



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE PIELONEFRITIS  
AGUDA POR CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORAS DE BETA-  
LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO**

---

**TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:**

Mónica Romero Nieto

**DIRIGIDA POR:**

Dra. Dña. Maria de los Reyes Pascual Pérez (Directora)

Dr. Carlos Maria Pérez Barba (Codirector)





La presente Tesis Doctoral, titulada “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE PIELONEFRITIS AGUDA POR CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- MÓNICA ROMERO NIETO, SARA MAESTRE VERDÚ, VICENTE GIL, CARLOS PÉREZ BARBA, JOSE ANTONIO QUESADA RICO, REYES PASCUAL PÉREZ. Factors Associated with Acute Community-Acquired Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5192. <https://doi.org/10.3390/jcm10215192>; <https://www.mdpi.com/journal/jcm>. Impact Factor: 4.241 (2020). JCR (Q1).





La Dra. Dña. “ María de los Reyes Pascual Pérez”, como directora y el Dr. D. “ Carlos Maria Pérez Barba” como co-director de la tesis doctoral titulada “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE PIELONEFRITIS AGUDA POR CEPAS DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO”

INFORMAN:

Que D./Dña. “Mónica Romero Nieto” ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “**...FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE PIELONEFRITIS AGUDA POR CEPAS DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO ..**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en San Juan a 16 de Mayo de 2022.

Directora de la tesis

Co-director

Dra. Dña. “María de los Reyes Pascual Pérez”

Dr. D. Carlos Maria Pérez Barba





El Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**INFORMA:**

Que D./Dña. Mónica Romero Nieto ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE PIELONEFRITIS AGUDA POR CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 13 de mayo de 2022

Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

*A mis padres por creer en mí desde el principio y por haber luchado y trabajado para que pudiera conseguir mi sueño, por su apoyo en todos estos años y por sus principios*

*A mi marido, por su apoyo incondicional en todo momento, por su paciencia, por su ayuda en la traducción, por su ánimo y comprensión, por estar con mis hijos para que yo pudiera dedicar el tiempo necesario a la tesis.*

*A mis hijos, por su comprensión y paciencia en los momentos que no he podido dedicarle ni estar con ellos y por la alegría y fuerzas que me han dado en momentos de cansancio.*

*A mis suegros, por el apoyo familiar con mis hijos, la paciencia y ánimo que siempre he recibido de ellos.*

*A Kobe, por su cariño y compañía incondicional, siempre estarás en mi corazón.*





## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Maria de los Reyes Pascual Pérez, Profesora Titular del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández y jefa clínica del Sº de Medicina Interna de Elda, por dirigir esta tesis, por el gran apoyo recibido en los momentos de flaqueza, por sus consejos, por ser ejemplo de trabajo, tesón y su ánimo incondicional para finalizar esta tesis.

Al Dr. Carlos Maria Pérez Barba, Profesor Asociado del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández y jefe de Sº de Medicina Interna de Elda por su apoyo y ánimo constantes en todo momento.

Al Dr. Vicente Francisco Gil Guillén, Catedrático del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por su ayuda con la metodología, asesoramiento y palabras de ánimo.

Al Profesor Jose Antonio Quesada Rico, Matemático del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por su ayuda con el análisis estadístico de los resultados, por su comentarios y por su paciencia.



# ÍNDICE

1. RESUMEN EN CASTELLANO .....	15
2. RESUMEN EN INGLÉS.....	19
3. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	24
4. INTRODUCCIÓN.....	28
4.1. Concepto.....	30
4.2. Prevalencia.....	31
4.3. Etiopatogenia.....	32
4.4. Mecanismos de resistencias.....	33
4.5. Tratamiento.....	37
4.6. Estrategias de control.....	42
5. JUSTIFICACIÓN.....	44
6. HIPÓTESIS.....	47
7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	50
8. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.....	53
8.1. Métodos.....	55
8.1.1. Diseño del estudio.....	55
8.1.2. Población a estudio.....	55
8.1.3. Variables y definiciones .....	56
8.1.4. Tamaño muestral.....	58
8.1.5. Métodos estadísticos.....	58
8.1.6. Aspectos éticos.....	59
8.2. Resultados principales.....	60

8.3. Discusión.....	77
8.4. Fortalezas y limitaciones.....	85
8.5. Implicaciones futuras.....	87
9. CONCLUSIONES.....	89
10.LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS.....	93
11.REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS.....	100
12.ANEXO.....	116





## **1. RESUMEN EN CASTELLANO.**







El objetivo de este estudio es identificar los factores asociados a los aislamientos de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con pielonefritis aguda (PNA) causada por *E. coli*, con el fin de optimizar el tratamiento antibiótico empírico en este contexto. Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con PNA adquirida en la comunidad e infección confirmada por *E. coli*, recogiendo datos relacionados con las características demográficas, las comorbilidades y el tratamiento. Las asociaciones de estos factores con la presencia de BLEE se cuantificaron ajustando modelos logísticos multivariantes. La bondad de ajuste y el rendimiento predictivo se midieron mediante la curva ROC. Se incluyeron 367 pacientes, de los cuales el 90,1% tenía una PNA no complicada, el 56,1% eran mujeres de edad  $\leq 55$  años, el 33,5% tenía al menos una comorbilidad leve y el 12% había tomado antibióticos recientemente. La prevalencia de *E. coli* productora de BLEE fue del 13%. En el análisis multivariante, los factores asociados de forma independiente con BLEE fueron el sexo masculino (OR 2,296; IC del 95%: 1,043-5,055), el tabaquismo (OR 4,846; IC del 95%: 2,376-9,882), la hipertensión (OR 3,342; IC del 95%: 1,423-7,852), la incontinencia urinaria (OR 2,291; IC del 95%: 0,689-7,618) y las infecciones urinarias recurrentes (OR 4,673; IC del 95%: 2,271-9,614). El área bajo la curva ROC fue de 0,802 (IC 95% 0,7307 - 0,8736), lo que significa que nuestro modelo puede clasificar correctamente a un individuo con infección por *E. coli* productora de BLEE en el 80,2% de los casos. Además se valoró la adecuación del tratamiento antibiótico y los factores que se asocian al tratamiento inadecuado. El tratamiento antibiótico empírico fue adecuado en un 92,37%. El servicio de ingreso, beber alcohol, el aislamiento de *E. coli* BLEE en los cultivos y el antecedente de ITUs de repetición se asociaron con

inadecuación del tratamiento mientras que la IRA se comportó como un factor protector.

-



## **2. RESUMEN EN INGLÉS**

*Mh Miguel Hernández*



This study aimed to identify the factors associated with the presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-(ESBL) in patients with acute pyelonephritis (APN) caused by *E. coli*, with a view to optimising empirical antibiotic therapy in this context. We performed a retrospective analysis of patients with community-acquired APN and confirmed *E. coli* infection, collecting data related to demographic characteristics, comorbidities, and treatment. The associations of these factors with the presence of ESBL were quantified by fitting multivariate logistic models. Goodness-of-fit and predictive performance were measured using the ROC curve. We included 367 patients, of whom 90.1% had uncomplicated APN, 56.1% were women aged  $\leq 55$  years, 33.5% had at least one mild comorbidity, and 12% had recently taken antibiotics. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* was 13%. In the multivariate analysis, the factors independently associated with ESBL were male sex (OR 2.296; 95% CI 1.043-5.055), smoking (OR 4.846, 95% CI 2.376-9.882), hypertension (OR 3.342, 95% CI 1.423-7.852), urinary incontinence (OR 2.291, 95% CI 0.689-7.618) and recurrent urinary tract infections (OR 4.673, 95% CI 2.271-9.614). The area under the ROC curve was 0.802 (IC 95% 0.7307 – 0.8736), meaning our model can correctly classify an individual with ESBL-producing *E. coli* infection in 80.2% of cases. In addition, the adequacy of antibiotic treatment and the factors associated with inadequate treatment were assessed. Empirical antibiotic treatment was adequate in 92.37%. Admission service, drinking alcohol, isolation of *E. coli* BLEE in cultures and a history of repeated UTIs were associated with inadequate treatment, while ARI was a protective factor.





### **3. LISTADO DE ABREVIATURAS**







ABREVIATURAS:

AG: aminoglucósidos

ATB: antibioterapia

BLEE: Beta-lactamasas de espectro extendido

CV: cardiovascular

DM: diabetes Mellitus

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hb: hemoglobina

HC: hemocultivos

HTA: hipertensión arterial

MIN: medicina interna

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

ITU: infección del tracto urinario

MFVU: malformación vesicoureteral

PCT: procalcitonina

PCR: proteína C reactiva

Pipe/Tazo: piperacilina-tazobactam

PNA: pielonefritis

RVU: reflujo vesicoureteral

SARM: *Stafilococcus aureus* resistente a meticilina

TMP-SMX: trimetropim-sulfametoxazol

TTO: tratamiento

UCI: unidad de cuidados intensivos

UEI: unidad de enfermedades infecciosas

UMCE: unidad médica de corta estancia

URO: urología

UHD: unidad de hospitalización a domicilio

UPP: úlceras por presión

VIH: virus de inmunodeficiencia humana



## **4. INTRODUCCIÓN**





## 4.1 Concepto

Las pielonefritis agudas (PNA) forman parte de las infecciones urinarias que implican al tracto urinario superior con afectación renal. Suponen un porcentaje importante de infecciones del tracto urinario (ITU), tanto de origen comunitario como nosocomial <sup>1</sup>. Las infecciones urinarias se producen por la colonización del introito vaginal o meato uretral por uropatógenos, que ascienden hasta la vejiga. Las ITU se clasifican según el lugar de la afectación; en infecciones urinarias inferiores (cistitis, uretritis, prostatitis) o superiores (pielonefritis) <sup>2,3</sup>. Las pielonefritis se desarrollan por el ascenso de éstos patógenos a través de los uréteres, por una siembra a partir de una bacteriemia, o por afectación de los ganglios linfáticos adyacentes. Las PNA son consideradas infecciones urinarias complicadas, ya que se extienden más allá de la vejiga y se diagnostican con signos y síntomas de inflamación sistémica que se acompañan generalmente de síntomas como fiebre, escalofríos, dolor en flanco y/o pélvico/perineal. Aquellas infecciones urinarias que no presentan estos síntomas son consideradas como ITU no complicadas y su manejo y tratamiento antibiótico es diferente. Sin embargo, falta consenso en cuanto a los criterios diagnósticos de la PNA ya que hasta un 20% de los pacientes no presentan síntomas urinarios y otros no presentan fiebre <sup>4</sup>.

Los principales signos y síntomas de las ITUs se reflejan en la tabla 1.

**Tabla 1. Signos y síntomas de las ITUs**

Signos y síntomas de las ITUs	
<b>Cistitis aguda simple (Infección aguda que no va más allá de la vejiga)</b>	No hay signos ni síntomas que sugieran afectación del tracto urinario inferior
<b>Infección urinaria aguda complicada (ITU aguda acompañada de signos o síntomas sugestivos de extensión de infección más allá de la vejiga)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fiebre &gt; 37-7°C</li><li>- Escalofríos, malestar general, tiritona</li><li>- Dolor en flanco</li><li>- Sensibilidad en ángulo costovertebral</li><li>- Dolor pélvico o perineal en hombres</li></ul>

## 4.2 Prevalencia

Anualmente, unos 150 millones de personas en el mundo son diagnosticadas de ITU <sup>5</sup>, lo que resulta más de 6 billones de dólares en gastos sanitarios directos <sup>6</sup>.

La PNA es más común en mujeres que en hombres <sup>7</sup>. Se estima que, al menos, la mitad de todas las mujeres tendrán una ITU a lo largo de su vida<sup>8</sup> y un 10% presentarán una ITU en la menopausia<sup>9</sup>. De todas las personas que padecen una infección urinaria, el 25% presentarán una recurrencia al año <sup>9,10,11</sup> y el 2.6% tendrán una segunda recurrencia <sup>9,11</sup>. El 3% o menos de los casos de cistitis y bacteriuria asintomática evolucionan a PNA <sup>12</sup>.

Aunque las pielonefritis agudas son menos frecuentes que la cistitis, pueden acarrear una afección grave por su impacto en los pacientes,

recurrencias y riesgo de insuficiencia renal crónica por PNA de repetición<sup>7,13</sup>.

Las PNA provocan una importante morbilidad a corto plazo y pueden dar lugar a complicaciones graves e incluso la muerte<sup>5</sup>. De hecho, en Estados Unidos se estima que anualmente se producen 4000 muertes debidas a PNA<sup>14</sup>.

Un tratamiento antibiótico adecuado constituye la medida más importante en términos de eficacia para disminuir la morbilidad y la mortalidad.

### 4.3 Etiopatogenia

La etiología de la PNA ha sido poco estudiada, extrapolándose los resultados obtenidos de las cistitis<sup>8</sup>. *Escherichia coli* (*E.coli*) es la causa más frecuente de ITU complicadas. En mujeres jóvenes y sanas *E.coli* es el responsable de más del 90% de los casos de PNA<sup>15</sup> y continúa predominando entre varones, mujeres de edad avanzada, pacientes institucionalizados o con problemas urológicos, dónde también se aíslan bacilos gramnegativos no *E.coli*, grampositivos y cándida<sup>16,17</sup>.

En nuestro país, la *E. coli* es responsable de la mayor parte de infecciones urinarias en general, sin especificar la localización, suponiendo hasta el 37.1% del total de los aislamientos en urocultivos<sup>18</sup>. Debido a ello, la vigilancia respecto a los patrones de sensibilidad y resistencia son de gran importancia de cara a la adecuación del tratamiento empírico.

Un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre vigilancia de resistencia de antibióticos, especificó nueve bacterias de interés internacional responsables de algunas de las infecciones más



comunes en la comunidad y los entornos hospitalarios. *E. coli*, el patógeno más comúnmente implicado en las infecciones urinarias está recogido entre ellas, observándose altas tasas de resistencia antibiótica frente a este patógeno en las 6 regiones de la OMS (África, América, Mediterráneo Oriental, Europa, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental)<sup>19</sup>.

La infección recurrente, la instrumentación y la repetición de tratamiento antimicrobiano aumentan el riesgo de organismos resistentes a los antibióticos<sup>19,20</sup>. Además, el aumento del envejecimiento en la población, situaciones de inmunosupresión y la necesidad de sondaje urinario, entre otros condicionantes, provocan una aparición de microorganismos multirresistentes, y en algunos casos etiología polimicrobiana<sup>18</sup>.

#### **4.4 Mecanismo de Resistencia**

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que abren el anillo betalactámico, inactivando el antibiótico, provocando resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos como las penicilinas, las cefalosporinas y el aztreonam. Las enterobacterias productoras de BLEE adquiridas en la comunidad y en los hospitales son frecuentes en todo el mundo<sup>21</sup>.

Las primeras betalactamasas identificadas surgieron por sustituciones de aminoácidos; las denominadas TEM-1, TEM-2, hidrolizan las penicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho. Posteriormente apareció la SHV-2 con resistencia transferible a las oximiinocefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona)<sup>22</sup>. Las familias de las betalactamasas CTX-M, se diferencian porque adquieren parte de los plásmidos de betalactamasas de

amplio espectro o BLEE determinadas originalmente por genes cromosómicos.

La actividad de las BLEE varía frente a diferentes sustratos oxiiimino-beta-lactámicos, pero no pueden atacar a las cefamicinas (cefexitina, cefotetán y cefmetazol) ni a los carbapenemes (imipenem, meropenem y ertapenem). Los carbapenemes son el mejor agente antimicrobiano para las infecciones causadas por estos organismos.

La infección por *E. coli* productora de BLEE se ha generalizado en los hospitales de todo el mundo<sup>23</sup>. La infección comunitaria por BLEE también se ha reconocido como un importante problema clínico en Estados Unidos y Europa.

Además, se ha observado que una parte importante de las infecciones de aparición en la comunidad por *E. coli* productora de BLEE se producen en pacientes sin factores de riesgo asociados a la atención sanitaria<sup>24</sup>.

Las betalactamasas tipo OXA se han identificado principalmente en *Pseudomonas aeruginosa* y también se han descrito betalactamasas OXA con actividad carbapenemasa.

Los criterios para la detección de BLEE han cambiado con el tiempo ya que hay que probar la susceptibilidad a varios oxiiimino-beta-lactámicos dada la heterogeneidad de las BLEEs.

De hecho, en Europa las tasas de resistencias antibióticas en bacilos gram-negativos (BGN) son un reto debido a la creciente prevalencia y a las limitadas opciones de tratamiento oral<sup>12</sup>. Especialmente las resistencias a *E.coli* están en aumento presentando de forma frecuente resistencia

cruzada a fluorquinolonas y cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas<sup>9,10</sup>. En concreto en la Comunidad Valenciana en el año 2020, el porcentaje de resistencias a fluorquinolonas de *E. coli* en orina es de un 28.8% (RedMIVA).

El aumento de cepas de *E.coli* productora de BLEEs en aislamientos de urocultivos en pacientes que presentan PNA comunitaria<sup>25,26,27</sup>, se ha convertido en un problema creciente que se asocia a un gran consumo de recursos sanitarios<sup>4,11,14</sup> conlleva mayor estancia hospitalaria<sup>28</sup>, utilización de antibióticos más costosos como los carbapenemes, mayor uso de tratamiento intravenoso, aumento de medidas de aislamiento, con importante impacto sobre la flora bacteriana y resistencias microbianas, y también mayor uso de las Unidades de Hospitalización a Domicilio.

El aumento de las infecciones por BLEE adquiridas en la comunidad motivó el estudio de colonización en los pacientes y contactos; objetivándose tasas elevadas y crecientes de colonización fecal por bacterias productoras de BLEE en todo el mundo<sup>29,30</sup>. La información respecto al riesgo de transmisión real de BLEE dentro y fuera del entorno hospitalario es limitada.

En un estudio observacional suizo se concluyó que la tasa de transmisión global por BLEE era baja (1,5%)<sup>31</sup>. También se ha documentado la contaminación ambiental, animal y alimentaria de forma amplia con organismos gramnegativos productores de BLEE; como por ejemplo en España con un brote nosocomial transmitido por los alimentos<sup>32</sup>. Las superficies de las cocinas estaban colonizadas en un 35%, y un 14% de los manipuladores de alimentos eran portadores fecales de una cepa de *K. pneumoniae* productora de SHV-1 y CTX-M-15.

En estudios previos se han identificado como factores de riesgo para BLEES: la edad mayor de 55 años, el uso previo de antibióticos, ITUs previas y

diabetes mellitus (DM) <sup>33,34</sup>. También se consideran como factores de riesgo de ITU relacionados con organismos resistentes, el uso reciente de antimicrobianos de amplio espectro, la exposición a la atención sanitaria y los viajes a partes del mundo donde los organismos multirresistentes son frecuentes. La tabla 2 muestra los principales factores de riesgo para el desarrollo de ITUs por microorganismos resistentes.

**Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo ITUs por microorganismos resistentes**

<b>Sospecha de ITU por BGN Multi-Resistentes en pacientes con algún antecedente de los siguientes los 3 meses previos:</b>
<b>Aislamiento urinario de cepa multirresistente</b>
<b>Estancia hospitalaria o asociado a cuidados (geriátricos, UHD, hospitales larga estancia)</b>
<b>Uso de fluorquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, o betalactámico de amplio espectro (ej; cefalosporina)</b>
<b>Viaje a partes del mundo con alta tasas de microorganismos multirresistentes</b>

Entre los factores clínicos asociados con la colonización y la infección por BLEE, se encuentran la hospitalización, la estancia en geriátricos o centros sanitarios de larga estancia, la hemodiálisis y la presencia de un catéter intravascular <sup>35, 36, 37</sup>.

Para las infecciones adquiridas en la comunidad entre los factores de riesgo se incluyen la terapia antibiótica reciente, el uso de corticosteroides y la presencia de una sonda de alimentación percutánea<sup>38</sup>. Como hemos

mencionado anteriormente entre los viajeros, la diarrea del viajero y el uso de antibióticos se han asociado a un mayor riesgo de adquisición de BLEE<sup>39</sup>. A pesar de todo ello, sigue siendo difícil predecir cuándo estamos ante una infección por una enterobacteria productora de BLEE.

#### **4.5 Tratamiento**

El tratamiento de las ITU varía según la edad del paciente, sexo, enfermedades subyacentes, agente infectante y dependiendo de la afectación superior o inferior del tracto urinario <sup>14</sup>.

El tratamiento antimicrobiano empírico de las PNA debe iniciarse de forma precoz, teniendo en cuenta los factores de riesgo de resistencia a los medicamentos, incluido el uso previo de antimicrobianos y los resultados de los cultivos de orina recientes, con un ajuste posterior guiado por los datos de susceptibilidad a los antimicrobianos.

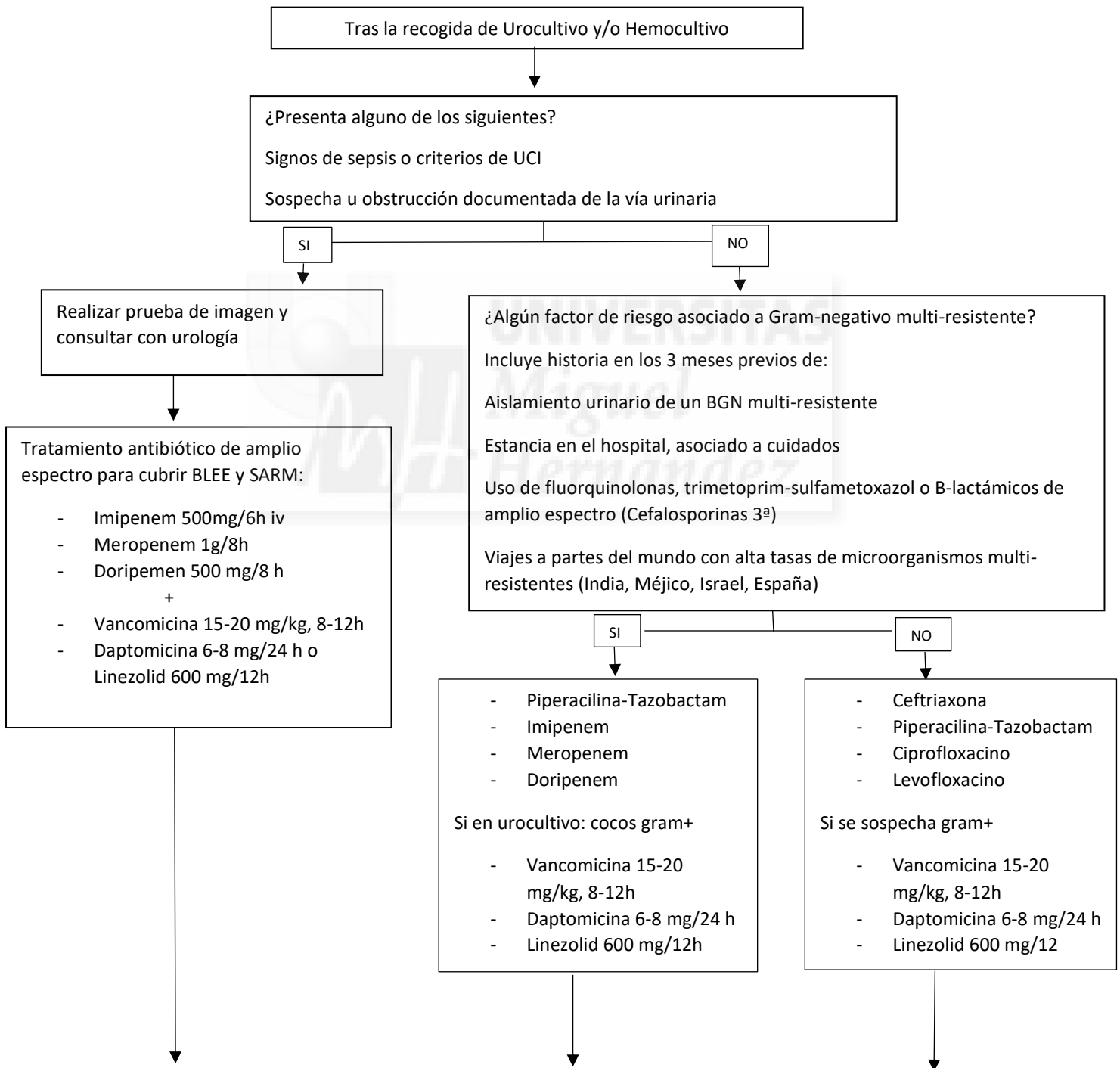
Muchos pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria; como se refleja en un estudio de 44 pacientes con PNA pero sin comorbilidades importantes. Tras un periodo de observación de 12 horas con terapia antimicrobiana parenteral en el servicio de urgencias se finalizó el tratamiento antibiótico de forma oral en casa, siendo un manejo eficaz para el 97% de los pacientes <sup>40</sup>.

La decisión del tratamiento empírico de la ITU aguda complicada depende de la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo de patógenos resistentes y los factores específicos del huésped <sup>2</sup>.

Para la elección del antibiótico debemos tener en cuenta la susceptibilidad de los aislamientos urinarios anteriores, las circunstancias del paciente

(alergias, historial de uso previo de antimicrobianos), la prevalencia de resistencia de las enterobacterias en la comunidad local (si se conoce), la toxicidad, las interacciones, la disponibilidad y el coste de los fármacos.

**Tabla 3. Selección del tratamiento empírico para PNA ingresadas**



Ajustar tratamiento según resultado de urocultivo

Cambiar a vía oral según mejoría de los síntomas o resultado de cultivos

Duración del tratamiento varía de 5- 14 días, según respuesta

Si empeoramiento clínico o persistencia de los síntomas a pesar de tratamiento adecuado 48-72 horas: completar estudio con prueba de imagen

La evaluación de la eficacia de diversos regímenes para la ITU aguda complicada es limitada, ya que se han evaluado formalmente un pequeño número de regímenes diferentes <sup>41</sup> y existe una escasez de investigación basada en la evidencia para guiar la elección de la terapia antibiótica empírica <sup>42</sup>.

En estos pacientes, se recomienda un carbapenem antipseudomónico (imipenem 500 mg por vía intravenosa cada seis horas o meropenem 1 g IV cada ocho horas) para cubrir los organismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Pseudomonas aeruginosa*, así como vancomicina para cubrir el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM). La daptomicina y el linezolid son alternativas a la vancomicina.

Entre los tratamientos preferidos y probados para las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE se encuentran los carbapenemes (imipenem, meropenem y ertapenem). No hay diferencias de eficacia entre el imipenem y el meropenem. La elección debe basarse en los perfiles de toxicidad para el paciente concreto (insuficiencia renal, embarazo, convulsiones).

El ertapenem tiene la ventaja de poder administrarse una vez al día y presenta una buena actividad in vitro <sup>43</sup>, y cada vez son más numerosos los

datos clínicos sobre su uso <sup>43-45</sup>, pero no cubre *Pseudomonas*. Se reserva para las infecciones que no se asocian a una sepsis grave, siendo una alternativa útil para el tratamiento ambulatorio.

La mayoría de los datos disponibles no recomiendan el uso de cefepima para el tratamiento de ITUS por microorganismos productores de BLEEs <sup>46</sup>, ya que, el fracaso del tratamiento con cefepima fue mayor que los que fueron tratados con ertapenem o piperacilina-tazobactam <sup>47</sup>. Este último no se recomienda para las infecciones graves por BLEE ya que se obtienen peores resultados que con un carbapenem <sup>48</sup>, pero puede ser eficaz y una alternativa razonable para las ITU no complicadas por BLEEs, ya que el fármaco alcanza concentraciones mucho más altas en la orina que en plasma <sup>49</sup>.

La tigeciclina es un fármaco no betalactámico que se puede considerar como una potencial alternativa en el tratamiento de infecciones por cepas productoras de BLEE, en pacientes alérgicos a los betalactámicos. La información de su uso clínico en este contexto es limitada <sup>50</sup>.

La combinación de agentes inhibidores de cefalosporinas y betalactamasas (ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam) <sup>51,52</sup> está aprobada para las infecciones complicadas del tracto urinario, pero no se recomiendan de uso rutinario y no está claro que aporten un beneficio adicional sobre los carbapenemes.

La eravaciclina (tetraciclina de amplio espectro) no tuvo éxito en los ensayos para las ITU complicadas, aunque se ha mostrado eficaz en infecciones intraabdominales por cepas productoras de BLEES <sup>53</sup>.

La plazomicina (aminoglucósido avanzado) puede ser otra opción activa para microorganismos productores de BLEEs que son resistentes a otros



aminoglucósidos. Se reserva para pacientes donde no se puede utilizar un carbapenem, y se debe considerar el riesgo de insuficiencia renal.

La fosfomicina parenteral es una opción para la ITU complicada por bacterias productoras de BLEEs cuando no se pueden utilizar carbapenemes, pero no está ampliamente disponible <sup>54</sup>.

Los gérmenes productores de BLEEs suelen presentar una resistencia superior a otros agentes, como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas<sup>55</sup>.

La elección de un antibiótico adecuado es esencial, ya que un tratamiento inadecuado se ha relacionado con un aumento de la morbilidad y mortalidad <sup>56,57,58</sup>. Administrar un carbapenem (imipenem, meropenem y/o ertapenem) solo o con otros antibióticos se asocia con una mortalidad significativamente menor que los pacientes tratados con antibióticos activos no carbapenem.

La utilización de un carbapenem mejora la supervivencia y eliminación bacteriológica. Esta eficacia fue objetivada en un ensayo aleatorio que comparó meropenem con piperacilina-tazobactam en bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEEs con menores tasas de mortalidad para meropenem <sup>59</sup>.

La duración del tratamiento en infecciones por microorganismos productores de BLEEs no suele justificar un tratamiento más largo que las recomendaciones generales.

## 4.6 Estrategias de control

El uso amplio y en ocasiones inapropiado de antibióticos, el aumento de exploraciones agresivas, las terapias inmunosupresoras y las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios ha traído de la mano no sólo la presencia de patógenos menos habituales sino también la aparición de BLEE y carbapenemasas que complican la terapia empírica de las PNA.<sup>60,61,62</sup>

Se ha observado que algunos pacientes infectados o colonizados por organismos productores de BLEE siguen eliminando bacterias durante períodos prolongados de tiempo<sup>63</sup>, por lo que el tratamiento sistémico no influye de forma clara en el estado de colonización de los pacientes.

Una de las medidas de control es el uso obligatorio de batas y guantes a todas las personas que tengan contacto intrahospitalario con estos pacientes ya que, en un estudio se objetivó como el uso de medidas de barrera disminuyó la incidencia de BLEE adquiridos en el hospital, a pesar del aumento del uso de cefalosporinas<sup>64</sup>.

Además, existen reservorios ambientales para estos gramnegativos resistentes (por ejemplo, las tuberías de los lavabos), así que, como medidas importantes para la prevención y reducción de las infecciones asociadas al entorno sanitario, es necesario garantizar la limpieza del equipo médico y de las áreas de atención al paciente.

Todo ello ha supuesto, que entre las principales estrategias para controlar los brotes de BLEE se encuentren: la protección de barrera de los pacientes infectados o colonizados (precauciones de contacto), la limpieza de los equipos médicos y entorno hospitalario, y la restricción del uso de betalactámicos<sup>65,66</sup>.

Por tanto, es importante implementar estrategias para controlar los brotes de bacterias productoras de BLEEs. Como hemos visto es imprescindible revisar de forma periódica los microorganismos causantes de las PNA y su sensibilidad a los antibióticos <sup>67,68</sup>, así como identificar las características y los factores que se asocian la aparición de resistencias <sup>69,70</sup>.





## **5. JUSTIFICACIÓN**



Las PNA suponen un porcentaje importante de infecciones tanto comunitarias como nosocomiales con el gran consumo de recursos sanitarios que ello conlleva <sup>28</sup>.

*E. coli* es el principal uropatógeno (75-95%)<sup>71</sup> y su espectro de sensibilidades ha ido cambiando, con un incremento de resistencias a los antibióticos más habituales. En este escenario, se hace necesario conocer los fenotipos de resistencias locales a fin de establecer guías de tratamiento empírico que mejoren el pronóstico y garanticen la curación de estas infecciones.

Pocos estudios han analizado que factores de riesgo pueden predisponer al desarrollo de ITU por BLEEs y como diferenciarlos inicialmente de los pacientes que no presentan BLEEs <sup>25,72,73</sup>.

Todo ello justifica analizar la prevalencia de las PNA comunitarias producidas por *E. coli* productor de BLEE ingresadas en nuestro hospital y determinar qué factores se asocian a su aparición con el fin de diseñar las políticas antibióticas y estrategias de prevención más adecuadas.



## 6. HIPÓTESIS





H0: No existen factores de riesgo que puedan predecir la probabilidad de presentar una PNA por *E.coli* BLEE.

H1: Existen factores de riesgo que predicen la probabilidad de presentar una PNA por *E. coli* BLEE.





## **7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

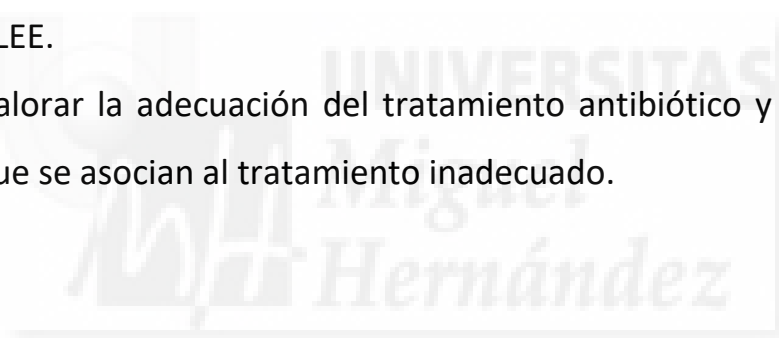


Objetivo principal:

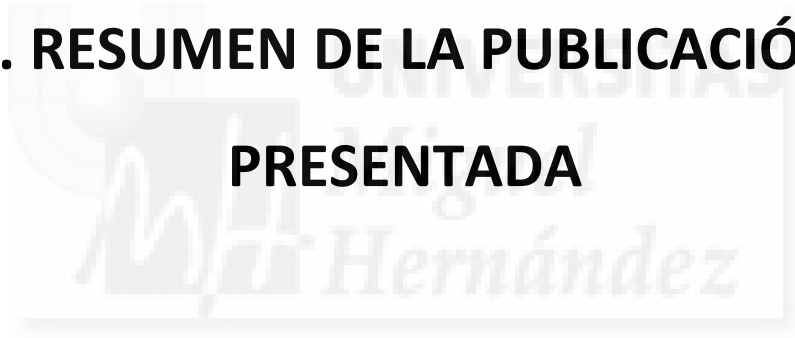
- Conocer la prevalencia de *E. coli* BLEE en pacientes con PNA comunitaria ingresados en el Hospital General Universitario de Elda

Objetivos secundarios:

- Identificar los factores asociados con PNA por *E. coli* productor de BLEEs
- Desarrollar un modelo matemático explicativo de riesgo de *E. coli* BLEE.
- Valorar la adecuación del tratamiento antibiótico y los factores que se asocian al tratamiento inadecuado.



## **8. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA**





## **8.1 MÉTODOS.**

### **8.1.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal en el que se analizan las PNA de origen comunitario en las que se aisló *E.coli* y que precisaron ingreso hospitalario en el Hospital General Universitario de Elda durante el período comprendido del 1/01/2012 al 31/06/2018. El hospital cuenta con 425 camas y atiende a una población de 194000 habitantes.

Se realizó una búsqueda mediante los programas informáticos de alta hospitalaria con diagnóstico codificado de PNA durante el período de estudio. Se revisaron de forma consecutiva 724 historias clínicas recogiendo las características demográficas, comorbilidades, índice de Charlson, anormalidades del tracto urinario, sondaje vesical, toma previa de antibióticos, estancia hospitalaria, sensibilidad antimicrobiana y antibioterapia empírica pautada.

### **8.1.2 Población a estudio**

Se incluyeron a los pacientes mayores de 14 años en los que se aisló *E. coli* en urocultivos o hemocultivos.

Se excluyeron aquellos pacientes que carecían de cultivos o resultaron negativos, o en los que se aislaron otros microorganismos y aquellos en los que la información fue incompleta. Se excluyeron también aquellas PNA que se consideraron asociadas a los cuidados sanitarios.

### 8.1.3 Variables y Definiciones

La variable principal del estudio fue la prevalencia de *E. coli* BLEE en pacientes con PNA ingresados en el Hospital General Universitario de Elda, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de junio de 2018.

Como variables secundarias para valorar los factores de riesgo asociados se recogieron: variables demográficas como el sexo, la edad; las comorbilidades; la dependencia, el índice de Charlson; los antecedentes de infecciones urinarias previas; los hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol. En la tabla de recogida de datos se exponen las diferentes variables recogidas en el estudio (Anexo1).

#### **Definiciones:**

Se definió PNA: como la infección del tracto urinario que afecta a la vía urinaria superior (pelvis y parénquima). Suele cursar con fiebre, dolor en flanco, náuseas, vómitos y clínica de infección de vías urinarias bajas (síndrome miccional: polaquiuria, y más raramente tenesmo e incontinencia).

Betalactamasa: Enzima producida por algunas bacterias, que hidroliza el anillo betalactámico y genera un derivado sin actividad antimicrobiana, siendo la responsable de presentar resistencias a la acción de antibióticos betalactámicos, como penicilinas, las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos (carbapenemasas).



BLEEs: Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que derivan de enzimas tipo TEM y SHV principalmente (descritas también de CTX, OXA).

Urocultivo: Se consideró positivo un recuento  $>10^4$  UFC del mismo microorganismo en el urocultivo.

Hemocultivo: Se consideró positivo el aislamiento de *E.coli* en al menos un hemocultivo.

Primer ingreso: primer ingreso del paciente con diagnóstico principal de PNA

Reingreso: ingreso en los primeros 30 días tras el alta, por la misma causa que el previo

PNA complicada: infección del tracto urinario que progresa produciendo: nefritis aguda focal, absceso intrarrenal corticomedular, absceso perirrenal, necrosis papilar o pielonefritis enfisematosa

Recaída: reaparición de la enfermedad después de un período de remisión o de aparente recuperación

Sepsis: Puesto que la inclusión de pacientes se inició en 2012, para la definición de sepsis se aplicaron los criterios Surviving Sepsis Campaign de 2012<sup>74</sup>

Tratamiento empírico inadecuado: Se consideró inadecuado el tratamiento empírico inicial cuando el microorganismo aislado en los hemocultivos o urocultivos era resistente a la antibioterapia pautada inicialmente.

#### **8.1.4 Tamaño muestral**

Se calculó el tamaño muestral del estudio para estimar la proporción de BLEE con un intervalo de confianza al 95%, con una precisión del 5%. Suponiendo una proporción esperada más desfavorable del 50%, se necesitan un total de 385 pacientes incluyendo las pérdidas estimadas (15%).

#### **8.1.5 Métodos estadísticos**

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables mediante cálculo de frecuencias para las cualitativas, y valores mínimos, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas.

Se han analizado los factores asociados a la presencia de BLEEs mediante tablas de contingencia, aplicando el test Chi-Cuadrado para las variables cualitativas, y comparación de valores medios para las cuantitativas, aplicando el test T de Student.

Para estimar las magnitudes de las asociaciones con presencia de BLEEs, se han ajustado modelos logísticos multivariantes. Se han estimado los Odds Ratios (OR), junto con sus intervalos de confianza al 95%. Se ha realizado un procedimiento de selección de variables stepwise basado en el criterio AIC (Akaike Information Criterion). Se muestran indicadores de bondad de ajuste e indicadores predictivos como la curva ROC.

Se han calculado para cada punto de corte de probabilidad de tener BLEE obtenido por la ecuación logística del modelo multivariante, los indicadores de validez (sensibilidad y especificidad), valores predictivos y cocientes de probabilidad. En todos los indicadores se calculó los límites de confianza al

95%. La interpretación de los puntos de corte (pc) para confirmar o descartar el diagnóstico de pielonefritis BLEE se realizó según los criterios de la Escuela de Medicina Basada en la Evidencia.

Los análisis se han realizado mediante el programa SPSS v.25 y el programa R v.3.5.1.

### **8.1.6 Aspectos éticos**

Se han cumplido los postulados de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea; toda la información resultante de los pacientes se ha tratado con total confidencialidad según la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal)<sup>75</sup>.

Al tratarse de un estudio transversal retrospectivo en el que se garantiza el anonimato de los pacientes no se solicitó consentimiento informado y no supuso ninguna modificación en la práctica clínica habitual.

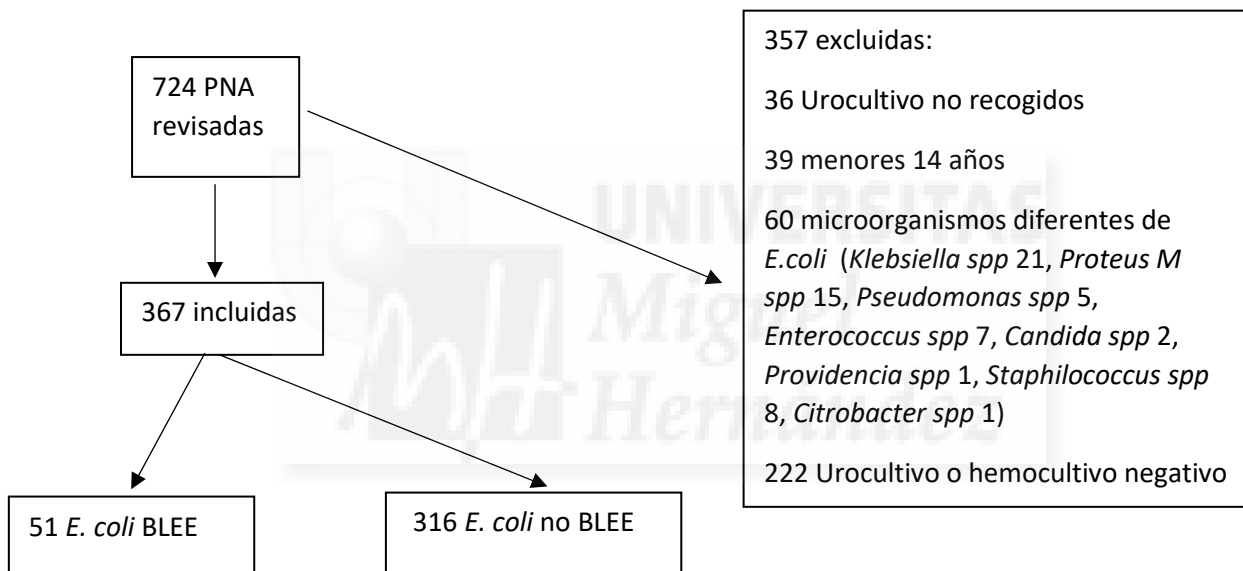
El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Elda. (2021/31EO).

## 8.2 RESULTADOS PRINCIPALES

Se revisaron 724 historias con diagnóstico de PNA al alta; de las cuales se incluyeron 367 según los criterios de inclusión del estudio.

Se excluyeron 357; 222 presentaban urocultivo o hemocultivos negativos, en 60 se aislaron microorganismos distintos a *E.coli*, 39 eran menores de 14 años y en 36 no se recogieron urocultivos. (figura 1)

**Figura 1. PNA analizadas, incluidas, excluidas y motivos de exclusión**



## Descripción de la muestra

En la tabla 4 se muestran las características basales de la muestra.

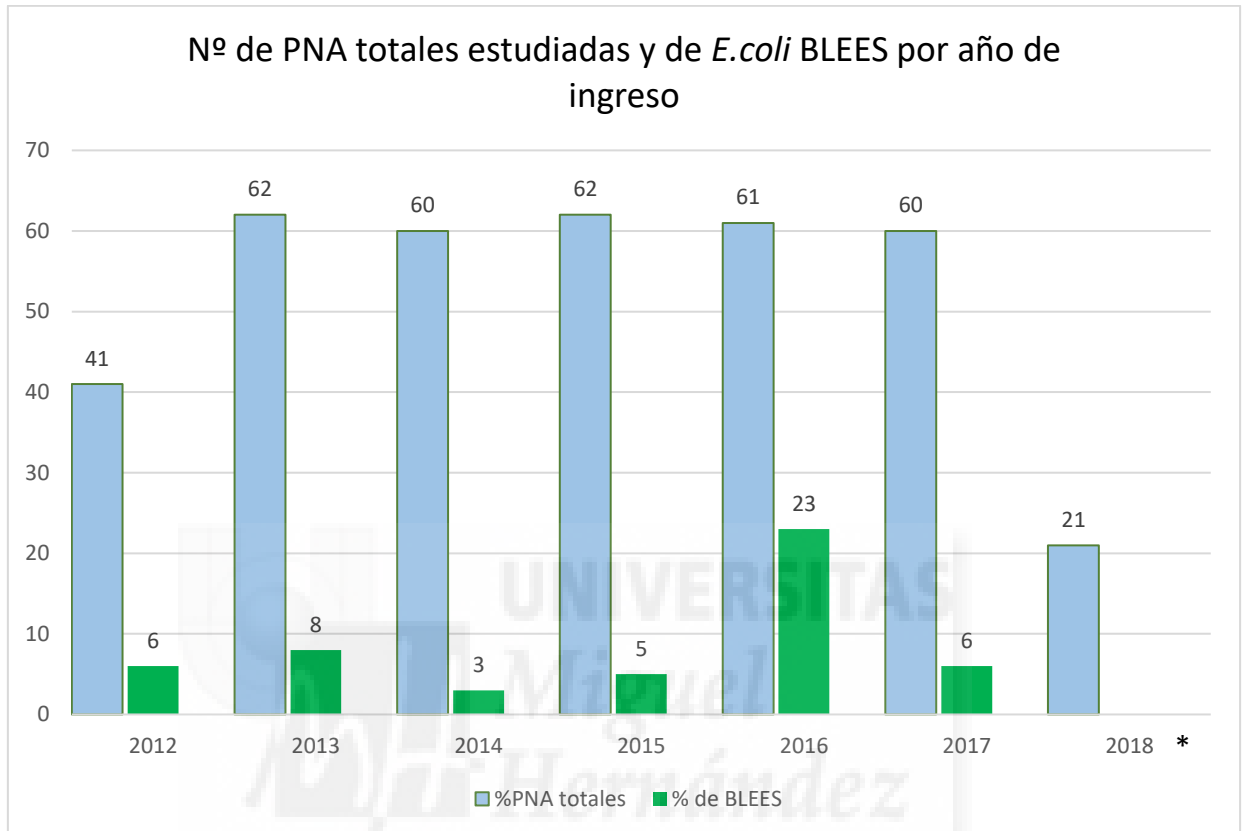
**Tabla 4. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio**

Variable		N (%)	
Año de ingreso	2012	41	(11,2%)
	2013	62	(16,9)
	2014	60	(16,3)
	2015	62	(16,9)
	2016	61	(16,6)
	2017	60	(16,3)
	2018*	21	(5,7%)
Edad	< 55 años	206	(56,1)
	55-74 años	93	(25,3)
	≥ 75 años	68	(18,5)
Género	femenino	293	(79,8)
	masculino	74	(20,2)
Tipo ingreso	primer ingreso	359	(97,8)
	reingreso	8	(2,2)
Fumador	Si	151	(41,1)
Alcohol	Si	40	(10,9)
Cirugía	Si	237	(64,6)
CHARLSON	Ausencia	176	(48,0)
	Leve 1-2	123	(33,5)
	Severa ≥ 3	68	(18,5)
HTA	Si	131	(35,8)
DM	Si	62	(16,9)
Dependiente	Si	25	(6,8)
Neoplasia sólida	Si	19	(5,2)
ECV	Si	53	(14,4)
IRC	Si	20	(5,4)
Incontinencia urinaria	Si	19	(5,2)
ATB previo	Si	44	(12,0)
ITU repetición	Si	78	(21,3)

\*PNA incluidas de 1/01/2018 al 31/06/2018

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ECV: enfermedad cardiovascular, IRC: insuficiencia renal crónica, ATB previo: toma de antibióticos en los tres meses previos, ITU: infección del tracto urinario

**Figura 2: N° de PNA totales estudiadas y de *E.coli* BLEEs por año de ingreso**



\*PNA incluidas de 1/01/2018 al 31/06/2018

La mayor parte de los pacientes fueron mujeres < 55años (56,1%). Un porcentaje elevado (33,5%) presentaban alguna comorbilidad leve. 12% de los pacientes habían tomado previamente antibióticos.

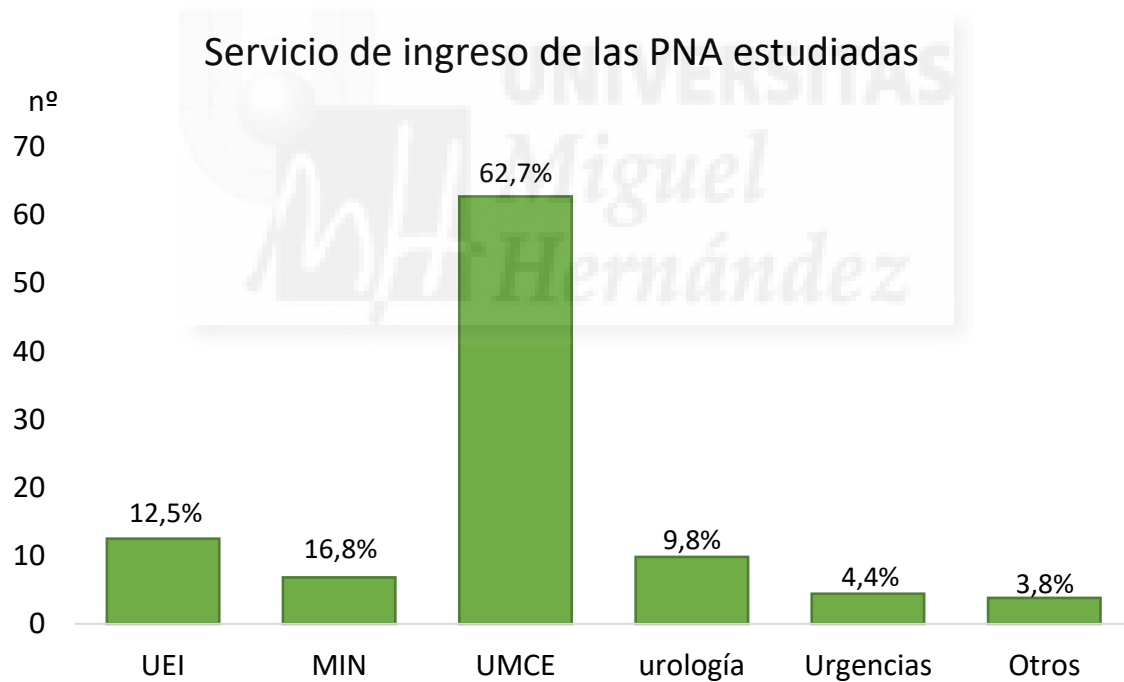
La mayor parte de los pacientes ingresaron en la Unidad de Corta Estancia (UMCE) (62,7%). Los servicios donde ingresaron los pacientes se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Servicio de ingreso de las PNA estudiadas**

Servicio	Número	(%)
UEI	46	(12,5)
MIN	25	(6,8)
UMCE	230	(62,7)
Urología	36	(9,8)
Urgencias	16	(4,4)
Otros	14	(3,8)

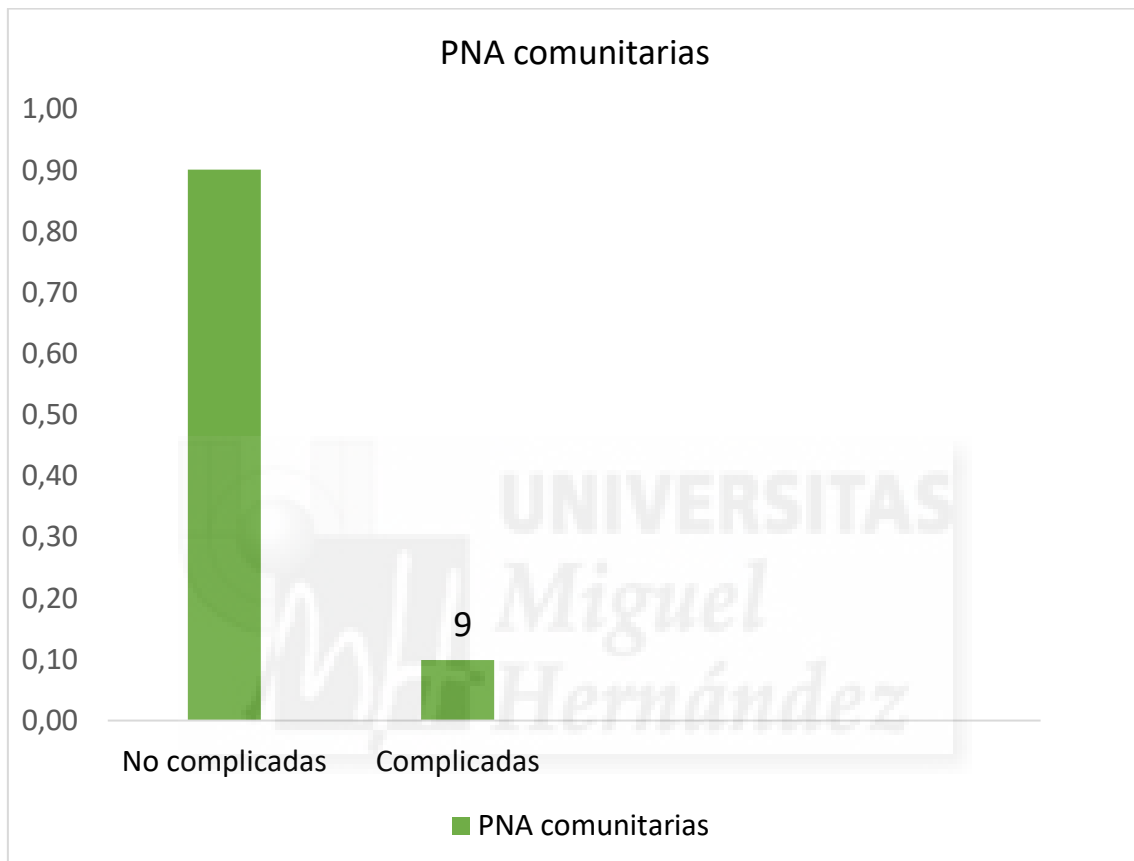
UEI: Unidad de Enfermedades Infecciosas, MIN: Medicina Interna, UMCE: Unidad de Corta Estancia.

**Figura 3: Servicio de ingreso de las PNA**



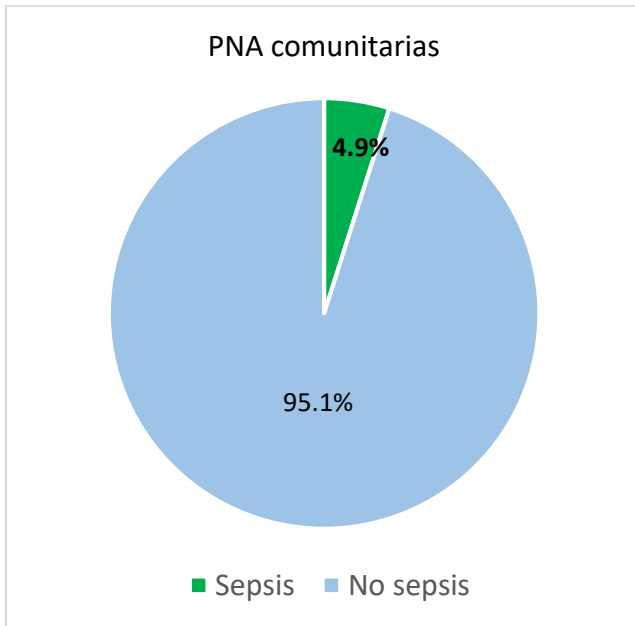
La mayoría de las PNA analizadas fueron no complicadas (90,1%). 18 (4,9%) desarrollaron sepsis y 99 (27%) presentaron insuficiencia renal aguda (IRA)

**Figura 4. % de PNA comunitarias complicadas**

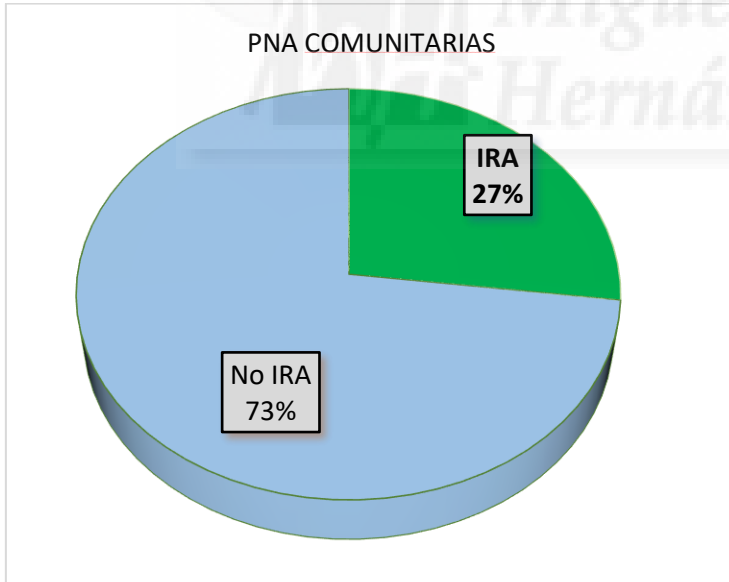




**Figura 5. % de PNA comunitarias con sepsis**



**Figura 6. % de PNA comunitarias con IRA**



Se realizaron hemocultivos en 247 pacientes (67.3%), resultando positivos el 7.3%.

La prevalencia PNA por *E. Coli* BLEEs fue del 13,9%, n 51 (IC 95% 10,4-17,4) (6 en 2012, 8 en 2013, 3 en 2014, 5 en 2015, 23 en 2016, 6 en 2017 y en el 1º semestre de 2018 ninguna hasta ese momento), la mayoría en mujeres mayores de 75 años, con diferencias estadísticamente significativas (tabla 6). La prevalencia de BLEE aumenta con la edad, pero sólo en el caso de las mujeres, siendo hasta de un 26,9% en mayores de 75 años (tabla 6)

**Tabla 6. Prevalencia de aislamientos de *E. coli* productor de BLEE por grupo de edad y sexos**

Variable				no BLEE		BLEE		p-valor
				n	%	n	%	
Sexo Femenino	edad	< 55 años		163	91,6%	15	8,4%	<0,001
		55-74 años		56	88,9%	7	11,1%	
		≥75 años		38	73,1%	14	26,9%	
Masculino	edad	< 55 años		25	89,3%	3	10,7%	0,186
		55-74 años		21	70,0%	9	30,0%	
		≥ 75 años		13	81,3%	3	18,8%	

En la tabla 7 se presenta el modelo logístico multivariante para aparición de BLEE. Seis variables (edad, sexo, fumador, HTA, incontinencia urinaria, ITUs de repetición) entraron en el modelo que fue significativo ( $X^2$  66,4,  $p < 0,001$ ) de las que, a excepción de la edad ( $p=0.649$ ) y la incontinencia urinaria ( $p=1.076$ ) que actuaron como factores potencialmente confusores, todas obtuvieron significación estadística ( $p < 0.05$ ) y sus Odds Ratios se asociaron a mayor probabilidad de aparición de BLEE. Las variables que obtuvieron la Odds Ratios más elevadas fueron el ser fumador (OR=4.846) y las ITUs de repetición (OR=4.673)

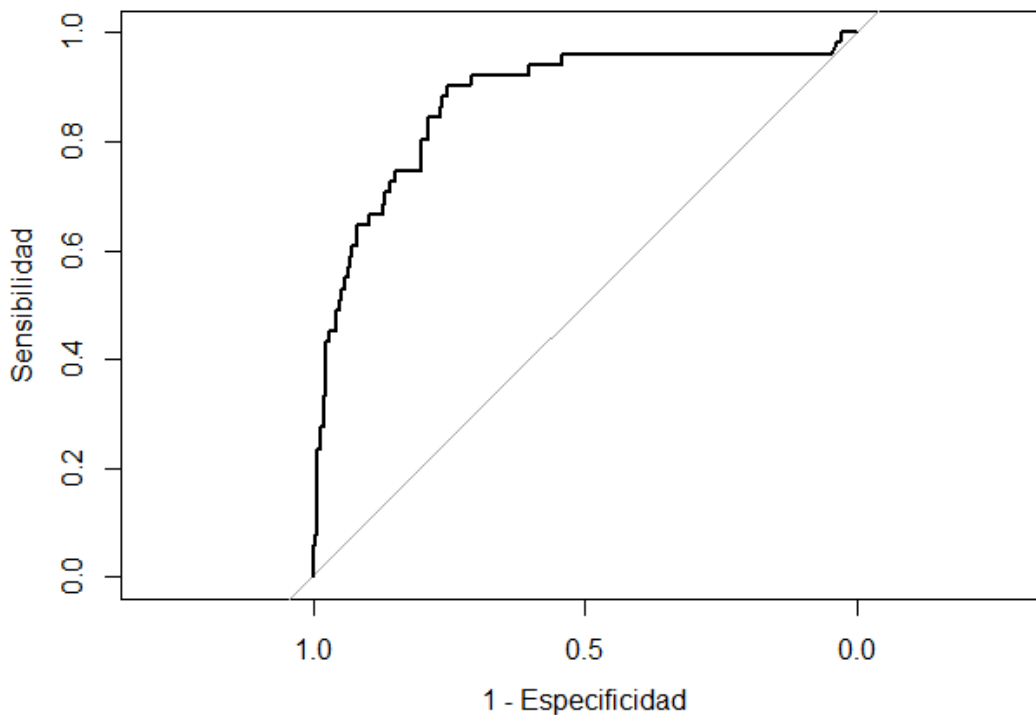
**TABLA 7. Modelo logístico multivariante para aparición de BLEE.**

		Coef.	OR	IC 95%	p-valor
Intercept		-3,7101			
Edad		-0,0049	0,995	(0,974-1,017)	0,649
Sexo	Mujer				
	Hombre	0,8309	2,296	(1,043-5,055)	0,039
Fumador	Si	1,5781	4,846	(2,376-9,882)	<0,001
HTA	Si	1,2066	3,342	(1,423-7,852)	0,006
Incont urin	Si	0,8290	2,291	(0,689-7,618)	0,176
ITUS repe	Si	1,5417	4,673	(2,271-9,614)	<0,001

HTA: hipertensión arterial. Incont urin: incontinencia urinaria. ITUs repetición: infecciones urinarias de repetición.

En la figura 2 se presenta la curva ROC. Su área bajo la curva fue de 0.802 (IC 95% 0.7307 – 0.8736).

**Figura 7. Curva ROC del modelo multivariante ajustado**



La ecuación del modelo multivariante logístico queda como sigue,

$$\text{Probabilidad de tener BLEE} = \frac{A}{1 + A}$$

con

$$A = \exp [ -3,7101 - 0,0049 \text{ EDAD} + 0,8309 \text{ SEXO} + 1,5781 \text{ TAB} + 1,2066 \text{ HTA} + 0,8290 \text{ INCONT} + 1,5417 \text{ ITUS} ]$$

donde: edad (años), sexo (1 hombre, 0 mujer), tabaquismo (1 si fuma, 0 no fuma), HTA (1 si tiene, 0 no tiene), incontinencia urinaria (1 si tiene, 0 no tiene), ITUS (1 si tiene, 0 no tiene).

La curva ROC del modelo multivariante obtenido presenta un área bajo la curva moderada. El área bajo la curva se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un par de individuos, uno con prevalencia PNA por *E.coli* BLEE y otro con prevalencia no BLEE seleccionados al azar al aplicarle la prueba basada en el modelo multivariante obtenido. Un área bajo la curva de 0,802 significa que un individuo seleccionado aleatoriamente del grupo de pacientes con pielonefritis por *E.coli* BLEE tendrá el 80,2% de las veces una probabilidad estimada por el modelo multivariante mayor que un individuo con PNA no BLEE elegido al azar de la misma población.

En las tablas 8 y 9 se presentan los diferentes puntos de corte de probabilidad de presentar BLEE que estima el modelo, con sus indicadores

de validez al 95% (sensibilidad y especificidad, índice de Youden, tasa de acierto, los valores predictivos y negativos con sus límites de confianza al 95% y los cocientes de probabilidad con sus límites de confianza al 95%) para cada punto de corte.

**Tabla 8. Indicadores de sensibilidad, especificidad, con sus límites de confianza al 95%, índice de Youden y tasa de acierto según los diferentes puntos de corte.**

Punto de corte	Sensibilidad	IC95% (S)	Especificidad	IC 95% (E)	Youden	Tasa acierto
0,05	94,10	(87,6-100,6)	34,90	(29,6;40,2)	0,290	43,20
0,10	70,60	(58,1-83,1)	72,40	(67,5;77,3)	0,430	72,10
<b>0,15</b>	<b>68,60</b>	<b>(55,9-81,3)</b>	<b>78,70</b>	<b>(74,2;83,2)</b>	<b>0,473</b>	<b>77,30</b>
0,20	62,70	(49,4-76,0)	82,90	(78,7;87,1)	0,456	80,10
0,25	52,90	(39,2-66,6)	91,10	(88,0;94,2)	0,440	85,80
0,30	51,00	(37,3-64,7)	92,70	(89,8;95,6)	0,437	86,90
0,35	47,10	(33,4-60,8)	94,30	(91,7;96,9)	0,414	87,70
0,40	35,30	(22,2-48,4)	96,80	(94,9;98,7)	0,321	88,30
0,45	33,30	(20,4-46,2)	97,50	(95,8;99,2)	0,308	88,50
0,50	33,30	(20,4-46,2)	98,40	(97,0;99,8)	0,317	89,30
0,55	27,50	(15,2-39,8)	98,40	(97,0;99,8)	0,259	88,50
0,60	15,70	(5,7-25,7)	99,00	(97,9;100,1)	0,147	87,40
0,65	13,70	(4,3-23,1)	99,00	(97,9;100,1)	0,127	87,20
0,70	13,70	(4,3-23,1)	99,00	(97,9;100,1)	0,127	87,20

El punto óptimo se corresponde con una probabilidad de tener BLEE del 15%, con una sensibilidad de 68,6% y especificidad de 78,7%. Los LRP positivos que generan incrementos de probabilidad para confirmar el diagnóstico de PNA BLEEs de forma importante (LRP > 10) se corresponden con un punto de corte del 40%. Los LRN que generan incremento de probabilidad de forma modera-importante para descartar el diagnóstico

(LRN alrededor del 0,1) se corresponde con una prevalencia del 5%. (tabla 9).

**Tabla 9. Valores predictivos con sus límites de confianza al 95% y cocientes de probabilidad con sus límites de confianza al 95%.**

Punto de corte	VPP	IC95%	VPN	IC95%	LRP	IC95%	LRN	IC95%
0,05	19,00	(14,2;23,8)	97,30	(94,3;100,3)	1,45	(1,3;1,6)	0,17	(0,1;0,5)
0,10	29,30	(21,3;37,3)	93,80	(90,8;96,8)	2,56	(2,1;3,1)	0,41	(0,3;0,6)
<b>0,15</b>	<b>34,30</b>	<b>(25,1;43,5)</b>	<b>93,90</b>	<b>(91,0;96,8)</b>	<b>3,22</b>	<b>(2,6;4,0)</b>	<b>0,40</b>	<b>(0,3;0,6)</b>
0,20	37,20	(27,0;47,4)	93,20	(90,3;96,1)	3,67	(2,8;4,7)	0,45	(0,3;0,6)
0,25	49,10	(35,9;62,3)	92,30	(89,3;95,3)	5,94	(4,1;8,5)	0,52	(0,4;0,7)
0,30	53,10	(39,1;67,1)	92,10	(89,1;95,1)	6,99	(4,7;10,4)	0,53	(0,4;0,7)
0,35	57,10	(42,1;72,1)	91,70	(88,7;94,7)	8,26	(5,2;13,0)	0,56	(0,4;0,7)
0,40	64,30	(46,6;82,0)	90,20	(87,0;93,4)	11,03	(6,0;20,4)	0,67	(0,5;0,8)
0,45	68,00	(49,7;86,3)	90,00	(86,8;93,2)	13,32	(6,7;26,6)	0,68	(0,6;0,8)
0,50	77,30	(59,8;94,8)	90,10	(86,9;93,3)	20,81	(8,7;49,9)	0,68	(0,6;0,8)
0,55	73,70	(53,9;93,5)	89,30	(86,0;92,6)	17,19	(7,2;41,2)	0,74	(0,6;0,9)
0,60	72,70	(46,4;99,0)	87,90	(84,5;91,3)	15,70	(5,1;48,6)	0,85	(0,8;1,0)
0,65	70,00	(41,6;98,4)	87,60	(84,2;91,0)	13,70	(4,4;42,4)	0,87	(0,8;1,0)
0,70	70,00	(41,6;98,4)	87,60	(84,2;91,0)	13,70	(4,4;42,4)	0,87	(0,8;1,0)

VPP: valor predictivo positivo; IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; LRP: razón de verosimilitud positiva; LRN: razón de verosimilitud negativa

## Adecuación del tratamiento antibiótico

En tratamiento fue inadecuado en 28 pacientes (7,63%)

En la tabla 10 se presentan los factores que se asociaron con el tratamiento inadecuado.

**Tabla 10. Factores que se asocian con la inadecuación del tratamiento**

		Adecuada ATB		Inadecuada ATB		p-valor
		n	%	n	%	
año_ingreso	2012	35	85,4	6	14,6	0,0043*
	2013	59	95,2	3	4,8	
	<b>2014</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	
	2015	58	93,5	4	6,5	
	2016	50	82,0	11	18,0	
	2017	53	88,3	7	11,7	
	<b>2018</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	
Enfermedad	control: no BLEE	307	97,2	9	2,8	<0,001*
	caso: BLEE	29	56,9	22	43,1	
edad	< 55 años	195	94,7	11	5,3	0,0075*
	55-74 años	78	83,9	15	16,1	
	>= 75 años	63	92,6	5	7,4	
Servicio	UEI	43	93,5	3	6,5	<0,001*
	MIN	22	88,0	3	12,0	
	UMCE	218	94,8	12	5,2	
	Urología	34	94,4	2	5,6	
	Urgencias	8	50,0	8	50,0	
	Otros	11	78,6	3	21,4	
Alcohol	No	304	93,0	23	7,0	0,0054*
	Si	32	80,0	8	20,0	

		Adecuada ATB		Inadecuada ATB		p-valor
		n	%	n	%	
CHARLSON	Ausencia	169	96,0	7	4,0	0,0123*
	Leve 1-2	108	87,8	15	12,2	
	Severa >=3	59	86,8	9	13,2	

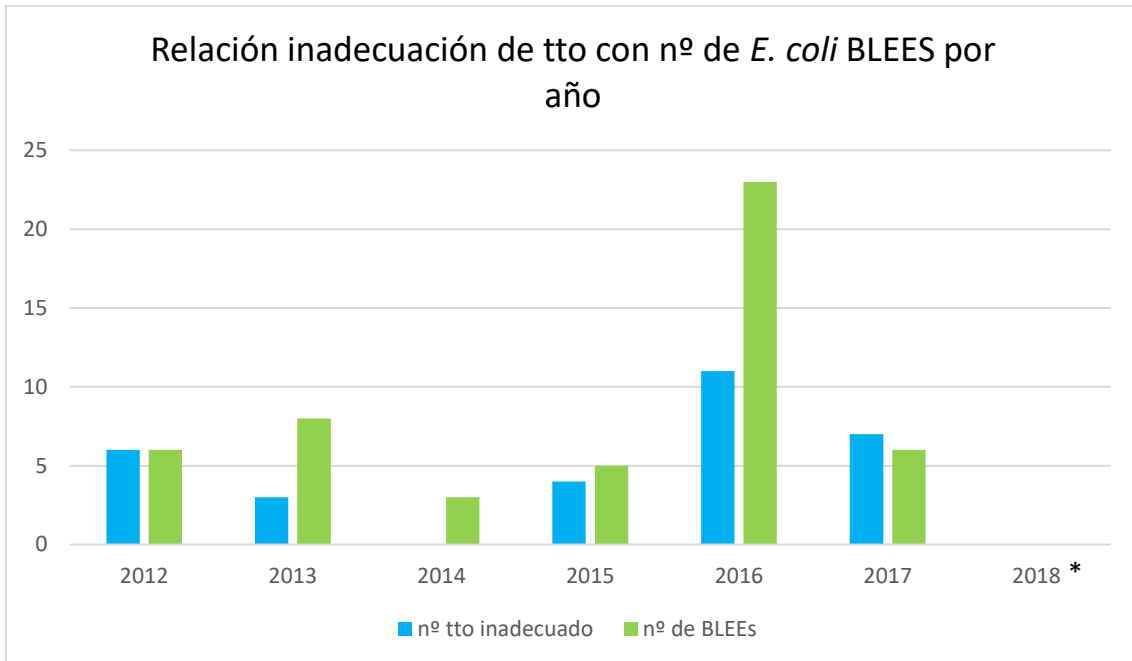
		Adecuada ATB		Inadecuada ATB		p-valor
		n	%	n	%	
ATB	no	301	93,2	22	6,8	0,0023*
	si	35	79,5	9	20,5	
ITUrepe	no	270	93,4	19	6,6	0,0130*
	si	66	84,6	12	15,4	
evolución	Curación	294	94,8	16	5,2	<0,001*
	recaída	35	74,5	12	25,5	

UEI: unidad de enfermedades infecciosas, MIN: Medicina Interna, UMCE: unidad de corta estancia, ATB: antibioterapia previa, ITUrepe: infecciones urinarias de repetición

Los factores asociados a la inadecuación de tratamiento antibiótico fueron: año de ingreso ( $p < 0,0043$ ), presencia de *E. coli* BLEE ( $p < 0,001$ ), la edad ( $p < 0,0075$ ), el alcohol ( $p < 0,0054$ ), las comorbilidades ( $p < 0,0123$ ), la antibioterapia previa ( $p < 0,0023$ ), el antecedente de ITUs de repetición ( $p < 0,0130$ ) (Tabla 10).

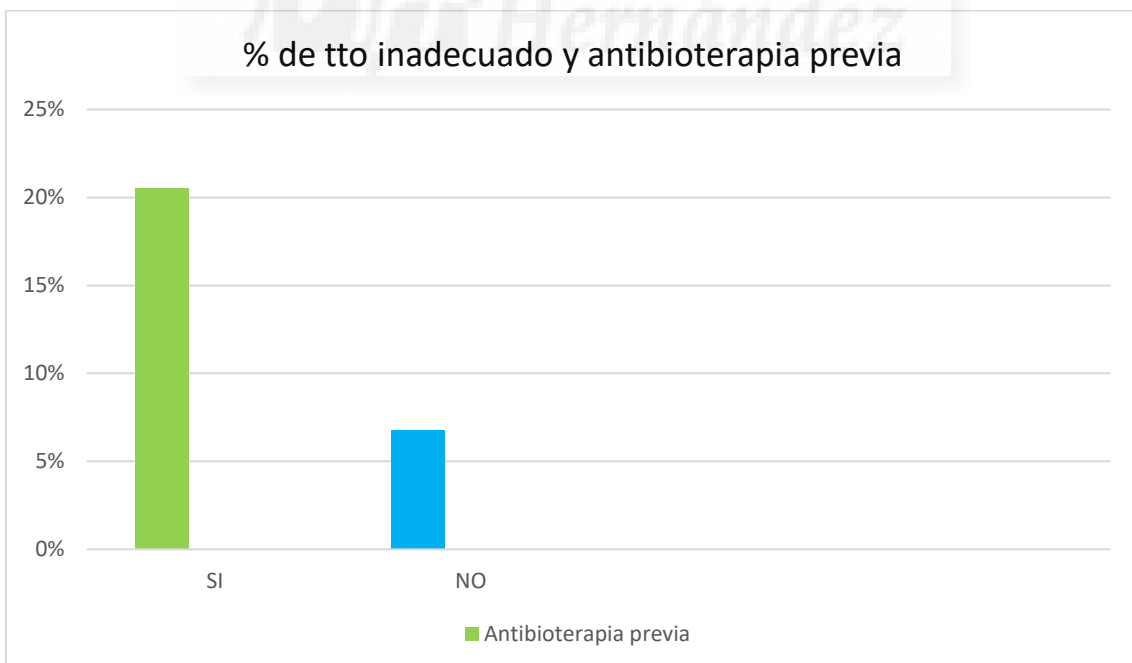


**Figura 8. Relación inadecuación de tto con nº de *E. coli* BLEES por año**

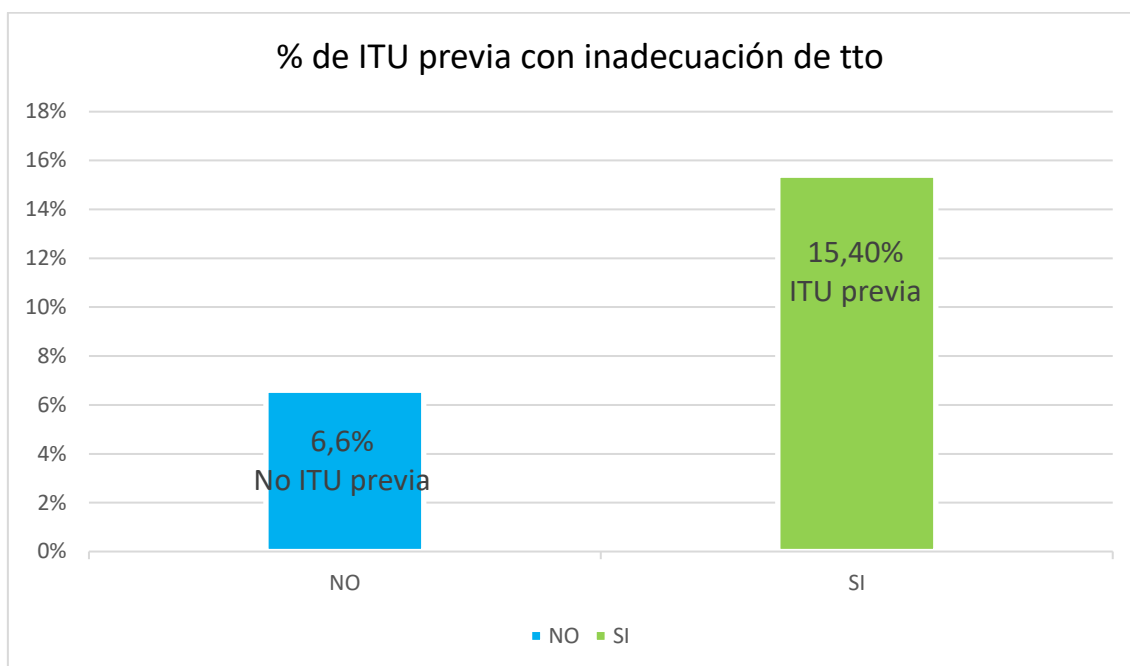


\*PNA incluidas de 1/01/2018 al 31/06/2018

**Figura 9. % de tto inadecuado y antibioterapia previa**



**Figura 10. % de ITU previa con inadecuación de tto**



La adecuación del tratamiento antibiótico no se asoció con la edad al separar por grupos de edad y sexo (tabla 11).

**Tabla 11. Prevalencia adecuación ATB por grupos de edad y sexo**

			Adecuada ATB		Inadecuada ATB		p-valor
			n	%	n	%	
Sexo mujer	edad	< 55 años	168	94,4%	10	5,6%	0,227
		55-74 años	56	88,9%	7	11,1%	
		>= 75 años	48	92,3%	4	7,7%	
hombre	edad	< 55 años	27	96,4%	1	3,6%	0,306
		55-74 años	22	73,3%	8	26,7%	
		>= 75 años	15	93,8%	1	6,3%	

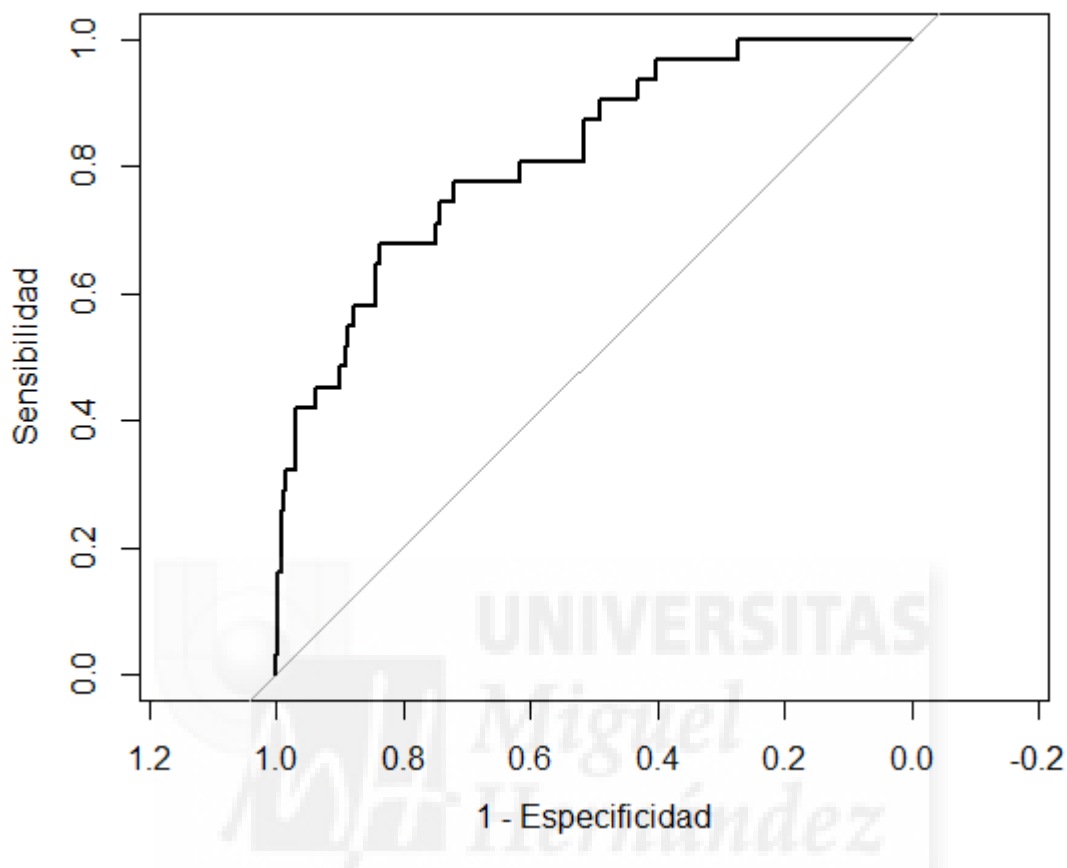
En el modelo multivariante, los factores que se asocian con inadecuación de la antibioterapia son el año ingreso, el servicio, el consumo de alcohol, las ITUs de repetición. La IRA se comporta como un factor protector.

**Tabla 12. Modelo logístico multivariante para inadecuación a ATB**

		OR	IC 95%	p-valor
Edad		1,015	(0,993-1,037)	0,181
Año ingreso		1,360	(1,035-1,788)	0,027
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	1,611	(0,588-4,415)	0,354
Servicio	UEI	1		
	MIN	2,776	(0,463-16,66)	0,264
	UMCE	0,956	(0,245-3,728)	0,948
	Urología	1,350	(0,196-9,306)	0,760
	urgencias	27,561	(4,965-153,002)	0,000
	Otros	9,743	(1,317-72,049)	0,026
Alcohol	Si	3,577	(1,124-11,385)	0,031
ITU repe	Si	3,592	(1,431-9,019)	0,006
IRA	Si	0,268	(0,084-0,853)	0,026

El servicio con mayor probabilidad de instaurar un tratamiento inadecuado es urgencias. Beber alcohol y tener ITUs de repetición aumentan la probabilidad de inadecuación de la antibioterapia. IRA disminuye la probabilidad de inadecuación ATB.

**Figura 11. Curva ROC del modelo multivariante**



En la figura 8, se presenta la curva ROC. Su área bajo la curva fue de 0,817 IC (0,7385-0,8955)

La curva ROC del modelo multivariante obtenido presenta un área bajo la curva moderada.

El área bajo la curva se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un par de individuos, uno con tratamiento adecuado y otro con tratamiento inadecuado seleccionados al azar al aplicarle la prueba basada en el modelo multivariante obtenido. Un área bajo la curva de 0,817 significa que un individuo seleccionado aleatoriamente del grupo de pacientes con tratamiento inadecuado tendrá el 81,7% de las veces un valor

de la prueba mayor que un individuo con tratamiento adecuado elegido al azar de la misma población. Esto quiere decir que el modelo multivariante obtenido presenta una exactitud moderada para identificar a los sujetos susceptibles de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado.

### 8.3 DISCUSIÓN

Al analizar la prevalencia de PNA por *E. coli* BLEE, observamos que los datos referidos a PNA son escasos y la mayoría de las publicaciones reflejan resultados globales de todos los aislamientos sin referencias específicas a PNA.

Nuestra prevalencia es similar a la observada por Talan et al de un 12%<sup>58</sup>, que analizaron 453 aislamientos de *E. coli* en pacientes con PNA. En EEUU, las infecciones por *E. coli* productoras de BLEE se han asociado predominantemente con pacientes expuestos a la asistencia sanitaria<sup>76</sup>.

Recientemente se han reportado los resultados de un estudio en Corea, donde se analizan 258 PNA por *E. coli*, de las cuales 219 se consideraron no asociadas a cuidados. Se obtuvo un 29% de aislamientos productores de BLEEs en las PNA de origen comunitario<sup>77, 78</sup>.

Como refleja el trabajo de Sánchez- García, en España, en los últimos años, ha aumentado la prevalencia de aislamientos de *E. coli* y otros patógenos multirresistente en orina. En este estudio se incluyeron los urocultivos de ITUS en general y se objetivó una prevalencia de *E. coli* BLEE en torno al 10%<sup>18</sup>. Además, en este trabajo se hace hincapié en la importancia del aumento de las resistencias tanto en pacientes hospitalizados<sup>18</sup> como de

origen comunitario <sup>77, 78</sup>, por las implicaciones que esta situación conlleva a la hora de elegir de forma adecuada el tratamiento empírico.

En el trabajo de Cantón et al <sup>67</sup> se observa que en Europa la prevalencia de cepas productoras de betalactamasas en infecciones urinarias comunitarias es superior a las de EEUU e inferior a las de Asia o Sudamérica

En el estudio NoDARS (2019) realizado en Europa septentrional, se estudió la resistencia a los antimicrobianos en muestras de ITUs ambulatorias de mujeres entre 18 y 65 años (incluyendo embarazadas). Se observó un 8,7% de microorganismos productores de BLEES, una tasa inferior a la de nuestro estudio, probablemente por la diferencia de los criterios de inclusión. Además, no recogen datos referidos específicamente a PNA <sup>27</sup>.

En otros trabajos revisados como el de Cantón et al <sup>67</sup> y el de Sánchez-García et al <sup>18</sup> se observa una tendencia ascendente en las resistencias, pero no están referidos específicamente a PNA, si no que se incluyen todos los aislamientos urinarios en ITUS <sup>67</sup>.

En el estudio de Sun Hee Park et al <sup>33</sup>, referido a PNA comunitarias, la prevalencia de *E.coli* BLEES se mantiene en torno a un 10%, similar a nuestros resultados.

La mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres menores de 55 años, un 42% presentaba algún tipo de comorbilidad y un alto porcentaje fumaban, prácticamente 1/3 presentaban HTA y 1/5 parte había tenido infecciones urinarias previas. La mayoría de nuestras PNA ingresaron en la Unidad de Corta Estancia (UMCE) como correspondería al tiempo estándar de ingreso de una PNA no complicada.

Sin embargo, los pacientes ingresados en UMCE presentaron un menor porcentaje de aislamientos por *E.coli* BLEEs que fueron superiores en los pacientes ingresados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI). Esta situación refleja que los pacientes más complejos tanto desde el punto de vista clínico como de tratamiento antibiótico son ingresados o trasladados a unidades especializadas.

El porcentaje de PNA complicadas en nuestro estudio (9,9%) fue inferior al comunicado en otros trabajos <sup>28, 58</sup>. En estos trabajos se incluyeron tanto PNA comunitarias como asociadas a los cuidados y el concepto de PNA complicadas fue más amplio que el considerado en nuestro estudio. En el estudio de Talan et al <sup>58</sup>, clasificaron como PNA complicadas a las que presentaban antecedente de embarazo, el sexo varón, la diabetes o las que tenían anomalías del tracto urinario (cálculos, portador de sonda en el último mes, etc), por lo que obtuvieron un 45% de PNA complicadas muy superior al nuestro. El trabajo de Sun Hee Park et al <sup>33</sup> muestra que no hay diferencias significativas en la gravedad de las PNA, aunque estén causadas por cepas productoras de BLEES.

En el análisis univariante la edad se asoció con la presencia de *E. coli* BLEEs, como ha sido reflejado en estudios previos. Sun Hee Park et al <sup>33</sup> en un estudio de casos y controles, encontraron que la edad, el uso previo de antibióticos, la DM, y las ITUs de repetición fueron factores de riesgo independiente para desarrollar PNA por *E.coli* BLEEs.

En nuestro análisis la prevalencia varía según la edad del paciente, solo en las mujeres; yendo desde un 8% en menores de 55 años hasta un 26% en personas mayores de 75 años. Probablemente en la población de edad

avanzada contribuyan el mayor número de comorbilidades y exposición a antibióticos por ITUs previas o relación con los cuidados sanitarios<sup>2,57</sup>.

Aunque, cuando aplicamos el análisis multivariante, esta relación no se mantuvo con significación estadística, nos parece importante resaltar que la edad podría ser un factor a tener en cuenta a la hora de proponer un tratamiento antibiótico empírico.

La presencia ITUs previas es un factor que se asocia a la presencia de *E. coli* BLEEs como se reflejan en otros estudios<sup>34, 71-73</sup>.

En el trabajo de Kyung-Hwa Park et al<sup>34</sup>, se estudiaron 229 PNA; se encontró un mayor porcentaje de resistencias en aquellos pacientes con comorbilidades (como las enfermedades hematológicas, la insuficiencia renal crónica), los que habían tenido contacto con la asistencia sanitaria o en los 3 meses anteriores habían estado expuestos a la toma de antibióticos (como fluorquinolonas o cefalosporinas de 3ª generación). Estas condiciones podrían estar asociadas al uso repetido de antibióticos que seleccionaría microorganismos multirresistentes.

Johnson et al<sup>71</sup>, evaluaron la capacidad de un modelo italiano para identificar a los pacientes con infección por uropatógenos productores de BLEE y desarrollar un modelo nuevo (Duke) basado en su epidemiología. Se trata de un estudio de casos y controles, donde se recogieron datos ITUs de pacientes hospitalizados, sin diferenciar origen comunitario de nosocomial. Observaron como en los dos modelos (modelo italiano y modelo de Duke) la edad avanzada, el uso previo de antibióticos, la ITU previa y el sondaje urinario, se comportaban como factores de riesgo de dichos gérmenes. Cuando realizaron el análisis multivariante las variables como la edad >70 años, la comorbilidad de Charlson y la inmunosupresión, no eran aplicables



en ninguno de los 2 modelos. Estos datos son similares a los encontrados en nuestros resultados.

Søraas et al <sup>72</sup>, realizaron un estudio de casos y controles en Noruega, país con baja prevalencia de BLEEs, para investigar los posibles factores de riesgo asociados a ITU por estas cepas. Recogieron 171 aislamientos de *E.coli* o *Klebsiella* productoras de BLEEs. Los resultados que obtuvieron fueron que el antecedente de ITU previa y los viajes a regiones de mayor riesgo (como África, Oriente Medio o Asia) se asocian con presentar microorganismos productores de BLEES. Nosotros no hemos recogido la variable de los viajes a regiones de riesgo en nuestro trabajo.

Un estudio prospectivo de cohortes realizado en Turquía por Azap et al <sup>73</sup>, muestra que el antecedente de ITU previa, toma de antibióticos en los 3 meses previos y la enfermedad prostática se relacionan con presentar una ITU por *E.coli* productor de BLEES en el análisis multivariante. En nuestro análisis univariante la ITU previa y el antecedente de uso de antibióticos en los 3 meses previos se asociaron de forma significativa con *E. coli* BLEE, sin embargo, en el análisis multivariante sólo el haber tenido una historia de ITUs previas se mantiene como factor de riesgo.

Aunque la HTA es muy prevalente en nuestra muestra, en el análisis multivariante se comporta como un factor independiente. No hemos encontrado estudios con resultados similares en la literatura revisada. Una

posible explicación, es que el daño vascular producido por la HTA podría favorecer la isquemia renal y aumentar la susceptibilidad a la infección.

Tampoco hemos encontrado en la literatura trabajos que asocien el tabaco con la aparición de resistencias, pero sí un estudio en el que el tabaco se comporta como un factor predictor de mortalidad en infecciones urinarias, probablemente relacionado con las características del huésped <sup>70</sup>.

Lefort et al <sup>70</sup> llevaron a cabo en Francia un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico para valorar los factores del huésped asociados a la gravedad de la bacteriemia por *E.coli*. La edad, las comorbilidades como la inmunosupresión, la DM y la adicción al tabaco estaban asociadas a mayor mortalidad en el análisis univariante. Cuando se realizó el análisis multivariante, el tabaco no mantuvo dicha asociación, aunque sí en la tasa global de muerte.

### **Adecuación del tratamiento**

En nuestro estudio no hemos observado diferencias en la adecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial respecto a la edad o el sexo.

En la literatura revisada encontramos escasas referencias a la adecuación del tratamiento antibiótico empírico. Ward G et al <sup>40</sup> en un trabajo de los años 90 analiza el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol dos dosis iv y posteriormente oral evitaría el ingreso de PNA ambulatorias, en pacientes mujeres >14 años, sin incluir a los varones por considerarlos como infecciones complicadas. La adecuación fue de 95.4%, pero se trata de PNA

ambulatorias y de una pauta antibiótica que consideraríamos inaceptable en el momento actual.

Singh KP. et al<sup>41</sup>, realizaron un metaanálisis para la valoración de adecuación de tratamiento antibiótico y efectos secundarios, evaluando 3 fármacos (levofloxacin, imipenem y doripenem), comparados con placebo. Para ello seleccionaron ensayos clínicos de pacientes >18 años con ITU (incluyendo hospitalizados con PNA), pero no analizaron las características de los pacientes. La adecuación en este estudio fue de un 80.1%, no siendo objetivo del estudio identificar factores asociados a la inadecuación del tratamiento.

Los factores que se asocian con la inadecuación ATB en nuestro caso son el año de ingreso, la presencia de BLEE, la edad de los pacientes, el servicio en el que ingresan, el alcohol, la comorbilidad, la antibioterapia previa, el antecedente de ITUS previas y la evolución posterior.

Cuando realizamos el análisis multivariante, los factores que se asocian con inadecuación de la antibioterapia son el año ingreso, servicio de ingreso, el alcohol, las ITUS previas. La IRA se comporta como un factor de protección.

La adecuación varía ampliamente a lo largo de los años del estudio, siendo la más adecuada en 2014 y la peor en 2016. Estos datos podrían estar relacionados con el mayor porcentaje de aislamientos de *E. coli* BLEEs en 2016 y el menor en 2014.

El servicio con mayor probabilidad de inadecuación del tratamiento ATB en nuestro trabajo es urgencias, también observado en un estudio francés<sup>79</sup>, donde concluyeron que este hecho podría explicarse por el menor cumplimiento de las recomendaciones por parte de los clínicos de este servicio. Otra posible explicación que daban los autores era la alta rotación de pacientes en los servicios de urgencias, que requieren una gestión rápida. Además, los prescriptores en esos servicios, en ocasiones, no tienen una formación específica en enfermedades infecciosas.<sup>79</sup>

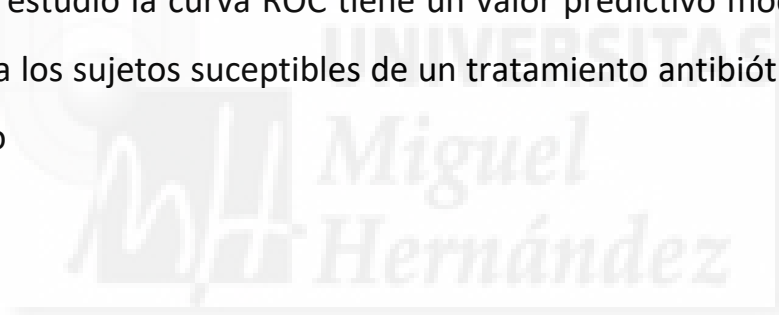
Además, hemos encontrado que la asociación con la ingesta de alcohol y el antecedente de haber tenido ITUS previas aumenta también la probabilidad de elegir un tratamiento antibiótico inadecuado. No tenemos una explicación respecto al alcohol y tampoco hemos encontrado referencias en este sentido. Las ITUs previas pueden condicionar el uso de antibióticos previos y la aparición de resistencias lo que puede influir en el tratamiento empírico inadecuado.

En el estudio de Deconinck et al<sup>79</sup>, la presencia de IRA se relaciona con una mejor adecuación del tratamiento, probablemente porque los clínicos que atienden a estos enfermos sigan mejor las recomendaciones terapéuticas en el caso de ITUS más complejas. La IRA puede presentarse en el contexto de la sepsis y en este escenario el tratamiento empírico de la PNA incluye habitualmente un carbapenem.

Este mismo estudio<sup>79</sup> analiza la calidad de la terapia antibiótica en ITUS y trata de identificar los factores que podrían estar asociados a la inadecuación del tratamiento. Se trata de un estudio de cohorte

retrospectivo de un solo centro en el que se incluyeron 228 pacientes con ITU, la mayoría fueron mujeres, con edad media de 73 años. Observaron un mayor tratamiento inadecuado en cistitis comparado con PNA, probablemente por la menor gravedad las primeras. También concluyen que la terapia antibiótica en el caso de pacientes con sondaje urinario, o IRA se realiza de forma más adecuada. Los pacientes cirróticos y diabéticos mostraron un porcentaje mayor de tratamiento inadecuado. Pero en el análisis multivariante no se mostraron como factores de riesgo independiente, probablemente por el escaso número de pacientes en la muestra.<sup>79</sup>

En nuestro estudio la curva ROC tiene un valor predictivo moderado para identificar a los sujetos susceptibles de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado



#### **8.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

Nuestro estudio tiene limitaciones. Una de ellas es que se trata de un estudio realizado en un solo hospital, por lo que para poder extrapolar los resultados necesitan ser corroborados en otros contextos.

Al ser un estudio retrospectivo, la recogida de datos se realizó a partir de los datos registrados en las historias clínicas pudiéndose haber perdido algunos de ellos. Si bien, todos los predictores del modelo se encontraban presentes antes de la aparición de la PNA.

Además, se han producido cambios en la definición de sepsis en los últimos años, por lo que para homogeneizar la muestra nos hemos basado en los criterios de 2012 lo que podría haber modificado la recogida de datos.

Otra de nuestras limitaciones ha sido que hemos incluido sólo las PNA que han sido ingresadas en el hospital, por la imposibilidad de reclutar todos los datos de aquellas que son tratadas de forma ambulatoria, lo que podría estar infraestimando los resultados.

Como fortaleza resaltar que el modelo obtenido del análisis multivariante junto con el cálculo de la probabilidad de tener *E.coli* BLEE a través de la ecuación logística y los cálculos para cada punto de corte de probabilidad de tener *E.coli*. BLEE, de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad, es de gran relevancia para la práctica clínica.

Según la interpretación de los indicadores epidemiológicos, el punto de corte de probabilidad de tener *E.coli* BLEE de 0,15, es el que maximiza la sensibilidad y especificidad, pero se puede elegir cualquier otro dependiendo si se quiere una sensibilidad más alta (pocos falsos negativos) o una especificidad más alta (pocos falsos positivos).

En la práctica clínica, si un paciente acude con sospecha de PNA, se le medirían las variables del modelo obtenido, se sustituirían estos valores en la ecuación y se obtendría la probabilidad de tener infección de *E.coli* BLEE. Si se quiere clasificar a este nuevo paciente como que tendrá PNA por *E.coli*

BLEE o no, se puede elegir un punto de corte de probabilidad a partir del cual clasificaremos al paciente como que “tendrá *E.coli* BLEE” si su probabilidad es mayor que este punto de corte elegido.

## **8.5 IMPLICACIONES FUTURAS**

La aplicabilidad de nuestras conclusiones se limita a nuestro Departamento, ya que la población de estudio, y patrón de sensibilidades/resistencias puede ser diferentes en otros Departamentos.

En la práctica clínica, ante la sospecha de un paciente con PNA, se aplicaría la ecuación del modelo obtenido para conseguir la probabilidad de tener infección de *E.coli* BLEE y nos ayudará a decidir un tratamiento antibiótico adecuado.

En este momento, estamos estudiando la forma de aplicar el modelo en nuestro hospital para analizar su validez y si su aplicación condicionaría una modificación sobre la decisión del tratamiento antibiótico.

Estamos pendientes analizar los antibióticos utilizados y las resistencias a los mismos, lo que nos ayudaría a conocer el uso de la antibioterapia en nuestro departamento.

Con dichos resultados el siguiente paso sería desarrollar una vía clínica de actuación en los pacientes que ingresen por PNA en nuestro hospital, para mejorar el uso racional de antibióticos que constituye la base de los programas de los equipos PROA a nivel hospitalario.

El desarrollo de la vía clínica implicaría una mejora de la estancia hospitalaria y posteriormente valoraríamos el impacto de su implementación.







## **9. CONCLUSIONES**



- La prevalencia *E.coli* BLEE en PNA comunitarias en nuestro estudio es de un 13.9%.
- El antecedente de ITU de repetición, incontinencia urinaria, tabaco e ingreso en urgencias, se asocian con la presencia de *E.coli* BLEEs en la PNA comunitarias que ingresan en el hospital.  
El modelo multivariante obtenido es relevante para la práctica clínica a la hora de diagnosticar pielonefritis *E.coli* BLEE obteniendo una buena capacidad discriminativa.
- Las PNA comunitarias por *E.coli* BLEE que ingresan en el hospital se pueden predecir en un 77,6% con el modelo aplicado.
- El tratamiento antibiótico empírico es adecuado en un alto porcentaje (92,37%). El servicio de ingreso, el beber alcohol, el aislamiento de *E. coli* BLEE en los cultivos y el antecedente de ITUs de repetición se asocian con inadecuación del tratamiento mientras que la IRA se comporta como un factor protector. El modelo multivariante obtenido presenta una exactitud moderada para identificar a los sujetos susceptibles de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado.
- Se deben de tener en cuenta estas circunstancias a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico en un paciente con PNA comunitaria que precisa ingreso hospitalario.





## **10. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS**



ANEXO 1: TABLA DE RECOGIDA DE DATOS.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	FORMATO
ID (nº identificación)	Número de identificación	Numérico
FN (fecha de nacimiento)	Fecha de nacimiento del paciente	Fecha (dd/mm/aa)
Enfermedad	Si el paciente presenta o no la enfermedad	Categórica: (0.control= no BLEE, 1.caso= BLEE)
edadcuart	Edad; menor o mayor de 50	Categórica: (0.<50, 1.>50)
edad	Edad del paciente	Numérico
Género	Género del paciente	Categórica: (0.mujer, 1.hombre)
Duracióningreso	Duración del ingreso en días	Numérico
Tipoingreso	Primer ingreso o reingreso (en los últimos 30 días)	Categórica: (0.primer ingreso, 1.reingreso)
Servicio	Servicio donde ingresa	Categórica: (0.UEI, 1.MIN, 2.UMCE, 3.UROLOGIA, 4.URGENCIAS, 5.OTROS)
Tabaquismo	Fumador de cualquier cantidad de tabaco.	Categórica: (0.si, 1.no)
Alcohol	>dos copas de vino o cerveza en hombres (entre 20 y 24 gramos de alcohol) y la mitad en mujeres.	Categórica: (0.si, 1.no)
Sondaje Permanente	Portador de sonda permanente	Categórica: (0.no, 1.si)
Cirugia	Antecedente de cirugía del paciente	Categórica: (0.no, 1.pasada>3meses, 2.reciente>3meses, 3.actual)
HTA	TAS > 140 y/o TAD 90 mmHg o tratamiento para HTA.	Categórica: (0.no, 1.si)
DM	Historia de DM, tratamiento con antidiabético/insulina o HbA1c >6,5%	Categórica: (0.no, 1.si)
Hepatopatía	Estar diagnosticado de hepatopatía.	Categórica: (0.no, 1.si)
RVU	Presencia de Reflujo vesicoureteral	Categórica: (0.no, 1.si)

MFVU	Paciente con malformación vesicoureteral	Categórica: (0.no, 1.si)
Encamado	Paciente encamado previo al ingreso	Categórica: (0.no, 1.si)
Dependiente	Paciente dependiente para las actividades de la vida diaria	Categórica: (0.no, 1.si)
Índice de Charlson	Puntuación del índice de Charlson	Numérica
UPP	Presencia de úlceras por presión	Categórica: (0.no, 1.si)
CV	Enfermedad cardiovascular: coronaria o cerebrovascular	Categórica: (0.no, 1.si)
EPOC	Estar diagnosticado de EPOC.	Categórica: (0.no, 1.si)
UCI	Ha precisado ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos	Categórica: (0.no, 1.si)
Vía central	Ha sido portador de vía central durante el ingreso	Categórica: (0.no, 1.si)
Neoplasia sólida	Neoplasia activa	Categórica: (0.no, 1.si)
IRC	Estar diagnosticado de ERC (FG <60 ml/min).	Categórica: (0.no, 1.si)
Litiasis	Paciente con litiasis en el momento del ingreso	Categórica: (0.no, 1.si)
Inconturin	Presencia de incontinencia urinaria	Categórica: (0.no, 1.si)
VIH	Serología + para VIH	Categórica: (0.no, 1.si)
ATB	Toma de antibióticos en el momento de antibióticos por cualquier causa	Categórica: (0.no, 1.si)
ITUrepe	Infecciones urinarias de repetición	Categórica: (0.no, 1.si)
Ttoprofi	Toma de tratamiento antibiótico profiláctico	Categórica: (0.no, 1.si)
Sepsis	Criterios publicados en Crit Care Med 2001, 2003(31):1250–1256, previos a la aparición del consenso Sepsis-3.	Categórica: (0.no, 1.si)
PNAComplicada	nefritis aguda focal, absceso intrarrenal corticomedular, absceso perirrenal,	Categórica: (0.no, 1.si)



	necrosis papilar o pielonefritis enfisematosa	
Analítica	Valores analíticos Hb Leucocitosis Cr PCRelev PCT	Numérica
IRA	Valor aumentado de Creatinina (del rango normal)	Categórica: (0.normal, 1.patológica)
Orina	Análisis del sedimento urinario	Categórica: (0.normal, 1.patológica)
Ecografíaopatológica	Resultado patológico de la ecografía	Categórica: (0.no, 1.si)
Urocultivo	Resultado del urocultivo	Categórica: (0.negativo, 1.positivo)
Urocultivo: antibiograma	Sensibilidades a los siguientes antibióticos: Amoxi-clavulánico Ampicilina Cefalotina Cefazolina Cefepime Cefoxitina Ceftazidima Cefuroxima Cefotaxima Ertapenem Fosfomicina Gentamicina Imipenem Ácido nalidixico Nitrofurantoina Pipe/Tazo Tobramicina TMP-SMX Cefuroxima-axetilo Ciprofloxacino	Categórica: ( 0. Resistente, 1 sensible, 2 intermedio, 3 no realizado)
HC	Aislamiento de uno o varios microorganismos en hemocultivos.	Categórica: (0.negativo,1.positivo)
HC: antibiograma	Sensibilidad a los diferentes antibióticos. Amikacina Amoxi-clavulanico	Categórica: ( 0. Resistente, 1 sensible, 2 intermedio, 3 no realizado)

	Ampicilina Aztreonam Cefazolina Cefepime Cefuroxima Ertapenem Gentamicina Imipenem Levofloxacinp Pipe/Tazo Tobramicina TMP-SMX Cefuroxima-axetilo Ciprofloxacino	
ATB1empi	Antibiótico utilizado de forma empírica, previo resultado de antibiograma	Categórica: (0.Ninguno 1.Amoxi-clavulánico 2.AG 3.Ampicilina 4.Cefalosporina 5. carbapenem 6.TMP-SMX 7.Quinolonas 8.Otros)
ATB2empi	Antibiótico utilizado de forma empírica en combinación, previo resultado de antibiograma	Categórica: (0.Ninguno 1.Amoxi-clavulánico 2.AG 3.Ampicilina 4.Cefalosporina 5. carbapenem 6.TMP-SMX 7.Quinolonas 8.Otros)
AdecuacionATB	El microorganismo aislado es sensible al antibiótico usado de forma empírica	Categórica: (0.adeucado 1.inadecuado)
Ttoalta	El paciente es dado de alta con antibiótico	Categórica: (0.no 1.si)
ATB1alta	Antibiótico pautado para tratamiento al alta	Categórica: (0.Ninguno 1.Amoxi-clavulánico 2.AG 3.Ampicilina 4.Cefalosporina 5. carbapenem 6.TMP-SMX 7.Quinolonas 8.Otros)
ATB2alta	Antibiótico concomitante pautado	Categórica: (0.Ninguno

	para el tratamiento al alta	1.Amoxi-clavulánico 2.AG 3.Ampicilina 4.Cefalosporina 5. carbapenem 6.TMP-SMX 7.Quinolonas 8.Otros)
Complicaciones	Si ha presentado complicaciones durante el ingreso no a nivel renal	Categórica: (1.No, 2.Si)
Evolución	Evolución del paciente durante el ingreso	Categórica: (0.Curación, 1.Recaída, 2.Exitus)
Urocontrol	Se ha relizado Urocultivo de control tras finalizar tratamiento	Categórica: (0.No, 1.Negativo, 2.Persistencia, 3.Diferente germen)
UHD	El paciente se ha dado de alta con hospitalización a domicilio	Categórica: (0.No 1.Sí)
Estudiocolonización	Estudio de colonización; portadores de BLEEs	Categórica: (0.Sí,1.No)
ColonizaciónP	Resultado de colonización perineal	Categórica: (0.Negativo,1.Positivo, 2.No realizado)
ColonizaciónF	Resultado de colonización faringea	Categórica: (0.Negativo, 1.Positivo, 2.No realizado)

## **11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**





1. Laupland K, Ross T, Pitout J, Church D, Gregson D. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection*. 2007; 35:150–3
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G Miller, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): e103-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
3. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Florian M, Wagenlehner F M E, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 (Suppl.): 64 – 70.
4. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan 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; 16:147-151. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02941.x>.
5. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:273–280. <https://doi.org/10.1086/519268>.
6. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40: 754-61.

7. Peleg, A. Y.; MacLaren, G.; Hoy, J. (2007). Acute Pyelonephritis: Management Steps That Remain Unresolved. *Clinical Infectious Diseases*, 45(9), 1249–1249. doi:10.1086/522283
8. Bruyère F, Vidoni M, Péan Y, Ruimy JA, Elfassi R. Bacteriological analysis of more than 600 febrile urinary infections managed in a community health network. *Prog Urol* 2013; 23:890–898. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2013.03.00>
9. Eurosurveillance Editorial Team. ECDC publishes 2014 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill* 2015; 20(46): pii\_30068. <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30068>.
10. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005; 142: 20-7
11. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum lactamases. *J Antimicrob Chemother* . 2006; 57:780 –783. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl035>.
12. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Ulla Kärkkäinen, Pauli Kuosmanen, Pertti Lipponen, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-99. <https://www.jstor.org/stable/4459171>
13. Ben Chaabene T, Ben hamed S, Ben Jemaa M, Ben hassen A, Ben Redjeb S, Boukadida J. Antibiotherapie des pyelonephrites aigues

communautaires de l'adulte. Rev Tun Infectiol, Janvier 07, Vol 1, N°1, 31 - 35

14. Pigrau C. Nosocomial urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:614-24.

15. Stamm WE, Hooton TM, Johnson JR, Johnson C, Stapleton A, Roberts P L, et al. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 1989; 159:400-6

16. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:247–256. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00168-0).

17. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC study): implications on empiric therapy. *Med Clin (Barc)*; 2011; 136:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.02.042>.

18. Sánchez-García J.M, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolution of the antibiotic-resistance of microorganisms causing urinary tract infections: A 4-year epidemiological surveillance study in a hospital population. *Rev Clin Esp*. 2019;219(3):116-123

19. European Association of Urology (EAU). Guidelines on urological infections; 2017. Available from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Accessed on June 8, 2019.

20. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2017;129(2):242- 258.



21. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout J D D, Quentin C, Calbo E S, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49:682.
22. Kliebe, C; Nies, B A; Meyer, J F; Tolxdorff-Neutzling, R M; Wiedemann, B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; Aug;28(2):302-7. doi: 10.1128/AAC.28.2.302.
23. Paterson, D. L.; Bonomo, R. A. Extended-Spectrum -Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews* 2005, 18(4), 657–686. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
24. Doi, Y.; Park, Y. S.; Rivera, J. I.; Adams-Haduch, J. M.; Hingwe, A.; Sordillo, et al. Community-Associated Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2013, 56(5), 641–648. doi:10.1093/cid/cis942
25. Karlowsky JA, Legace-Wiens P, Adam H, Baxter, Melanie R.; Laing, Nancy M.; Walkty, Andrew J. et al. In Vitro Susceptibility of Urinary Isolates of *Escherichia coli* to First- and Second-Line Empirically Prescribed Oral Antimicrobial Agents: CANWARD Surveillance Study Results for Canadian Outpatients from 2007 to 2016. *Int J Antimicrob Agents*. 2019. pii: S0924857919301062-. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.04.012
26. Rank EL, Lodise T, Avery L, Bankert E, Dobson E, Dumyati G, et al. Antimicrobial Susceptibility Trends Observed in Urinary Pathogens Obtained From New York State. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(11):1-6. DOI: 10.1093/ofid/ofy297

27. Sofia Ny, Petra Edquist, Uga Dumpis, Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela, Julia Hermes, Anna-Maria Kling et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. J Glob Antimicrob Resist. 2018; 17:25-34. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.004
28. Talan D., Takhar S, Krishnadasan A, Abrahamian F M, Stamm Walter E , and Moran G J. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli Infection among Emergency Department Patients with Pyelonephritis Antibiotic Resistance in Pyelonephritis. Clin Infect Dis 2008:Nov 1;47(9):1150-8. doi: 10.1086/592250. <http://cid.oxfordjournals.org>
29. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev 2013; Oct;26(4):744-58. doi: 10.1128/CMR.00023-13.
30. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E, et al. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase–Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis. August 2016; 63: 310–318. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw283>
31. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Strandén A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. Clin Infect Dis. 2012; 55(11), 1505–1511. <https://doi.org/10.1093/cid/cis770>

32. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, Riera M, Nicolás C, Monistrol O, et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 15;52(6):743-9. doi: 10.1093/cid/ciq238. PMID: 21367727.
33. Park SH, Choi SM, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JK et al. Impact of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Production on Treatment Outcomes of Acute Pyelonephritis Caused by *Escherichia coli* in Patients without Health Care-Associated Risk Factors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59 (4):1962-68. doi:10.1128/AAC.04821-14
34. Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, et al. Factors associated with ciprofloxacin and cefotaxime resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis*. 2014; 23:8 –13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.021>.
35. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):380-91. doi: 10.1056/NEJMra041359. PMID: 15673804.
36. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004 Jan 6;140(1):26-32. doi: 10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008. PMID: 14706969.
37. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):908-16. doi: 10.3201/eid1806.110139. PMID: 22607885; PMCID: PMC3358139.

38. Lee JA, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Kang SJ, Park SY, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* (Larchmont, N.Y.). 2011 Jun; 17(2):267-273. DOI: 10.1089/mdr.2010.0134. PMID: 21388296.
39. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen S H, Ollgren J, et al. Antimicrobials Increase Travelers' Risk of Colonization by Extended-Spectrum Betalactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 837–846, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu957>
40. Ward G, Jordan RC, Severance HW. Treatment of pyelonephritis in an observation unit. *Ann Emerg Med*. 1991; Mar;20(3):258-61. doi: 10.1016/s0196-0644(05)80935-7.
41. Singh KP, Li G, Mitrani-Gold FS, Kurtinecz M, Wetherington J, Tomayko JF, Mundy LM. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov; 57(11):5284-90. doi: 10.1128/AAC.01257-13. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23939900; PMCID: PMC3811298.
42. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis* 2015; Aug 5;15:313. doi: 10.1186/s12879-015-1054-1.

43. Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Aug; 41(8):1830-1. doi: 10.1128/AAC.41.8.1830. PMID: 9257772; PMCID: PMC164016.
44. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr; 56(4):2173-7. doi: 10.1128/AAC.05913-11. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22290982; PMCID: PMC3318320
45. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun; 56(6):2888-93. doi: 10.1128/AAC.06301-11. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22430969; PMCID: PMC3370719.
46. Berg ML, Crank CW, Philbrick AH, Hayden MK. Efficacy of ertapenem for consolidation therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative infections: a case series report. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2008 Feb; 42(2):207-212. DOI: 10.1345/aph.1k365. PMID: 18230703.
47. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jul;

56(7):3936-42. doi: 10.1128/AAC.05419-11. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547616; PMCID: PMC3393468

48. Seo YB, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. BMC Infect Dis. 2017 Jun 7; 17(1):404. doi: 10.1186/s12879-017-2502-x. PMID: 28592240; PMCID: PMC5463388.

49. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Sep 11; 320(10):984-994. doi: 10.1001/jama.2018.12163. Erratum in: JAMA. 2019 Jun 18;321(23):2370. PMID: 30208454; PMCID: PMC6143100

50. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin- tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jun; 50(6):2244-7. doi: 10.1128/AAC.00381-05. PMID: 16723596; PMCID: PMC1479103

51. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. J Antimicrob Chemother. 2008 Nov; 62(5):895-904. doi: 10.1093/jac/dkn311. Epub 2008 Aug 1. PMID: 18676620; PMCID: PMC8445635.

52. Levasseur P, Girard AM, Miossec C, Pace J, Coleman K. In Vitro Antibacterial Activity of the Ceftazidime-Avibactam Combination against Enterobacteriaceae, Including Strains with Well-Characterized  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Apr; 59(4): 1931–1934. doi: 10.1128/AAC.04218-14
53. Newman, Joseph V., Sergey Izmailyan, Corey Fyfe and Larry Tsai. “1963. Combined Microbiological Response Rates From Two Phase 3 Trials Demonstrating the Activity of Eravacycline in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infections: A Pooled Analysis of IGNITE1 and IGNITE4.” *Open Forum Infectious Diseases* 5 (2018): S568 - S569.
54. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 27; 69(12):2045-2056. doi: 10.1093/cid/ciz181. PMID: 30861061; PMCID: PMC6880332.
55. Munoz-Price LS, Hooper DC, Hall KK. Extended-spectrum beta-lactamases. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) © 2022 UpToDate,
56. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 11; 320(10):984-994. doi: 10.1001/jama.2018.12163. Erratum in: *JAMA*. 2019 Jun 18; 321(23):2370. PMID: 30208454; PMCID: PMC6143100.

57. Buonaiuto VA, Marquez I, De Toro I, Joya C, Ruiz-Mesa JD, Seara R, et al. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: a prospective observational single hospital-based study. *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 10; 14:639. doi: 10.1186/s12879-014-0639-4. PMID: 25492862; PMCID: PMC4267459.
58. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Mower WR, Moran GJ; EMERGENCY ID Net Study Group. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infections in Patients with Pyelonephritis, United States (1). *Emerg Infect Dis.* 2016 Sep; 22(9):1594–603. doi: 10.3201/eid2209.160148. PMID: 27532362; PMCID: PMC4994338.
59. Lee S, Song DY, Cho SH, Kwon KT. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb Drug Resist.* 2014; 20(1):39–44.
60. Bouchillon SK, Badal RE, Hoban DJ, Hawser SP. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of gram-negative bacilli in the United States: results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program: 2009–2011. *Clin Ther* 2013; 35:872–877. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.03.022>.
61. Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker MEA, Monen JC, Muilwijk J, de Greeff SC, et al. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One* 2014.9:e86634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086634>.
62. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann*



Intern Med. 1993 Sep; 119(5):353-358. DOI: 10.7326/0003-4819-119-5-199309010-00001. PMID: 8135915.

63. Rolf A, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. “Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*.” Scand J Infect Dis. 2012 Jan; 44(1):51-4. doi: 10.3109/00365548.2011.592987.

64. Lucet JC, Decré D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblangy C, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital. Clin Infect Dis. 1999 Dec; 29(6):1411-8. doi: 10.1086/313511. PMID: 10585788.

65. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998 Jan; 42(1):53-58. DOI: 10.1128/aac.42.1.53. PMID: 9449260; PMCID: PMC105455.

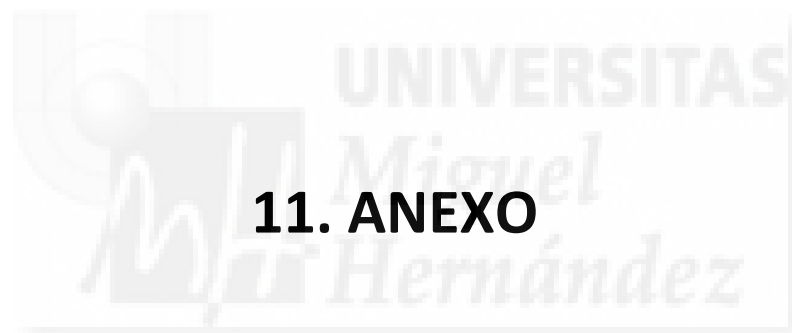
66. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: an overview. Int J Environ Res Public Health 2013; 10:6235– 6254. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>.

67. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of ESBL-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2008; 14 (Suppl. 1): 144–153

68. Arana. D.M, Rubio M, Alós JI. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003–2014) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35(5):293–298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.018>

69. Morosini MI, del Campo R. Infecciones del tracto urinario y resistencia antimicrobiana. *Rev Clin Esp.* 2019; 219: 149-150  
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.12.003>
70. Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther P, Branger C, Mentre F for the COLIBAFI Group. Host Factors and Portal of Entry Outweigh Bacterial Determinants To Predict the Severity of *Escherichia coli* Bacteremia *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 777–783 doi:10.1128/JCM.01902-10
71. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *enterobacteriaceae* on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34:385–92.  
<http://dx.doi.org/10.1086/669858>
72. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jennum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *enterobacteriaceae*—a case–control study in a low prevalence country. *PLoSOne.* 2013; 8:e69581.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069581>
73. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan 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; 16:147–51.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02941.x>
74. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. *Intensive Care Med* 2013; 39:165-228 <https://DOI.10.1007/S00134-012-2769-8>

75. BOE, núm.294, 6 de diciembre de 2018; 119788-119857 (70 pag).  
<https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
76. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34:385–92.  
<http://dx.doi.org/10.1086/669858>
77. Hyun M, Lee JY, Kim HA, Ryu SY. Comparison of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Acute Pyelonephritis in Korean Patients. *Infect Chemother.* 2019 Jun; 51(2):130-141. doi: 10.3947/ic.2019.51.2.130. PMID: 31270992;PMCID:PMC6609746.
78. Treviño M, Losada I, Fernández-Pérez B, Coira A, Pena-Rodríguez MF, Hervada X, Study Group SOGAMIC for the study of resistance in Galicia. Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* producing urinary tract infections in Galicia (Spain). *Rev Esp Quimioter.* 2016;29:86--9
79. Laurène D, Maillard H, Lemaître M, Barbottin E, Bakhache E, Galpérine T et al . “Évaluation de la qualité de l’antibiothérapie des infections urinaires dans le service de médecine polyvalente post-urgence du CHRU de Lille: une étude de cohorte rétrospective.” *La Revue de Médecine Interne.* 2015; 36:728-737.





Article

# Factors Associated with Acute Community-Acquired Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*

Mónica Romero Nieto <sup>1,2,\*</sup>, Sara Maestre Verdú <sup>1</sup>, Vicente Gil <sup>2,3</sup>, Carlos Pérez Barba <sup>1,2</sup>,  
Jose Antonio Quesada Rico <sup>2</sup> and Reyes Pascual Pérez <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Elda General University Hospital, Elda/Sax, Road s/n, 03600 Elda, Alicante, Spain; saramaver@gmail.com (S.M.V.); cperezb@coma.es (C.P.B.)

<sup>2</sup> Department of Clinical Medicine, Elche Miguel Hernández University, 03550 San Juan, Alicante, Spain; vte.gil@gmail.com (V.G.); jqquesada@umh.es (J.A.Q.R.)

<sup>3</sup> Research Unit, Elda General University Hospital, 03600 Elda, Alicante, Spain

\* Correspondence: monica.romeron@umh.es (M.R.N.); mr.pascual@umh.es (R.P.P.)

**Abstract:** This study aimed to identify the factors associated with the presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) in patients with acute community-acquired pyelonephritis (APN) caused by *Escherichia coli* (*E. coli*), with a view of optimising empirical antibiotic therapy in this context. We performed a retrospective analysis of patients with community-acquired APN and confirmed *E. coli* infection, collecting data related to demographic characteristics, comorbidities, and treatment. The associations of these factors with the presence of ESBL were quantified by fitting multivariate logistic models. Goodness-of-fit and predictive performance were measured using the ROC curve. We included 367 patients of which 51 presented with ESBL, of whom 90.1% had uncomplicated APN, 56.1% were women aged  $\leq 55$  years, 33.5% had at least one mild comorbidity, and 12% had recently taken antibiotics. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* was 13%. In the multivariate analysis, the factors independently associated with ESBL were male sex (OR 2.296; 95% CI 1.043–5.055), smoking (OR 4.846, 95% CI 2.376–9.882), hypertension (OR 3.342, 95% CI 1.423–7.852), urinary incontinence (OR 2.291, 95% CI 0.689–7.618) and recurrent urinary tract infections (OR 4.673, 95% CI 2.271–9.614). The area under the ROC curve was 0.802 (IC 95% 0.7307–0.8736), meaning our model can correctly classify an individual with ESBL-producing *E. coli* infection in 80.2% of cases.

**Keywords:** acute pyelonephritis; *Escherichia coli*; extended-spectrum  $\beta$ -lactamase



**Citation:** Romero Nieto, M.; Maestre Verdú, S.; Gil, V.; Pérez Barba, C.; Quesada Rico, J.A.; Pascual Pérez, R. Factors Associated with Acute Community-Acquired Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5192. <https://doi.org/10.3390/jcm10215192>

Academic Editor: Jonathan Barratt

Received: 9 October 2021

Accepted: 5 November 2021

Published: 7 November 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Acute pyelonephritis (APN) accounts for a large proportion of community-acquired and hospital-acquired urinary tract infections [1]. Though less common than cystitis, APN is associated with significant morbidity and can lead to serious complications, including death. In the USA, it kills around 4000 people each year [2,3]. Evidence regarding the aetiology of this infection is mostly extrapolated from studies on cystitis [4]. European studies have reported an increase in antibiotic resistance in Gram-negative bacilli, especially *Escherichia coli* (*E. coli*), with frequent cross-resistance to fluoroquinolones, and  $\beta$ -lactamase-producing strains [5,6]. The increasing presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *E. coli* strains in urine culture isolates of people with community-acquired APN is serious problem that leads to considerable use of healthcare resources [7–9]. Population ageing, increasing immunosuppression and the growing frequency of urinary catheterisation, among other factors, have given rise to multidrug-resistant microorganisms [10]. Previous studies have identified the following risk factors for developing  $\beta$ -lactamase-producing strains: age over 55 years, prior use of antibiotics, prior urinary tract infections (UTIs), and diabetes mellitus [11,12]. Inadequate antibiotic therapy has been associated

with increased morbidity [13,14]. Moreover, different studies have shown a wide variability in aetiology, depending on the place of acquisition, age, and comorbidities [2,15,16].

It is therefore crucial to regularly review APN-causing microorganisms and their sensitivity to antibiotics [17,18], and to identify the characteristics and factors associated with antimicrobial resistance [19]. The literature contains very few studies on *E. coli* resistance in community-acquired APN in Spain or in the whole of Europe, and associated factors are rarely examined. In this study, we aimed to determine the prevalence of ESBL-producing *E. coli* in cases of community-acquired APN caused by *E. coli*, identify the factors associated with the presence of these strains and to use this information to design an explicative model for use in the determination of empirical antibiotic therapy regimens.

## 2. Materials and Methods

We conducted a cross-sectional study, analysing cases of community-acquired APN caused by *E. coli* that required hospital admission in Elda General University Hospital (Spain), which serves a population of 194,000 inhabitants (with 400 hospital beds, which has an infectious Disease Unit integrated into the internal medicine service, with 15 beds in its care). The study period spanned from 1 January 2012 to 31 June 2018. We included patients aged 14 and older in whom *E. coli* was isolated in urine or blood cultures. We excluded patients with no cultures, with negative results, in whom other microorganisms were isolated without *E. coli*, and who had incomplete information. We also excluded all cases of APN acquired in a care setting.

We searched for the APN diagnostic code in all electronic hospital discharge records created during the study period. After applying the inclusion criteria, we collected data related to demographic characteristics, comorbidities, Charlson comorbidity index, urinary pathology, urinary catheterisation, prior use of antibiotics, length of hospital stay, antimicrobial sensitivity, and prescribed empirical antibiotic therapy.

We applied the following definitions during data collection:

APN: a urinary tract infection infecting the upper urinary tract (renal pelvis and kidney parenchyma), usually causing fever, flank pain, nausea, vomiting, and clinical features of lower tract infection (frequent urination and, more rarely, tenesmus or incontinence).

Complicated APN: APN that worsens and leads to acute focal nephritis, renal corticomedullary abscess, perirenal abscess, papillary necrosis, or emphysematous pyelonephritis.

First admission: first time the patient was admitted with a primary diagnosis of APN.

$\beta$ -lactamase: an enzyme, produced by some bacteria, that confers resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics—such as penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems (carbapenemases)—by hydrolysing the  $\beta$ -lactam ring and generating a derivative without antimicrobial activity.

ESBLs: enzymes derived mainly from TEM and SHV-type enzymes (also described in CTX and OXA) and that can hydrolyse penicillins, broad-spectrum cephalosporins, and monobactams.

Positive urine culture result:  $>10^4$  colony-forming units (CFU) of *E. coli*.

Positive blood culture result: *E. coli* isolated in at least one blood culture.

Readmission: admission for the same reason within 30 days of discharge.

Relapse: recurrence of the disease after a period of remission or apparent recovery.

Sepsis: defined according to the 2012 Surviving Sepsis Campaign criteria [20], as the study period began in 2012.

Assuming a worst-case scenario of 50% prevalence, the sample size needed to estimate the proportion of ESBL-producing *E. coli* with a 95% confidence interval and a precision of 5% was 385 patients.

We performed a descriptive analysis by calculating absolute and relative frequencies for the categorical variables, and ranges, means and standard deviations for the quantitative variables. We analysed the factors associated with the presence of ESBL using contingency tables, applying a chi-squared test for the categorical variables, and comparing means with a Student's *t*-test for the quantitative variables.

To quantify the association of each variable with the presence of ESBL, we fitted multivariate logistic models. Odds ratios (ORs) were calculated together with their 95% confidence intervals. Variables were selected in a stepwise procedure based on the Akaike Information Criterion. Goodness-of-fit and predictive performance were measured using the ROC curve.

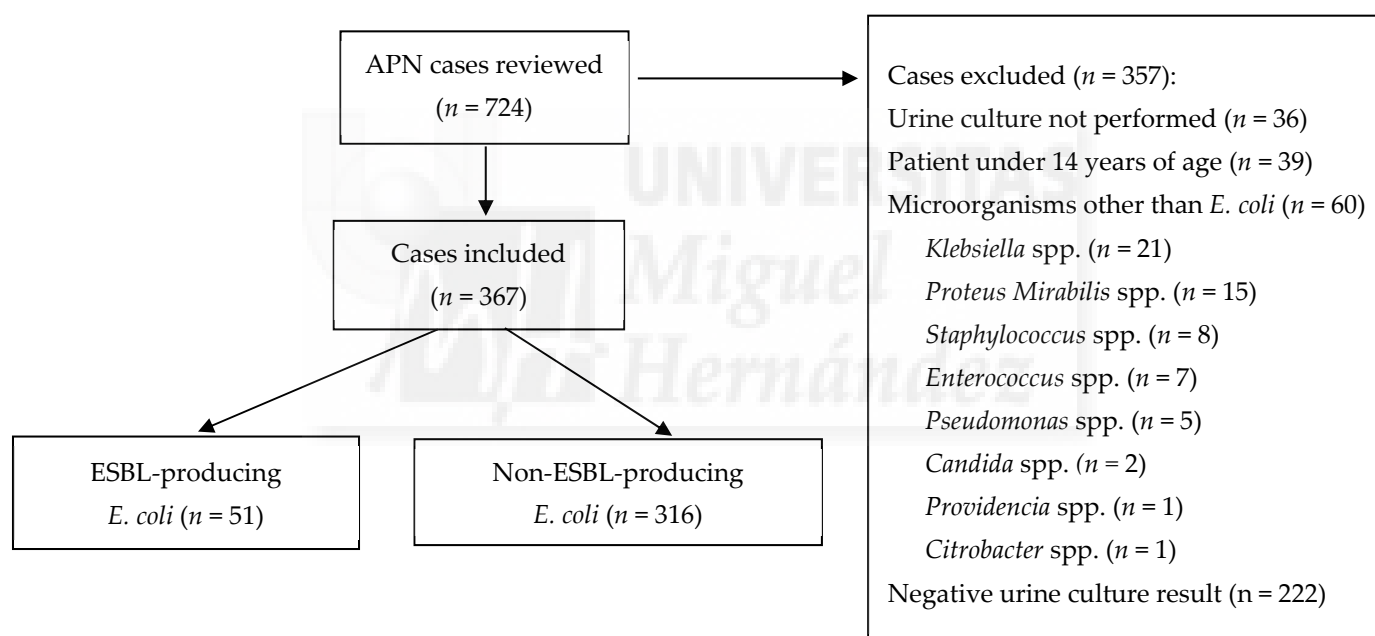
For each cutoff value for the probability of presenting with ESBL, obtained through the multivariate logistic regression equation, we calculated validity indicators (sensitivity and specificity), predictive values and likelihood ratios. For all these indicators, we calculated 95% confidence intervals. To interpret the cutoff values and thus confirm or reject the diagnosis of APN caused by ESBL-producing *E. coli*, we applied evidence-based medicine criteria.

All analyses were performed with SPSS version 25 and R version 3.5.1.

### 3. Results

We reviewed 724 cases with a diagnosis of APN on discharge, of which 367 met the inclusion criteria of our study.

Figure 1 shows the reasons for excluding the remaining 357 patients.



**Figure 1.** APN cases analysed, included, and excluded, with reasons for exclusion.

Table 1 shows the baseline characteristics of the sample.

Most patients were women aged under 55 years (56.1%). One third of patients (33.5%) had at least one mild comorbidity, and 12% had taken antibiotics in the last three months.

Most patients (62.7%) were admitted to the short stay unit. Table 2 shows which departments patients were admitted to.

Most cases of APN were uncomplicated (90.1%). Eighteen patients (4.9%) developed sepsis and 99 (27%) had acute kidney injury. Blood cultures were performed in 247 patients (67.3%), and in 7.3% of all patients, ESBL-producing *E. coli* was isolated in blood cultures. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* in cases of APN caused by *E. coli* was 13.9% ( $n = 51$ ; 95% CI 10.4–17.4). Most cases were in women aged over 75 years, with statistically significant differences (Table 3). The prevalence of ESBL increases with age in female patients, reaching 26.9% in women over 75 years (Table 3).

**Table 1.** Baseline characteristics of patients included in the study.

Variable	<i>n</i>	%
Year of admission		
2012	41	(11.2%)
2013	62	(16.9%)
2014	60	(16.3%)
2015	62	(16.9%)
2016	61	(16.6%)
2017	60	(16.3%)
2018 *	21	(5.7%)
Age		
<55 years	206	(56.1%)
55–74 years	93	(25.3%)
≤75 years	68	(18.5%)
Sex		
female	293	(79.8%)
male	74	(20.2%)
Type of admission		
First admission	359	(97.8%)
Readmission	8	(2.2%)
Smoker (yes)	151	(41.1%)
Alcohol (yes)	40	(10.9%)
General surgery (yes)	237	(64.6%)
CCI (age-adjusted)		
0	176	(48.0%)
1–2 (mild)	123	(33.5%)
≤3 (severe)	68	(18.5%)
Hypertension (yes)	131	(35.8%)
Diabetes mellitus (yes)	62	(16.9%)
Dependent ** (yes)	25	(6.8%)
Solid tumour (yes)	19	(5.2%)
Cardiovascular disease (yes)	53	(14.4%)
Chronic kidney disease (yes)	20	(5.4%)
Urinary incontinence (yes)	19	(5.2%)
Use of antibiotics in last 3 months (yes)	44	(12.0%)
Recurrent urinary tract infections (yes)	78	(21.3%)

\* APN cases included from 1 January 2018 to 31 June 2018. \*\* Dependent (the patient need help for basic daily routines).

**Table 2.** Departments where APN patients were admitted.

Department	<i>n</i>	(%)
Short stay unit	230	(62.7)
Urology	36	(9.8)
Internal medicine	25	(6.8)
Emergency department	16	(4.4)
Other	14	(3.8)

Table 4 shows the multivariate logistic model for the presence of ESBL. Six variables (age, sex, smoking status, hypertension, urinary incontinence, recurrent UTIs) entered the model, giving a significant result ( $X^2$  66.4;  $p < 0.001$ ). With the exception of age ( $p = 0.649$ ) and urinary incontinence ( $p = 1.076$ ), which acted as potential confounders, all variables showed statistical significance ( $p < 0.05$ ), with ORs associated with increased likelihood of presence of ESBL. The variables with the highest odds ratios were smoking status (OR = 4.846) and recurrent UTIs (OR = 4.673).



**Table 3.** Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) in patients with acute pyelonephritis caused by *E. coli*, by sex and age.

Scheme	Non-ESBL <i>E. coli</i>		ESBL <i>E. coli</i>		<i>p</i> Value	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Women aged <55 years	163	91.6%	15	8.4%	<0.001	
Women aged 55–74 years	56	88.9%	7	11.1%		
Women aged $\geq$ 75 years	38	73.1%	14	26.9%		
Men aged <55 years	25	89.3%	3	10.7%		0.186
Men aged 55–74 years	21	70.0%	9	30.0%		
Men aged $\geq$ 75 years	13	81.2%	3	18.8%		

**Table 4.** Multivariate logistic model for the presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases.

	Coefficient	OR	95% CI	<i>p</i> Value
Intercept	−3.7101			
Age	−0.0049	0.995	(0.974–1.017)	0.649
Sex (man)	0.8309	2.296	(1.043–5.055)	0.039
Smoker (yes)	1.5781	4.846	(2.376–9.882)	<0.001
Hypertension (yes)	1.2066	3.342	(1.423–7.852)	0.006
Urinary incontinence (yes)	0.8290	2.291	(0.689–7.618)	0.176
Recurrent UTIs (yes)	1.5417	4.673	(2.271–9.614)	<0.001

UTI: urinary tract infection.

Figure 2 shows the ROC curve, with an area under the curve of 0.802 (95% CI 0.7307–0.8736). The multivariate logistic regression equation was as follows:

$$\text{Probability of having ESBL} = \frac{A}{1 + A}$$

where  $A = \exp [-3.7101 - 0.0049 \text{ AGE} + 0.8309 \text{ SEX} + 1.5781 \text{ SMOKING} + 1.2066 \text{ HYPERTENSION} + 0.8290 \text{ URINARY INCONTINENCE} + 1.5417 \text{ RECURRENT UTIs}]$ , and where the items in the equation were defined as follows: age (years), sex (1 men, 0 woman), smoking (1 if smoker, 0 if nonsmoker or ex-smoker), hypertension (1 if yes, 0 if no), urinary incontinence (1 if yes, 0 if no), recurrent UTIs (1 if yes, 0 if no).

Tables 5 and 6 show the different cutoffs for the probability of presenting with ESBL according to the model, with the following summary measures: sensitivity and specificity with 95% confidence intervals, Youden index, accuracy, positive and negative predictive values with 95% confidence intervals, and positive and negative likelihood ratios with 95% confidence intervals.

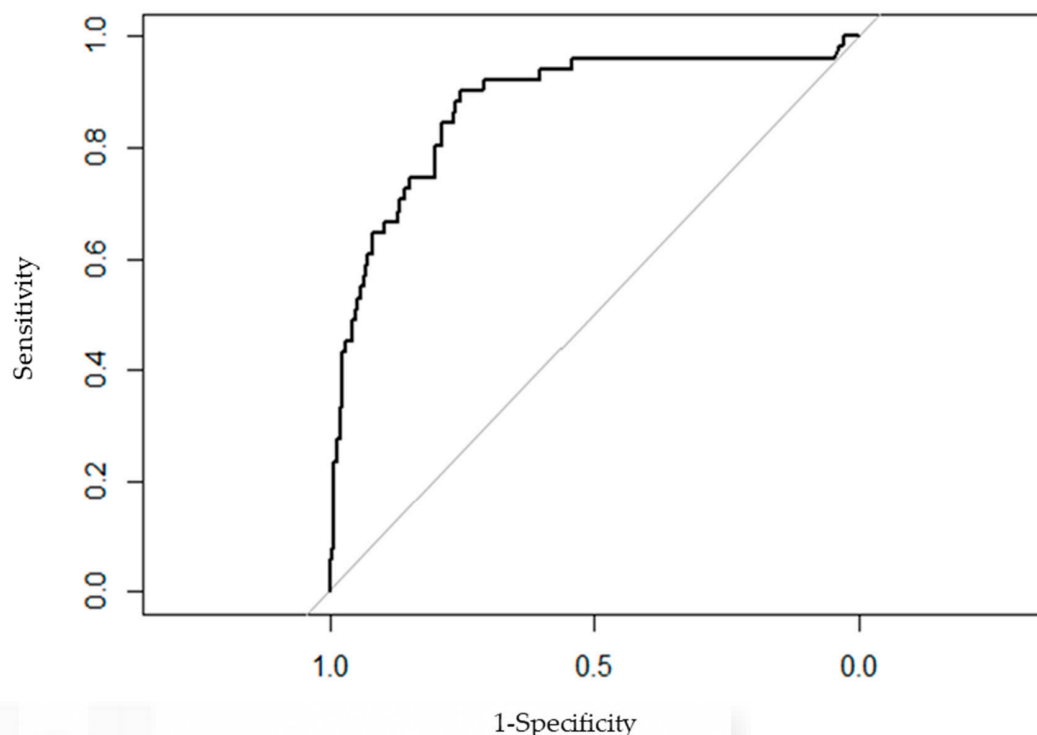


Figure 2. ROC curve of the adjusted multivariate model.

Table 5. Sensitivity and specificity with 95% confidence intervals (CI), Youden index, and accuracy for the different cutoff values.

Cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Youden Index	Accuracy
0.05	94.10 (87.6–100.6)	34.90 (29.6–40.2)	0.290	43.20
0.10	70.60 (58.1–83.1)	72.40 (67.5–77.3)	0.430	72.10
0.15	68.60 (55.9–81.3)	78.70 (74.2–83.2)	0.473	77.30
0.20	62.70 (49.4–76.0)	82.90 (78.7–87.1)	0.456	80.10
0.25	52.90 (39.2–66.6)	91.10 (88.0–94.2)	0.440	85.80
0.30	51.00 (37.3–64.7)	92.70 (89.8–95.6)	0.437	86.90
0.35	47.10 (33.4–60.8)	94.30 (91.7–96.9)	0.414	87.70
0.40	35.30 (22.2–48.4)	96.80 (94.9–98.7)	0.321	88.30
0.45	33.30 (20.4–46.2)	97.50 (95.8–99.2)	0.308	88.50
0.50	33.30 (20.4–46.2)	98.40 (97.0–99.8)	0.317	89.30
0.55	27.50 (15.2–39.8)	98.40 (97.0–99.8)	0.259	88.50
0.60	15.70 (5.7–25.7)	99.00 (97.9–100.1)	0.147	87.40
0.65	13.70 (4.3–23.1)	99.00 (97.9–100.1)	0.127	87.20
0.70	13.70 (4.3–23.1)	99.00 (97.9–100.1)	0.127	87.20

Facing a new patient, the multivariate logistic model shows the probability of the appearance of ESBL when replacing the values for the new patient with the variables in the multivariate model.

This probability takes values between 0 and 1. In order to generate a prediction about the possibility that the new patient will present with ESBL, a probability cutoff point is needed. Starting from that point, we will classify the new patient by ESBL presence.

A standard way to fix the cutoff point is to take 0.5, but also some predictive values, such as the sensibility and specificity, can be calculated for all the cutoff points between 0 and 1. In this way an optimal cut-off point can be chosen.

The optimal cutoff value corresponds to a 15% probability of having ESBL, with a sensitivity of 68.6% and a specificity of 78.7%. The positive likelihood ratios (LR+) that produce marked increases in the certainty of a positive ESBL-APN diagnosis (LR+ > 10) correspond to a probability of 40% or higher. The negative likelihood ratio (LR−) that

produces moderate to marked increases in the certainty of a negative ESBL-APN diagnosis (LR− around 0.1) corresponds to a probability of 5% (Table 6).

**Table 6.** Predictive values and likelihood ratios with 95% confidence intervals (CI).

Cutoff	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR− (95% CI)
0.05	19.00 (14.2–23.8)	97.30(94.3–100.3)	1.45 (1.3–1.6)	0.17 (0.1–0.5)
0.10	29.30 (21.3–37.3)	93.80 (90.8–96.8)	2.56 (2.1–3.1)	0.41 (0.3–0.6)
0.15	34.30 (25.1–43.5)	93.90 (91.0–96.8)	3.22 (2.6–4.0)	0.40 (0.3–0.6)
0.20	37.20 (27.0–47.4)	93.20 (90.3–96.1)	3.67 (2.8–4.7)	0.45 (0.3–0.6)
0.25	49.10 (35.9–62.3)	92.30 (89.3–95.3)	5.94 (4.1–8.5)	0.52 (0.4–0.7)
0.30	53.10 (39.1–67.1)	92.10 (89.1–95.1)	6.99 (4.7–10.4)	0.53 (0.4–0.7)
0.35	57.10 (42.1–72.1)	91.70 (88.7–94.7)	8.26 (5.2–13.0)	0.56 (0.4–0.7)
0.40	64.30 (46.6–82.0)	90.20 (87.0–93.4)	11.03 (6.0–20.4)	0.67 (0.5–0.8)
0.45	68.00 (49.7–86.3)	90.00 (86.8–93.2)	13.32 (6.7–26.6)	0.68 (0.6–0.8)
0.50	77.30 (59.8–94.8)	90.10 (86.9–93.3)	20.81 (8.7–49.9)	0.68 (0.6–0.8)
0.55	73.70 (53.9–93.5)	89.30 (86.0–92.6)	17.19 (7.2–41.2)	0.74 (0.6–0.9)
0.60	72.70 (46.4–99.0)	87.90 (84.5–91.3)	15.70 (5.1–48.6)	0.85 (0.8–1.0)
0.65	70.00 (41.6–98.4)	87.60 (84.2–91.0)	13.70 (4.4–42.4)	0.87 (0.8–1.0)
0.70	70.00 (41.6–98.4)	87.60 (84.2–91.0)	13.70 (4.4–42.4)	0.87 (0.8–1.0)

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR−: negative likelihood ratio.

#### 4. Discussion

In our study, the prevalence of ESBL-producing *E. coli* in cases of community-acquired APN caused by *E. coli* was 13.9%, considering that we studied 367 APN of which 51 were ESBL. Male sex, smoking, hypertension, urinary incontinence, and recurrent UTIs were associated with the presence of ESBL-producing *E. coli*, and the model applied can correctly predict this outcome in 80.2% of cases.

Our prevalence is similar to the 12% prevalence observed by Talan et al. [21]. Data on APN are scarce: most publications provide global results from all isolates without specific reference to APN. In a recent study from Korea, ESBL-producing *E. coli* was isolated in up to 29% of cases of community-acquired APN [22,23]. In Spain, ESBL-producing strains of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* have caused an increase in the prevalence of multidrug-resistant isolates of these bacteria in recent years, both in hospitals [10] and in the community [24]. In Europe, the prevalence of  $\beta$ -lactamase-producing strains in community-acquired urinary tract infections is higher than in the USA, but lower than in Asia or South America [25].

Our study shows little fluctuation in prevalence since 2012, which is consistent with the steady 10% prevalence reported in another recent paper [11]. However, other studies have found an upward trend [25].

Most of our patients were women aged under 55 years; 42% had at least one comorbidity, and a high percentage were smokers. Almost one third had hypertension and one fifth had a history of urinary tract infections. Most patients were admitted to the short stay unit, corresponding to the normal length of a stay for uncomplicated APN. However, the patients admitted to the short stay unit had a lower percentage of ESBL-producing *E. coli* isolates than those admitted to the infectious disease unit. This shows that cases of greater complexity, in terms of clinical features and/or antibiotic therapy, tend to be admitted or transferred to specialised units.

The percentage of complicated APN in our patients (9.9%) was lower than in previous studies, possibly because these studies included patients with hospital-acquired as well as community-acquired APN and adopted a broader definition of complicated APN [21,26].

In the multivariate analysis, age was associated with the presence of ESBL-producing *E. coli*, as in previous studies [11]. A case–control study by Sun Hee Park et al. showed that age, prior use of antibiotics, diabetes and recurrent UTIs were independent risk factors for developing APN caused by ESBL-producing *E. coli*. In our analysis, this prevalence

increased with patient age in women only, ranging from 8% in those aged under 55 years to 26% in those aged over 75 years. The higher number of comorbidities and greater exposure to antibiotics probably contribute to the higher prevalence of this resistant strain in older people [27–30]. Although this association did not show statistical significance in the multivariate analysis, we believe age could be a relevant factor to consider when proposing empirical antibiotic therapy.

As in previous studies [12,30–32], we found that patients with a history of UTIs were more likely to have ESBL-producing *E. coli*, which may be related to repeated use of antibiotics favouring the selection of multidrug-resistant microorganisms.

Although hypertension was prevalent in our sample, the multivariate analysis showed it to be an independent factor. We have found no other studies with similar results. Vascular damage caused by hypertension could lead to renal ischaemia and contribute to increasing susceptibility to infection, but this would not explain the appearance of resistance. Other factors associated with hypertension (e.g., older age, diabetes or prostate problems in men) could also play a role, although none of them showed statistical significance in the univariate analysis.

Smokers often have a wider range of comorbidities, including COPD, which can lead to respiratory infections. The antibiotics prescribed to treat these infections make patients more susceptible to antibiotic resistance [30].

The ROC curve of the multivariate model had a moderate area under the curve. The area under the curve is defined as the probability of correctly classifying a pair of randomly selected APN patients, one with ESBL-producing *E. coli* and one without, by applying the multivariate logistic regression equation. An area under the curve of 0.802 means that 80.2% of the time a randomly selected individual from the group of patients with APN caused by ESBL-producing *E. coli* will have a higher risk score estimated by the multivariate model than a randomly selected individual from the group with APN caused by non-ESBL *E. coli*.

The model obtained from the multivariate analysis together with the probability of having ESBL-producing *E. coli*, calculated using the logistic equation, and the summary measures for each probability cutoff value (sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios) are highly relevant for clinical practice. The cutoff value for the probability of having ESBL-producing *E. coli* that maximises sensitivity and specificity is 0.15, but any other cutoff can be chosen depending on whether we are aiming for higher sensitivity (fewer false negatives) or higher specificity (fewer false positives).

In clinical practice, if a patient presents with suspected APN, the variables of the model can be measured and entered into the equation to obtain the probability of ESBL-producing *E. coli* infection. If we wish to classify this new patient as having or not having APN due to ESBL-producing *E. coli*, we can choose a probability cutoff value and use it to classify the patient according to whether their probability is higher or lower than the chosen cutoff. For each cutoff value, the clinician can establish all the epidemiological indicators.

Our study has some limitations. Firstly, it was conducted in a single hospital and the results should be corroborated before extrapolation to other contexts. As it was a retrospective study, some data may have been missing, although all the model predictors were present before the appearance of APN. Additionally, to ensure uniformity in data collection, we used the 2012 definition of sepsis, which is now considered outdated. Another limitation concerns the exclusion of APN patients who were not admitted to hospital, which may have resulted in the underreporting of cases. Unfortunately, we were unable to include these patients owing to limited availability of outpatient data.

Another limitation was that we did not have information on previous therapy received by each patient. We analysed colonisation by resistant microorganisms, but found no statistically significant association with ESBL-producing *E. coli* isolates in urine or blood cultures.

The main strength of our study is that it provides data on resistance in a specific infectious pathology, filling an information gap in Spain.

Our methodology is robust, and we built an explanatory model to help clinicians choose the best empirical antibiotic therapy.

In conclusion, the prevalence ESBL-producing *E. coli* in patients with APN caused by *E. coli* in our study was 13% and did not vary over the years. Male sex, smoking, hypertension, urinary incontinence, and recurrent UTIs were associated with the presence of ESBL-producing *E. coli* in people admitted to our hospital with community-acquired APN caused by *E. coli*. The multivariate model could be useful in clinical practice for diagnosing APN caused by ESBL-producing *E. coli* with moderate discriminative capacity.

**Author Contributions:** Conceptualization, methodology, writing—original draft preparation, investigation, validation, writing—review and editing, resources, project administration, supervision, S.M.V., M.R.N.; conceptualization, software, investigation, writing—review, visualization, supervision V.G.; conceptualization, methodology, formal analysis, resources, writing—review, supervision, project administration C.P.B.; conceptualization, software, validation, visualization, supervision; J.A.Q.R.; methodology, software, data curation, writing—review and editing, formal analysis, writing—review, visualization, supervision, R.P.P.; conceptualization, methodology, writing—original draft preparation, investigation, validation, writing—review and editing, resources, project administration, supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Elda General University Hospital.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** All of the data used for this analysis can be confirmed at any time.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Laupland, K.; Ross, T.; Pitout, J.; Church, D.; Gregson, D. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection* **2007**, *35*, 150–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Czaja, C.A.; Scholes, D.; Hooton, T.M.; Stamm, W.E. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *45*, 273–280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Lagu, T.; Rothberg, M.B.; Shieh, M.-S.; Pekow, P.S.; Steingrub, J.S.; Lindenauer, P.K. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit. Care Med.* **2012**, *40*, 754–761. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bruyère, F.; Vidoni, M.; Péan, Y.; Ruimy, J.A.; Elfassi, R. Bacteriological analysis of more than 600 febrile urinary infections managed in a community health network. *Prog. Urol.* **2013**, *23*, 890–898. [[CrossRef](#)]
5. Eurosurveillance Editorial Team. ECDC publishes 2014 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Eurosurveillance* **2015**, *20*, 30068.
6. Scholes, D.; Hooton, T.M.; Roberts, P.L.; Gupta, K.; Stapleton, A.E.; Stamm, W.E. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann. Intern. Med.* **2005**, *142*, 20–27. [[CrossRef](#)]
7. Calbo, E.; Román, V.; Xercavins, M.; Gómez, L.; Vidal, C.G.; Quintana, S.; Vila, J.; Garau, J.J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 780–783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Azap, Ö.K.; Arslan, H.; Şerefhanoglu, K.; Çolakoğlu, Ş.; Erdoğan, H.; Timurkaynak, F.; Senger, S.S. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **2010**, *16*, 147–151. [[CrossRef](#)]
9. Pigrau, C. Nosocomial urinary tract infections. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2013**, *31*, 614–624. [[CrossRef](#)]
10. Sánchez-García, J.M.; Sorlózano-Puerto, A.; Navarro-Marí, J.M.; Fernández, J.G. Evolution of the antibiotic-resistance of microorganisms causing urinary tract infections: A 4-year epidemiological surveillance study in a hospital population. *Rev. Clin. Esp.* **2019**, *219*, 116–123. [[CrossRef](#)]
11. Park, S.H.; Choi, S.-M.; Lee, D.-G.; Cho, S.-Y.; Lee, H.-J.; Choi, J.-K.; Choi, J.-H.; Yoo, J.-H. Impact of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Production on Treatment Outcomes of Acute Pyelonephritis Caused by *Escherichia coli* in Patients without Health Care-Associated Risk Factors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 1962–1968. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Park, K.-H.; Oh, W.S.; Kim, E.S.; Park, S.W.; Hur, J.-A.; Kim, Y.K.; Moon, C.; Lee, J.H.; Lee, C.-S.; Kim, B.-N. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int. J. Infect. Dis.* **2014**, *23*, 8–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Palou, J.; Pigrau, C.; Molina, I.; Ledesma, J.M.; Angulo, J. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC study): Implications on empiric therapy. *Med. Clin.* **2011**, *136*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Jeon, J.H.; Kim, K.; Han, W.D.; Song, S.H.; Park, K.U.; Rhee, J.E.; Song, K.H.; Park, W.B.; Kim, E.S.; Park, S.W.; et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3043–3046. [[CrossRef](#)]
15. Lee, S.; Song, D.Y.; Cho, S.H.; Kwon, K.T. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb. Drug Resist.* **2014**, *20*, 39–44. [[CrossRef](#)]
16. Bouchillon, S.K.; Badal, R.E.; Hoban, D.J.; Hawser, S.P. Antimicrobial Susceptibility of Inpatient Urinary Tract Isolates of Gram-Negative Bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009–2011. *Clin. Ther.* **2013**, *35*, 872–877. [[CrossRef](#)]
17. Koningstein, M.; van der Bij, A.K.; de Kraker, M.E.A.; Monen, J.C.; Muilwijk, J.; de Greeff, S.C.; Geerlings, S.E.; van Hall, M.A.L.; on behalf of the ISIS-AR Study Group. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e86634. [[CrossRef](#)]
18. Allocati, N.; Masulli, M.; Alexeyev, M.F.; Di Ilio, C. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2013**, *10*, 6235–6254. [[CrossRef](#)]
19. Melekos, M.D.; Naber, K.G. Complicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *15*, 247–256. [[CrossRef](#)]
20. Dellinger, R.P.; Levy, M.M.; Rhodes, A.; Annane, D.; Gerlach, H.; Opal, S.M.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Douglas, I.S.; Jaeschke, R.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensiv. Care Med.* **2013**, *39*, 165–228. [[CrossRef](#)]
21. Talan, D.A.; Takhar, S.S.; Krishnadasan, A.; Abrahamian, F.M.; Mower, W.R.; Moran, G.J.; EMERGENCY ID NET Study Group. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infections in Patients with Pyelonephritis, United States. *Emerg. Infect. Dis.* **2016**, *22*, 1594–1603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Hyun, M.; Lee, J.Y.; ah Kim, H.; Ryu, S.Y. Comparison of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Acute Pyelonephritis in Korean Patients. *Infect. Chemother.* **2019**, *51*, 130–141. [[CrossRef](#)]
23. Kwon, K.T.; Kim, B.; Ryu, S.-Y.; Wie, S.-H.; Kim, J.; Jo, H.-U.; Park, S.Y.; Hong, K.-W.; Kim, H.I.; Kim, H.A.; et al. Changes in Clinical Characteristics of Community-Acquired Acute Pyelonephritis and Antimicrobial Resistance of Uropathogenic *Escherichia coli* in South Korea in the Past Decade. *Antibiotics* **2020**, *9*, 617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Arana, D.M.; Rubio, M.; Alós, J.-I. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003–2014). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **2017**, *35*, 293–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Canton, R.; Novais, A.; Valverde, A.; Machado, E.; Peixe, L.; Baquero, F.; Coque, T.M. Prevalence and spread of ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Infect.* **2008**, *14* (Suppl. 1), 144–153. [[CrossRef](#)]
26. Talan, D.; Takhar, S.; Krishnadasan, A.; Abrahamian, F.M.; Stamm, W.E.; Moran, G.J. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Infection among Emergency Department Patients with Pyelonephritis Antibiotic Resistance in Pyelonephritis. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 1155–1158. [[CrossRef](#)]
27. Morosini, M.; del Campo, R. Infecciones del tracto urinario y resistencia antimicrobiana. *Rev. Clín. Esp.* **2019**, *219*, 149–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Gupta, K.; Hooton, T.M.; Naber, K.G.; Wullt, B.; Colgan, R.; Miller, L.G.; Moran, G.J.; Nicolle, L.E.; Raz, R.; Schaeffer, A.J.; et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, e103–e120. [[CrossRef](#)]
29. Buonaiuto, V.A.; Marquez, I.; De Toro, I.; Joya, C.; Ruiz-Mesa, J.D.; Seara, R.; Plata, A.; Sobrino, B.; Palop, B.; Colmenero, J.D. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: A prospective observational single hospital-based study. *BMC Infect. Dis.* **2014**, *14*, 1–8. [[CrossRef](#)]
30. Lefort, A.; Panhard, X.; Clermont, O.; Woerther, P.-L.; Branger, C.; Mentré, F.; Fantin, B.; Wolff, M.; Denamur, E. Host Factors and Portal of Entry Outweigh Bacterial Determinants to Predict the Severity of *Escherichia coli* Bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* **2010**, *49*, 777–783. [[CrossRef](#)]
31. Johnson, S.W.; Anderson, D.; May, D.B.; Drew, R.H. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2013**, *34*, 385–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Søråas, A.; Sundsfjord, A.; Sandven, I.; Brunborg, C.; Jenum, P.A. Risk Factors for community-acquired urinary tract infections caused by esbl-producing enterobacteriaceae—A case-control study in a low prevalence country. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e69581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]