Amoxi-Clav	Pip-Taz	Cefalosp	Carbap	AG	Ciproflox	Tige	Colistina
E.coli, K. pneumoniae							

Amoxi-Clav	Pip-Taz	Cefalosp	Carbap	AG	Ciproflox	Tige	Colistina
BLEE							

Amoxi-Clav	Pip-Taz	Cefalosp	Carbap	AG	Ciproflox	Tige	Colistina
Amp C							

Amoxi-Clav	Pip-Taz	Cefalosp	Carbap	AG	Ciproflox	Tige	Colistina
KPC, Metalobetalactamasa							

Conclusiones I

- Las betalactamasas de espectro extendido están siendo una importante causa de preocupación en España. Su prevalencia va en aumento.
- Su aparición se ha asociado al uso masivo de las cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas.
- Su perfil de multirresistencia ocasiona un problema terapéutico importante.
- En los últimos años se están detectando infecciones adquiridas en la comunidad social, sobre todo en cepas de *E. coli* procedentes de muestras de orina.

Conclusiones II

- Los carbapenemes son los “fármacos de elección” para infecciones moderadas o graves causadas por microorganismos productores de BLEE.
- Imipenem y Meropenem deberían restringirse para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves.
- El control de las resistencias limita los brotes epidémicos. Las principales medidas para reducir su presencia son la limitación del uso de ATB, junto con medidas universales de control para evitar la transmisión de unas personas a otras.

Manejo ITUS comunitarias no complicadas

Bacteriuria asintomática

DEFINICIÓN: la presencia >100.000 UFC/ml en dos muestras de orina en pacientes sin síntomas urinarios.

La bacteriuria asintomática en el anciano y DM no se ha relacionado con mayor mortalidad → NO SE TRATA.

La bacteriuria en embarazada se asoció a mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso fetal → DETECCIÓN SISTÉMICA Y TTO.

El tratamiento se realiza en función del resultado del antibiograma, dando preferencia a los ATB con espectro selectivo (ciprofloxacina, cotrimoxazol y cefalosporina 1ª). En embarazadas elegir un betalactámico. Recomendado el tto durante 7-10 días.

Indicaciones de tratamiento:

- . Niños menores de 5 a.
- . Embarazadas. (>riesgo de PNA en 3 tr)
- . Sometidos a cirugía o manipulación urológica.
- . Trasplantado renal.
- . Neutropénicos, ID.
- . Bacteriuria persistente tras 3-5d de retirada de sonda.
- . Infección por Proteus.

Cistitis

Situación clínica	Tto elección	Alternativa
Cistitis simple No complicada	<ul style="list-style-type: none">. Fosfomicina- trometazol 1 dosis. Cefalosp 2^a (cefuroxima); o de 3^a (cefixima o cefibuteno) 5-7 días. Ciprofloxacino o levofloxacino 5 días	<ul style="list-style-type: none">. Cotrimoxazol 5 días. Amoxi-clavulámico 7 días.. Nitrofurantoina 7 días
Cistitis simple Complicada(1)	<ul style="list-style-type: none">. Cefalosp 2^a o 3^a 7-10 días.. Fosfomicina 48-72h	<ul style="list-style-type: none">. Ciprofloxacino o levofloxacino 7-10 días

(1) **Factores de riesgo**: patología urológica, sonda vesical, manipulación urológica reciente, infección recurrente, tto previo con ATB, DM, I Renal, ID severa.

El urocultivo está indicado: cistitis >7d, embarazada, niño <5^a, cistitis complicada.

***Manejo ITUS comunitarias
complicadas***

PNA

Triada: fiebre con escalofríos+ dolor lumbar+ Sd cístico.

En ancianos: afebriles, caída, Sd confusional, MEG, dolor abdominal, sepsis

Situación clínica	Tto elección	Alternativas
Sin criterio de ingreso Hospitalario	Cefibuteno o Cefixima 400mg/12h Ciprofloxacino 750mg/12h	Amikacina 15mg/Kg/día Aztreonam 1-2g/8h
Con criterio de ingreso . Sin riesgo de germen Multirresistente	Ceftriaxona 1g/24h Ertapenem 1g/24h	
. Con riesgo de germen multirresistente	Imipenem 1g/6-8h Piper/tazo 4g/6-8h	Fosfomicina 4g/8h+ Amikacina o aztreonam+ Vancomicina, linezolid, daptomicina
<u>Criterios de ingreso hospitalario:</u> Shock séptico, dolor cólico, complicación local (dolor intenso, hematuria franca, I renal, masa renal), patología de base (ancianos, DM, Ci hep, trasplantados), no estabilización tras 6-12h de observación, intolerancia VO.		
<u>Factores riesgo multirresistencia:</u> adquisición hospitalaria, manipulación reciente, sonda permanente, uso reciente de ATB.		

La persistencia de fiebre a las 72h de tto ATB o empeoramiento clínico puede deberse a:

- Infección microorg. Resistente.
- Nefritis focal aguda.
- Colección supurada (absceso, quiste infectado, pionefrosis).
- Necrosis papilar: hematuria+dolor+I renal o shock.
- PNA enfisematosa: en DM. El tto incluye drenaje percutáneo o nefrectomía urgente.

Infección en paciente con sonda

Infección polimicrobiana: Coli, Klebsiella, enterococo, Pseudomona, enterobacter, Acinetobacter, S.aureus, candida (especialmente en sondaje prolongado)

El factor de riesgo más importante es la duración de la cateterización.

Tto elección	Alternativa
Imipenem, Meropenem 1g/6-8h Piper/tazo 4 gr/6-8h	Amikacina+ fosfomicina+vancomicina, linezolid, daptomicina

Tratamiento solo indicado en el caso que exista clínica (no en bacteriuria asintomática).

Tras administración de 1ª dosis se retira la SV o se sustituye.

El tto debe ser modificado a otro de espectro más limitado cuando se obtenga resultado urocultivo.

Profilaxis en cambio de sonda: no esta indicada salvo

- . Factores de riesgo endocarditis.
- . Neutropénicos e ID.
- . Trasplantados renales.
- . DM o Ci Hep.

**Monodosis Fosfomicina o
Aminoglucósido**

Muchas gracias