



## Urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a Spanish tertiary care hospital

### Infecciones del tracto urinario producidas por *Escherichia coli* resistentes a betalactamasas en un hospital terciario de España

Laura Barrios-Arnau,<sup>1\*</sup> Anna Sánchez-Llopis,<sup>1</sup> Paula Ponce-Blasco,<sup>1</sup> Bárbara Gomila Sard,<sup>1</sup> Rosa Monsonis Usó,<sup>1</sup> María Barrios-Arnau,<sup>1</sup> Carlos Di Capua-Sacoto.<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The aim of the present study was to evaluate the isolation of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) strains in patients with urinary tract infections.

**Materials and methods:** A retrospective study was conducted on patients seen at the *Departamento de Salud de Castellón*, Spain, within the time frame of January 2012 to December 2016, whose urine cultures were positive for *E. coli*. The following variables were analyzed: age, sex, type of patient (outpatient or hospitalized), and risk factors. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* was determined through a descriptive analysis.

The statistical analysis was carried out utilizing the SPSS 18.0 program. The quantitative variables were analyzed using the Student's t test and the qualitative variables with the chi-square test.

**Results:** A total of 11,740 cultures were obtained that were positive for *E. coli* and 446 (3.79%) of them had the ESBL-producing *E. coli* strains. The percentage per year of ESBL-producing *E. coli* infection ranged from 1.7% to 6.5%, showing an increasing trend in the isolation of the resistant strains in more recent years. Mean patient age was 68.9 years, and there were no differences between the sexes. A total of 350 cultures corresponded to outpatients (78.7%), 70.5% of whom were women. The risk factors most associated with ESBL were: having presented with a urinary tract infection (UTI) within the past year and having received antibiotic treatment within the previous 3 months. Fifty percent of the patients that had received an antibiotic had been given a beta-lactam.

**Conclusions:** The isolation of ESBL-producing *E. coli* strains was similar to that found in other case series. There was an increase in the prevalence of those difficult-to-treat infections. The majority of the patients were outpatients, had previously been treated with antibiotics, and presented with recurrent UTIs.

#### Keywords:

*E. coli*, Infection, Resistant, Beta-lactamase.

#### Correspondencia:

\* Laura Barrios-Arnau.  
Hospital General  
Universitari de Castelló,  
Avinguda de Benicàssim,  
128, 12004 Castelló de la  
Plana, Castelló, España.  
Correo electrónico:  
laubarn@gmail.com

**Citación:** Barrios-Arnau L., Sánchez-Llopis A., Ponce-Blasco P., Gomila-Sard B., Monsonis-Usó R., Barrios-Arnau M., et al. Infecciones del tracto urinario producidas por *Escherichia coli* resistentes a betalactamasas en un hospital terciario de España. *Rev. Mex. Urol.* 2019;79(2):pp. 1-8.

<sup>1</sup>Hospital General Universitari de Castelló, Castellón de la Plana, España

**Recepción:** 10 de julio de 2019.

**Aceptación:** 20 de febrero de 2019.



## Resumen

**Introducción:** El objetivo de este estudio es evaluar el aislamiento de cepas *Escherichia coli* (*E. coli*) resistentes a las betalactamasas (ECRB) en pacientes con infección del tracto urinario.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo entre enero de 2012 y diciembre de 2016. Se incluyeron pacientes con cultivos de orina positivos para *E. coli* en el Departamento de Salud de Castellón, España. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, procedencia del paciente (medio ambulatorio u hospitalario) y factores de riesgo. Se analizó la prevalencia de ECRB mediante un análisis descriptivo. Se utilizó el programa SPSS 18.0 para el análisis estadístico, en el caso de las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student y para las variables cualitativas se usó la prueba chi-cuadrada.

**Resultados:** Se obtuvieron 11,740 cultivos positivos para *E. coli*, de estos 446(3,79%) fueron ECRB. El porcentaje por año de ECRB fue entre 1.7% y 6.5%, evidenciando una tendencia al aumento de aislamiento de cepas resistentes en los últimos años. La edad media fue 68.9 años, sin diferencias entre sexos. Un total de 350 cultivos procedían de pacientes ambulatorios (78,7%), 70.5 % de ello correspondían a mujeres. Los factores de riesgo más asociados a ECRB fueron presentar infección de tracto urinario (ITU) el último año y haber recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos, de estos 50% recibió un betalactámico.

**Conclusiones:** El aislamiento de ECRB es similar a otras series observando un aumento en la prevalencia de estas infecciones de difícil tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron procedentes de medio ambulatorio, tratados previamente con antibióticos y con episodios de ITU recurrentes.

### Palabras clave:

*E. coli*, infección de tracto urinario, resistencia a la betalactamasa

## Introducción

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son una familia de enzimas producidas por bacilos gramnegativos que contienen resistencia a un gran número de antibióticos de uso común como penicilina, ampicilina, cefalosporinas de cualquier generación, excepto cefamicinas y aztreonam.<sup>(1)</sup>

El microorganismo que con más frecuencia causa infección del tracto urinario (ITU) es *E. coli*.<sup>(2-5)</sup> En cultivos de orina, cada vez se aíslan con más frecuencia cepas productoras de BLEE, este aumento se ha evidenciado tanto en medio hospitalario como ambulatorio.<sup>(6-8)</sup> Algunas de esas cepas pueden ser también resistentes a los betalactámicos asociados a inhibidores de be-

talactamasas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol, usados comúnmente en infecciones urinarias. Además, las cepas productoras de BLEE son más resistentes a fluorquinolonas. Este patrón de multirresistencia supone mayor dificultad terapéutica, lo que conduce a ITUs más complicadas, con mayor coste económico y duración de la estancia hospitalaria.<sup>(9,10)</sup>

El objetivo del estudio fue evaluar la situación en nuestro centro hospitalario, para valorar la necesidad de implantar programas de prevención centrados en las características demográficas del medio específico.

## Materiales y métodos

Entre enero de 2012 y diciembre de 2016 se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados de ITU que presentaban cultivos de orina positivos para *E. coli* en el Departamento de Salud de Castellón, España.

Se obtuvieron datos demográficos como: edad, sexo, año de levantamiento de datos y factores de riesgo (diabetes, embarazo, portador de sonda vesical, litiasis, incontinencia, demencia, cirugía previa, uso de antibióticos), ingresos prolongados en la unidad de cuidados intensivos y si el paciente era ambulatorio u hospitalario.<sup>(5-7,11-13)</sup>

Las muestras de orina se sembraron según el protocolo del Servicio de Microbiología. Se realizó la identificación de las cepas mediante

un medio de cultivo cromogénico (Chromagar Orientation, Becton Dickinson) y cuando fue necesario se identificó con el sistema automatizado VITEK 2 (BioMerieux). El estudio de sensibilidad se realizó con este último y se siguieron los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) hasta final del 2012 y, a partir de ese momento, se siguieron los criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Mediante análisis descriptivo examinamos la prevalencia de cepas *E. coli* productoras de BLEE del total de la muestra y analizamos las variables de este subgrupo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 18.0. Las variables cuantitativas se evaluaron con la prueba t de Student. Las variables cualitativas se expresaron con frecuencia y porcentaje, y se compararon con las pruebas chi-cuadrada y Fisher. La diferencia se consideró estadísticamente significativa con  $p < 0.05$  y con un intervalo de confianza de 95%. El trabajo fue aprobado por los comités de ética y se siguieron las guías de buenas prácticas clínicas.

## Resultados

Entre enero 2012 y diciembre 2016 se obtuvieron un total 11,740 cultivos positivos para *E. coli*. De estos, 446(3,79%) fueron BLEE. El porcentaje por año de *E. coli* productoras de BLEE fue entre un 1.7% (2014) y un 6.5% (2016). (Tabla 1).

**Tabla 1. Porcentaje de *E. coli* resistente a betalactamasa estratificado según año de recogida**

Año	2012	2013	2014	2015	2016
Total cultivos, n	1,987	2,310	2,274	2,581	2,627
ECRB negativos, n	1,911	2,260	2,234	2,501	2,454
ECRB positivos, n (%)	67 (3.2)	50 (2.2)	40 (1.7)	88 (3.4)	173 (6.5)

La edad media de los pacientes fue 68.9 años (19-104) siendo 52.2% mayor de 65 años. No se observaron diferencias de edad entre ambos sexos ( $p < 0.05$ ). En el estudio se incluyeron 17 niños, que posteriormente se excluyeron del análisis estadístico.

Un total de 350 cultivos procedían de pacientes ambulatorios (78.7%), de los cuales 70,5% eran mujeres. En pacientes hospitalizados (21.3%) fue significativamente mayor el porcentaje de cultivos positivos en varones ( $p < 0.05$ ). El porcentaje de varones en medio ambulatorio fue 29.5%, y en medio hospitalario 56.8%.

Los factores de riesgo más prevalentes observados en la población de *E. coli* productor de BLEE fueron haber presentado una ITU en el último año (60.3%) y haber recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos (74%). Los demás factores estudiados presentaron la siguiente prevalencia: incontinencia 37.6%;  $\geq 3$  infecciones urinarias el año previo 26.7%; *diabetes mellitus* 25.3%; patología prostática 23.3%; cirugía urológica previa 18.6%; demencia 23.9% e ingresos prolongados 22.2%. (Tabla 2).

Variable	Prevalencia, %
Uso antibiótico los 3 meses previos	74.0
ITU año previo	60.3
Incontinencia	37.6
3 ITUS año previo	26.7
Diabetes mellitus	25.3
Demencia	23.9
Patología prostática	23.3
Ingresos prolongados	22.2
Medio hospitalario	21.3
Cirugía previa	18.6

Un 52.8% de los pacientes presentaba más de tres de los factores de riesgo analizados. De los pacientes que recibieron antibioterapia en los tres últimos meses, 50% recibió un betalactámico en monoterapia o en combinación con otro antibiótico y 19% recibió tratamiento con quinolonas.

## Discusión

Hasta la década de los años 90 del siglo xx, *klebsiella neumoniae* era la principal bacteria productora de BLEE en infecciones nosocomiales, pero en los últimos años la *E. coli* la ha sobrepasado como principal microorganismo productor de BLEE, tanto en infecciones comunitarias como intrahospitalarias.<sup>(14)</sup>

En numerosas ocasiones, las ITU son tratadas con antibiótico empírico sin recogida de urinocultivo previo, lo que puede incrementar la resistencia a los antibióticos.<sup>(7,12)</sup> En nuestro estudio se evidencia que el aislamiento de ECRB es más frecuente en pacientes que han recibido antibiótico los tres meses previos, en su gran mayoría de forma empírica y por ITU no complicadas. Por tanto, esto hace necesario implementar la recogida de cultivo previo al tratamiento de cualquier ITU de repetición, tanto en ambiente hospitalario como ambulatorio.

En nuestro medio, la proporción de *E. coli* productor de BLEE (3.79%) es menor que la recogida en estudios de otros países como Italia, Reino Unido o Alemania y superior a la descrita en trabajos realizados en Francia con 3.3% de prevalencia.<sup>(7,11,15)</sup> Comparando nuestros datos con otras zonas de España, la incidencia es más alta que la registrada en el País Vasco, Galicia o Cataluña, pero menor que la media estatal que fue de 5.2%.<sup>(2)</sup>

Según los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en América Latina las bacteriemias son producidas por bacterias gramnegativas en 40% de los casos y de las infecciones producidas por *E. coli*, 48% son BLEE y 58% resistentes a fluorquinolonas.<sup>(16)</sup>

Al comparar nuestros resultados con el trabajo publicado por Salame-Khoury *et. al.*<sup>(14)</sup> llevado a cabo en México, observamos que en

España existe una menor proporción de cepas de ECRB. No obstante, aunque en este trabajo el principal foco de estas bacteriemias fue urinario (72.2%) como el nuestro, ellos también incluyeron pacientes con bacteriemias de origen abdominal.<sup>(14)</sup>

En el inicio de nuestro estudio no se observó un aumento progresivo de la proporción de ECRB, pero llama la atención el gran aumento de aislamiento de estas cepas resistentes en los últimos dos años. Esta tendencia podría deberse al aumento del uso de antibióticos de forma empírica y al aumento de la prevalencia de algunos factores de riesgo en la población (edad, inmunodepresión, demencia, incontinencia) que pueden favorecer la aparición de estas cepas resistentes.<sup>(7)</sup> (Tabla 1).

Ni en México ni en España se cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica formal de monitorización de patrones de resistencia bacteriana; por lo que, fuera del ambiente hospitalario, el estudio de incidencias es muy complejo, aunque en el análisis en hospitales terciarios se evidencia un aumento de la incidencia de ECRB en los últimos años.<sup>(14)</sup>

Algunas de las medidas descritas para intentar reducir la incidencia de estas bacterias en ámbito hospitalario son: desinfectar posibles vectores (geles de ecografía, termómetros, manguitos de presión), correcta higiene de manos del personal sanitario, aislamiento de portadores y medidas a nivel general (intentar evitar el tratamiento con cefalosporinas y quinolonas sin extracción de cultivo previo).<sup>(6)</sup>

Una vez diagnosticada una ITU por *E. coli* BLEE hay que realizar un tratamiento individualizado según el antibiograma, teniendo en cuenta algunas características generales. Se desaconseja el uso de cefalosporinas y piperacilina-tazobactam, aunque *in vitro* sean

sensibles, puede sobrestimarse este resultado por el efecto inóculo (aumento de CMI por una carga bacteriana grande) perdiendo efectividad al utilizarlas *in vivo*.<sup>(5,6)</sup> Los aminoglucósidos y quinolonas suelen tener resistencias cruzadas. Los antibióticos aconsejados serían los carbapenémicos en infecciones graves y fosfomicina o nitrofurantoina en ITUS no complicadas.<sup>(5,6,17)</sup>

En el estudio de Fernando *et al.* se observó que también existe un aumento de resistencias para carbapenémicos, a pesar de estas directrices para su uso, lo que limita más nuestras estrategias.<sup>(8)</sup> Sin embargo, en México, Silva-Sánchez *et al.* evidenciaron que de los casos analizados con BLEE, 61% fueron resistentes a ciprofloxacino y los antibióticos más efectivos fueron imipenem y amikacina.<sup>(18)</sup>

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que se trata de un análisis retrospectivo, por tanto, no sabemos en qué estado clínico se ha recogido la muestra de orina. Existe la posibilidad de que no se recoja cultivo en las ITUS no complicadas en ambiente ambulatorio, por lo que probablemente se sobreestima el porcentaje de *E. coli* productor de BLEE. En el ámbito hospitalario hay más tendencia a recoger cultivos previos al tratamiento, por lo que la proporción de *E. coli* BLEE podría verse infraestimada con respecto a la ambulatoria.

Por esto, para tener un mejor conocimiento de la población ambulatoria, sería interesante estudiar mediante cultivo todas las ITUS previas a instauración de tratamiento antibiótico, o realizarlo al menos en los pacientes con ITU que presenten alguno de los factores de riesgo que se han visto asociados a presentar un germen multiresistente.

## Conclusiones

En nuestro medio el aislamiento de *E. coli* BLEE es similar a otras series; sin embargo, menor a la encontrada en México. La mayoría de los pacientes fueron ambulatorios tratados previamente con antibióticos y con episodios de ITU en el último año. El aislamiento es elevado en pacientes con incontinencia, demencia y de edad avanzada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento ni patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, *et al.* Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24(2):57–66.
2. Andreu A, Planells I, los Patógenos Urinario GCE para el E de la SA de. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc).* 2008;130(13):481–6. [accessed 5 Jun 2019]

- Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-etilogia-infeccion-urinaria-baja-adquirida-13119488>
3. **Bader MS, Hawboldt J, Brooks A.** Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2010;122(6):7–15. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.11.2217>
  4. **O'Kelly F, Kavanagh S, Manecksha R, Thornhill J, Fennell JP.** Characteristics of gram-negative urinary tract infections caused by extended spectrum beta lactamases: pivmecillinam as a treatment option within South Dublin, Ireland. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):620. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1797-3>
  5. **de Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual Á.** 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. [accessed 5 Jun 2019] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X06738782>
  6. **García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC.** Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urol Esp.* 2014;38(10):678–84. [accessed 5 Jun 2019] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480614001843>
  7. **Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, et al.** Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect.* 2016;72(2):201–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.11.009>
  8. **Fernando MMPSC, Luke W a. NV, Miththinda JKND, Wickramasinghe RDSS, Sebastianpillai BS, Gunathilake MPML, et al.** Extended spectrum beta lactamase producing organisms causing urinary tract infections in Sri Lanka and their antibiotic susceptibility pattern -A hospital based cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):138. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2250-y>
  9. **Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al.** Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625–63. doi: <https://doi.org/10.1086/650482>
  10. **Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher A, Kahn JB.** Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin Ther.* 2007;29(10):2215–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.10.008>
  11. **Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al.** Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012;64(5):478–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.01.010>
  12. **Bidell MR, Opraseuth MP, Yoon M, Mohr J, Lodise TP.** Effect of prior receipt of antibiotics on the pathogen distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative pathogens among patients with hospital-onset urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2270-7>

13. **Chavolla-Canal AJ, González-Mercado MG.** Factores de riesgo asociados con infección de la vía urinaria provocada por superbacterias. *Rev Mex Urol.* 2018;78(6):425–33.
14. **Salame-Khoury L, Contreras-Pichardo B, Arias-Rodríguez S, Mondragón-Soto M, Cataneo-Serrato JL, Núñez-Martínez M, et al.** Epidemiología de las bacteriemias por *Escherichia coli* en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2018;63(2):91–5.
15. **Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Macchi A, Dinang E, Paola G, et al.** Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol Ann.* 2013;5(1):25–9. [accessed 5 Jun 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643319/>
16. **World Health Organization.** WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Paris: World Health Organization; 2014. 257 p. [accessed 5 Jun 2019] Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
17. **Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, et al.** Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):147–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02941.x>
18. **Silva-Sanchez J, Garza-Ramos JU, Reyna-Flores F, Sánchez-Perez A, Rojas-Moreno T, Andrade-Almaraz V, et al.** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae causing nosocomial infections in Mexico. A retrospective and multicenter study. *Arch Med Res.* 2011;42(2):156–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.02.004>