



Original breve

## *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones de vías urinarias: evolución de la resistencia antibiótica y opciones terapéuticas



Gemma Jiménez-Guerra<sup>a</sup>, Víctor Heras-Cañas<sup>a</sup>, Lucía del Carmen Béjar Molina<sup>a</sup>, Antonio Sorlózano-Puerto<sup>b</sup>, José María Navarro-Marí<sup>a</sup> y José Gutiérrez-Fernández<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

<sup>b</sup> Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de marzo de 2017

Aceptado el 27 de julio de 2017

On-line el 7 de octubre de 2017

#### Palabras clave:

Infección del tracto urinario

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

Antibióticos

Betalactamasa de espectro extendido

### R E S U M E N

**Antecedentes y objetivos:** Se analiza la presencia, a lo largo de los años en infecciones urinarias, de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), y su sensibilidad a antibióticos.

**Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo entre 2012 y 2016. La sensibilidad a ciprofloxacino, tobramicina, ceftioxina, fosfomicina, nitrofurantoína, cotrimoxazol y carbapenémicos se analizó mediante el sistema MicroScan<sup>®</sup>.

**Resultados:** Se procesaron 95.399 muestras y se aislaron 9.772 *E. coli*, 1.784 *Klebsiella pneumoniae* y 248 *Klebsiella oxytoca*. Las cepas con BLEE fueron más frecuentes en mujeres, aunque disminuyó durante 2015 y 2016 (65,7–67,2%). La prevalencia de *K. pneumoniae* BLEE aumentó todos los años (28,1% en el 2016). La prevalencia media de *E. coli* BLEE fue del 10,5%, con escasas oscilaciones. Las mayores resistencias ocurrieron a ciprofloxacino y cotrimoxazol, 89,5 y 94,7% en 2015, respectivamente, y las menores a imipenem. Fosfomicina y nitrofurantoína fueron muy activos sobre *E. coli* BLEE.

**Conclusiones:** *E. coli* y *K. pneumoniae* con BLEE fueron prevalentes y, sobre todo esta última, con una importante resistencia a ciprofloxacino y cotrimoxazol. La sensibilidad a imipenem fue elevada.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections: Evolution of antimicrobial resistance and treatment options

### A B S T R A C T

**Background and objectives:** A study of the susceptibility to antimicrobials of the extended spectrum beta-lactamase phenotypes (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. was performed to discover the evolution of this type of resistance from urinary tract infections.

**Material and method:** A retrospective study was carried out between 2012 and 2016. Susceptibility to ciprofloxacin, tobramycin, ceftioxin, fosfomycin, nitrofurantoin, co-trimoxazole, and carbapenems was analyzed using MicroScan<sup>®</sup> system.

#### Keywords:

Urinary tract infection

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

Antimicrobials

Extended spectrum beta-lactamase

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegf@go.ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

**Results:** A total of 95,399 samples were processed and 9,772 *E. coli*, 1,784 *Klebsiella pneumoniae* and 248 *Klebsiella oxytoca* were isolated. ESBL strains were more frequent in women, although they decreased during 2015 and 2016 (65.7–67.2%). The prevalence of *K. pneumoniae* ESBL increased annually (28.1% in 2016). The average prevalence of *E. coli* ESBL was 10.5% with few oscillations. Higher resistance occurred to ciprofloxacin and cotrimoxazol, 89.5 and 94.7% in 2015, respectively, and there was lesser resistance to imipenem. Fosfomicin and nitrofurantoin were very active on *E. coli* ESBL.

**Conclusions:** ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae* were prevalent, especially the latter, with a significant resistance to ciprofloxacin and cotrimoxazol. Susceptibility to imipenem was high.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones de mayor prevalencia<sup>1</sup>. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos en las enterobacterias, principales agentes causales de ITU, es un problema emergente en todo el mundo<sup>2</sup>. La producción de betalactamasas, incluidas las de tipo espectro extendido (BLEE), es un mecanismo de resistencia muy frecuente en las enterobacterias. Hay estudios que arrojan una prevalencia en el año 2006 de cepas con BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* del 4,04 y 5,04%, respectivamente<sup>2</sup>. Los plásmidos que codifican las BLEE pueden contener genes de resistencia a quinolonas y cotrimoxazol, e incluso aminoglucósidos<sup>2</sup>. El conocimiento del perfil de sensibilidad a los antibióticos de los principales uropatógenos, que pueden acumular mecanismos de resistencias, puede facilitar la instauración de un tratamiento empírico con menor riesgo de fracaso terapéutico. En este trabajo se analiza la presencia, a lo largo de los años en infecciones urinarias, de aislados de *E. coli* y *Klebsiella* spp. productores de BLEE, y su sensibilidad a antibióticos.

## Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada de los aislamientos significativos de *E. coli*, *Klebsiella oxytoca* y *K. pneumoniae* obtenidos de urocultivos entre enero de 2012 y mayo de 2016. Las muestras se obtuvieron tanto de pacientes atendidos en centros de salud de nuestra área de atención sanitaria como de ingresados en las salas de hospitalización del centro. La identificación y el estudio de sensibilidad se llevaron a cabo mediante el sistema MicroScan® (Beckman-Coulter Inc., Alcobendas, Madrid, España) y los resultados se interpretaron mediante las normas del CLSI<sup>3</sup>.

Se recogieron los datos de resistencia a: ciprofloxacin, tobramicina, fosfomicina, nitrofurantoína, cotrimoxazol, cefoxitina, imipenem y ertapenem. Se calculó el porcentaje de fenotipo BLEE y de resistencia a los antibióticos. Para contrastar si hubo diferencias en el porcentaje de sensibilidad entre los distintos años se utilizó el estadístico  $\chi^2$  de Pearson. El valor de *p* se ajustó mediante el método de Bonferroni para comparaciones múltiples, estableciendo el nivel de significación inicial en 0,05. Estos se analizaron con el programa estadístico SPSS® versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se evitó la duplicidad de aislamientos y muestras para intervalos de 30 días.

## Resultados

Entre enero de 2012 y mayo de 2016 se procesaron un total de 95.399 muestras de orina, en las que se aislaron 9.772 *E. coli*, 1.784 *K. pneumoniae* y 248 *K. oxytoca*. En la [tabla 1](#) se describen los porcentajes de cepas con BLEE de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* según los años y la distribución por sexo de los pacientes con los aislamientos anteriores. Este fue superior en mujeres en todos los años, siendo del 74,4% en 2012, 74,6% en 2013 y 77,5% en 2014, aunque en 2015

y 2016 disminuyó hasta el 65,7% en 2015 ( $p < 0,001$ ) y el 67,2% en 2016 ( $p < 0,001$ ), con el correspondiente incremento en los varones.

Para *K. pneumoniae* la presencia del fenotipo BLEE anual es del 7,86% (IC 95% 4,89-10,83) en 2012, del 9,64% (IC 95% 7,12-12,16) en 2013 y del 13,37% (IC 95% 10,47-16,27) en 2014, aumentando en 2015 hasta el 24,51% (IC 95% 19,70-29,33) ( $p < 0,001$ ) y en 2016 hasta el 28,12% (IC 95% 18,96-37,28) ( $p < 0,001$ ). El fenotipo BLEE en *K. oxytoca* pareció mantenerse estable, siendo de 5,95% (IC 95% 0,79-11,12) en 2013, 3,19% (IC 95% -0,42-6,81) en 2014 y 5,71% (IC 95% -2,37-13,80) en 2015, sin significación estadística. Para *E. coli* BLEE el porcentaje de aislados en 2012 fue de 13,13% (IC 95% 11,4-14,87), disminuyendo en 2013 a 10,24% (IC 95% 9,16-11,32) ( $p = 0,042$ ) y en 2014 a 8,95% (IC 95% 7,96-9,95) ( $p < 0,001$ ). En 2015 se produjo un aumento hasta el 11,67% (IC 95% 10,11-13,22) ( $p = 0,0297$ ).

En las [tablas 2 y 3](#) se reflejan la evolución de la resistencia en *E. coli* BLEE y *K. pneumoniae* BLEE, respectivamente, a los antibióticos ensayados. Para ambos microorganismos destacaron mayores tasas de resistencia, en todos los años, a ciprofloxacin y cotrimoxazol, y las menores son para carbapenémicos y cefoxitina. En términos generales, las resistencias en *K. pneumoniae* BLEE fueron mayores para todos los antibióticos que en las otras 2 especies estudiadas.

Al comparar la evolución de las resistencias a los antibióticos a lo largo de los años, para *E. coli* BLEE destacó la mayor sensibilidad a tobramicina en 2013 (34,2%), disminuyendo hasta el 19,9% en 2015 ( $p = 0,081$ ). Para *K. pneumoniae* BLEE destacaron la mayor resistencia a ciprofloxacin, que aumentó del 64% en 2012 al 89,5% en 2015 ( $p = 0,074$ ), y a cotrimoxazol, que pasó del 72% en 2012 al 94,7% en 2015 ( $p = 0,047$ ). También en el año 2014, el porcentaje de aislamientos resistentes a nitrofurantoína, 60,6%, fue mayor que en el resto de los años, 33,3% en 2013 ( $p = 0,005$ ), 36,8% en 2015 ( $p = 0,06$ ) y 25,9% en 2016 ( $p = 0,04$ ). En el caso de *K. oxytoca*, los cambios no fueron estadísticamente significativos.

## Discusión

En este trabajo se destaca el aumento importante de cepas de *K. pneumoniae* BLEE, con resistencia asociada a otros antibióticos, desde los urocultivos. El conocimiento previo de los patrones de resistencia en cada área geográfica es de gran ayuda para instaurar un tratamiento antibiótico empírico. La disminución de la sensibilidad de las enterobacterias a antibióticos hace que el tratamiento de las ITU llegue a ser complejo a veces<sup>4</sup>.

Una de las posibles explicaciones para la mayor proporción de urocultivos positivos procedentes de varones durante el período 2015-2016 puede ser que desde el año 2015 nuestro centro solo atendió a la población hospitalizada. Las ITU en varones son menos frecuentes y más complicadas, dándose en pacientes con factores de riesgo, lo que justificaría un mayor ingreso hospitalario. Este hecho es también una posible explicación del aumento significativo de *K. pneumoniae* con BLEE en los años 2015 y 2016, ya que estas cepas presentan un comportamiento epidémico en forma de escasos clones que se diseminan localmente, considerándose

**Tabla 1**  
Número de aislamientos de los microorganismos estudiados por año y porcentaje de ellos con fenotipo de betalactamasa de espectro extendido

	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Sexo de los pacientes						
Mujeres/varones (%)	75,4/24,6	73,9/26,1	74,6/25,4	58,5/41,9	52,8/47,2	
Muestras de orinas recibidas						
Mujeres/varones (%)	74,4/25,6	74,6/25,4	77,5/22,5	65,7/34,3	67,2/32,8	
Especies aisladas						
<i>E. coli</i> BLEE/total <i>E. coli</i>	192/1.462	310/3.027	285/3.183	191/1.637	49/463	9.772
Porcentaje e IC 95%	13,13 (11,40–14,87)	10,24 (9,16–11,32)	8,95 (7,96–9,95)	11,67 (10,11–13,22)	10,58 (7,77–13,39)	
<i>K. pneumoniae</i> BLEE/total <i>K. pneumoniae</i>	25/318	51/529	71/531	76/310	27/96	1.784
Porcentaje e IC 95%	7,86 (4,89–10,83)	9,64 (7,12–12,16)	13,37 (10,47–16,27)	24,51 (19,70–29,33)	28,12 (18,96–37,28)	
<i>K. oxytoca</i> BLEE/total <i>K. oxytoca</i>	0/35	5/84	3/94	2/35	-	248
Porcentaje e IC 95%	0	5,95 (0,79–11,12)	3,19 (-0,42–6,81)	5,71 (-2,37–13,80)	-	
Total especies BLEE/total especies	217/1.815	366/3.640	359/3.808	269/1.982	76/559	11.804
Porcentaje e IC 95%	11,96 (10,44–13,48)	10,05 (9,06–11,05)	9,43 (8,49–10,37)	13,57 (12,04–15,11)	13,60 (10,67–16,53)	

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

**Tabla 2**  
Resistencia a los diferentes antibióticos en *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido por años

	2012	2013	2014	2015	2016
Ciprofloxacino	133 (69,3)	242 (78,1)	211 (74)	141 (73,8)	37 (75,5)
Tobramicina	44 (22,9)	106 (34,2)	69 (24,2)	38 (19,9)	7 (14,3)
Ertapenem	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	2 (1,0)	1 (2,0)
Imipenem	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Fosfomicina	20 (10,4)	41 (13,2)	39 (13,7)	15 (7,9)	3 (6,1)
Nitrofurantoína	6 (3,1)	23 (7,4)	10 (3,5)	6 (3,1)	1 (2,0)
Cotrimoxazol	101 (52,6)	186 (60)	136 (47,7)	120 (62,8)	28 (57,1)
Cefoxitina	6 (3,1)	16 (5,2)	21 (7,4)	12 (6,3)	2 (4,1)
Total <i>E. coli</i> BLEE	192	310	285	191	49

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

Datos expresados como n (%).

**Tabla 3**  
Resistencia a los diferentes antibióticos en *Klebsiella pneumoniae* productor de betalactamasa de espectro extendido por años

	2012	2013	2014	2015	2016
Ciprofloxacino	16 (64,0)	36 (70,6)	56 (78,9)	68 (89,5)	21 (77,8)
Tobramicina	13 (52,0)	32 (62,7)	49 (69,0)	57 (75,0)	18 (66,7)
Ertapenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (7,9)	2 (7,4)
Imipenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7,4)
Fosfomicina	12 (48,0)	20 (39,2)	35 (49,3)	33 (43,4)	7 (25,9)
Nitrofurantoína	13 (52,0)	17 (33,3)	43 (60,6)	28 (36,8)	7 (25,9)
Cotrimoxazol	18 (72,0)	43 (84,3)	60 (84,5)	72 (94,7)	26 (96,3)
Cefoxitina	0 (0)	4 (7,8)	8 (11,3)	6 (7,9)	4 (14,8)
Total <i>K. pneumoniae</i> BLEE	25	51	71	76	27

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

Datos expresados como n (%).

un patógeno típicamente hospitalario. *E. coli* con BLEE fue menos fluctuante, debido a que estas cepas tienen un comportamiento epidémico policlonal o alodémico. Finalmente, el incremento de *K. pneumoniae* BLEE en urocultivos no parece explicarse solo por el cambio poblacional de las muestras estudiadas, sino también por un aumento estructural de este mecanismo de resistencia, debiéndose implementar medidas para su control, ya que en 5 años se pasó de un 7,9 a un 28,1%, según nuestras observaciones.

También aumentó la resistencia a ciprofloxacino, tobramicina y cotrimoxazol. En las cepas BLEE de *K. pneumoniae* durante 2015 la resistencia a ciprofloxacino y a trimetoprima-sulfometoxazol fue estadísticamente superior, alcanzando valores del 89,47 y 94,74%, respectivamente, reflejo de la probable asociación plasmídica de los mecanismos de resistencia. En *E. coli* BLEE estos incrementos fueron menos evidentes, aunque las tasas de resistencia fueron también elevadas. Entonces, la alta prevalencia de resistencia es de gran impacto, ya que son antibióticos comúnmente utilizados de forma empírica para el tratamiento de la ITU, pudiendo estar en

relación con su elevado consumo. Consecuentemente, y dado que la prevalencia de cepas BLEE es superior al 10%, el uso de fluoroquinolonas y cotrimoxazol como tratamiento empírico para la ITU no debe ser considerado<sup>5</sup>.

En las bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE el tratamiento con carbapenémicos está asociado con una mortalidad menor<sup>6</sup>. Así, ertapenem<sup>4</sup> está asociado con una rápida mejoría clínica y microbiológica, y además no actúa frente a *Pseudomonas aeruginosa* ni *Acinetobacter baumannii*<sup>7</sup>. Pero los carbapenémicos no son una buena elección para el tratamiento de las ITU comunitarias causadas por los microorganismos con BLEE.

Fosfomicina tiene una potente acción bactericida frente a gram-negativos y grampositivos, pero su uso en monoterapia puede dar lugar al desarrollo de resistencias. En nuestro entorno tenemos un porcentaje de resistencia superior al 25% en *K. pneumoniae* BLEE, por lo que no es una alternativa para su uso empírico en personas con factores de riesgo para ITU causada por enterobacterias productoras de BLEE o con diagnósticos previos de la presencia de esta bacteria<sup>2</sup>.

El uso de nitrofurantoína está limitado por su toxicidad y difícil cumplimiento de la pauta terapéutica. Según nuestra serie, podría ser empleada para el tratamiento de las infecciones por *E. coli* BLEE, ya que la resistencia fue inferior al 10%. Sin embargo, para *K. pneumoniae* BLEE no es una buena elección.

Amoxicilina/ácido clavulánico<sup>8</sup> o piperacilina/tazobactam<sup>9</sup> son alternativas para el tratamiento de ITU por *E. coli* BLEE, no existiendo datos concluyentes para *K. pneumoniae* BLEE. Pero los betalactámicos presentan una mayor duración del tratamiento y una mayor afectación sobre la microbiota intestinal y genital, y recidivas<sup>10</sup>. Si las cefalosporinas se muestran activas también podrían ser una alternativa para pacientes con bajo riesgo de desarrollar sepsis.

En conclusión, las cepas con fenotipo BLEE de *E. coli* y *K. pneumoniae* son prevalentes en nuestro medio y, sobre todo esta última, con una elevada resistencia simultánea a ciprofloxacino y cotrimoxazol. La sensibilidad a imipenem y ertapenem fue elevada tanto para *E. coli* BLEE como para *K. pneumoniae* BLEE. Además, también lo fue aquella a nitrofurantoína y fosfomicina.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A.D.<sup>a</sup> Manuela Expósito Ruiz, técnica en Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Fundación FIBAO, por el análisis estadístico de los resultados obtenidos.

## Bibliografía

1. De Toro-Peinado I, Mediavilla-Gradolph MC, Tormo-Palop N, Palop-Borras B. [Microbiological diagnosis of urinary tract infections] Spanish. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33 Suppl 2:34–9.
2. Rodríguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudíol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:337.e1–21.
3. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
4. Fong JJ, Rose L, Radigan EA. Clinical outcomes with ertapenem as a first-line treatment option of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 2012;46:347–52.
5. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. [Prevalence and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia] Spanish. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:559–65.
6. Wu UI, Chen WC, Yang CS, Wang JL, Hu FC, Chang SC, et al. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: A propensity score analysis. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e47–52.
7. Sousa D, Castelo-Corral L, Gutierrez-Urbon JM, Molina F, Lopez-Calvino B, Bou G, et al. Impact of ertapenem use on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* imipenem susceptibility rates: Collateral damage or positive effect on hospital ecology? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1917–25.
8. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2793–803.
9. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control*. 2014;42:1033–8.
10. Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:245.