

“RESISTENCIA A CIPROFLOXACINO DE *ESCHERICHIA COLI* AISLADO EN MUJERES CON PIELONEFRITIS AGUDA QUE PRECISAN INGRESO HOSPITALARIO”



MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

CURSO 2015-2016

AUTOR: SARA MAESTRE VERDÚ

TUTOR ACADÉMICO: REYES PASCUAL PÉREZ

RESUMEN

Objetivo: Determinar el porcentaje de resistencia a ciprofloxacino en las mujeres ingresadas por pielonefritis aguda con cultivo positivo para *Escherichia coli* y los factores asociados al desarrollo de esta resistencia.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en un periodo de tiempo determinado que incluye a todas las mujeres de edad mayor o igual a 15 años que ingresaron en el Hospital General Universitario de Elda con diagnóstico de pielonefritis aguda y aislamiento de *Escherichia coli* en urocultivo y/o hemocultivo durante el periodo comprendido entre 2013 y 2015. Se analizaron variables demográficas, comorbilidades, sensibilidad antibiótica, tratamientos empíricos y evolución clínica.

Resultados: Se incluyeron 136 pacientes. La resistencia global de *Escherichia coli* a ciprofloxacino fue del 11,8%. La edad mayor o igual a 50 años y la infección del tracto urinario previa se comportaron como variables independientes asociadas a la resistencia a ciprofloxacino. El tratamiento empírico al ingreso fue correcto en un 94,9% lo que supone menor porcentaje de recidivas y menor estancia.

Conclusiones: Una de cada 8 o 9 mujeres ingresadas por pielonefritis aguda por *Escherichia coli* en nuestro medio presenta resistencia a ciprofloxacino, siendo la edad y la infección urinaria previa las únicas variables que se asocian de manera independiente a la aparición de resistencia. El tratamiento empírico inadecuado supone más recidivas y estancias más largas.

PALABRAS CLAVE:

Pielonefritis aguda; *Escherichia coli*; ciprofloxacino; resistencia antibiótica; factores de riesgo.

ABSTRACT

Objective: To determine the percentage of resistance to ciprofloxacin in women admitted because of acute pyelonephritis with positive culture for *Escherichia coli*, and the factors associated with the development of this resistance.

Methods: Observational, descriptive and transversal study over a period of time, that includes all women older than 15 years who were admitted to the "Hospital General Universitario de Elda" diagnosed with acute pyelonephritis and culture of urine and/or blood positive to *Escherichia coli* during the period from 2013 to 2015. Demographic variables, comorbidities, antibiotic sensitivity, empirical treatments and clinical evolution were analyzed.

Results: 136 patients were included. The *Escherichia coli* overall resistance to ciprofloxacin was 11.8%. Age over 50 years old and previous urinary tract infections were independent variables associated with resistance to ciprofloxacin. Empiric treatment on admission was correct in 94.9%, which leads to less recurrences and shorter hospitalization.

Conclusions: One out of every 8 or 9 women admitted for acute pyelonephritis *Escherichia coli* in our environment presented resistance to ciprofloxacin. The age and previous urinary tract infections were the only independent factors associated with this resistance. Inappropriate empirical treatment involves more recurrences and longer stays.

KEYWORDS:

Acute pyelonephritis; *Escherichia coli*; ciprofloxacin; antibiotic resistance; risk factors.

ABREVIATURAS

- 3M: 3 meses previos
- AA: Alteración anatómica
- AG: Aminoglucósido
- ATB: Antibiótico
- BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido
- DLP: Dislipemia
- DM: Diabetes Mellitus
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FQ: Fluoroquinolona
- HTA: Hipertensión arterial
- IQ: Intervención quirúrgica
- MIN: Medicina Interna
- MO: Microorganismo
- PAT.: Patología
- PNA: Pielonefritis aguda
- SV: Sonda vesical
- TTO: Tratamiento
- UEI: Unidad de Enfermedades Infecciosas
- UMCE: Unidad Médica de Corta estancia
- UPP: Úlceras por presión

INDICE

1.INTRODUCCION.....	6
2.JUSTIFICACIÓN.....	8
3.HIPÓTESIS.....	9
4.OBJETIVOS.....	10
4.1.Objetivo general:.....	10
4.2.Objetivos secundarios:.....	10
5.REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	10
6.MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
6.1.Diseño del estudio.....	12
6.2.Ámbito del estudio.....	13
6.3.Criterios de inclusión/exclusión.....	13
6.4.Tamaño de la muestra.....	13
6.5.Obtención de datos y programa informático.....	13
6.6.Muestreo.....	14
6.7.VARIABLES del estudio.....	14
6.8.Definiciones.....	14
6.9.Análisis estadístico.....	16
7.PLAN DE TRABAJO.....	17
8.ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.....	17
9.RECURSOS NECESARIOS.....	17
10.RESULTADOS.....	18
10.1.Descriptivo general.....	18
10.2.Resultado del objetivo principal.....	19
10.3.Factores de riesgo asociados a la aparición de resistencia a ciprofloxacino.....	20
10.4.Adecuación tratamiento empírico.....	22

10.5.Evolución.....	22
11.DISCUSIÓN	23
12.DIFICULTADES Y LIMITACIONES	26
13.CONCLUSIONES.....	27
14.BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO 1. CUADERNO RECOGIDA DE DATOS	34



1. INTRODUCCION

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones bacterianas más comunes que afectan a la población tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario (1). Anualmente, unos 150 millones de personas en el mundo son diagnosticadas de ITU (2), lo que resulta en más de 6 billones de dólares en gastos sanitarios directos (3). Se estima que, al menos, la mitad de todas las mujeres tendrán una ITU a lo largo de su vida (4), el 10% presentarán una ITU en la menopausia (5), el 25% presentarán una recurrencia al año (5,6,7) y el 2.6% tendrán una segunda recurrencia (5,7).

En España, según el estudio EPINE 2015 (8), la ITU representa la segunda causa más importante tanto de infección comunitaria como de infección nosocomial, después de las respiratorias y de las asociadas a intervención quirúrgica respectivamente.

Escherichia coli (*E. coli*) supone el principal uropatógeno, causando el 75-95% de todos los casos de cistitis no complicadas y pielonefritis agudas (PNA) en mujeres (9). En nuestro país, la bacteria *E. coli* es responsable de la mayor parte de infecciones en general, sin especificar localización, suponiendo el 17.34% del total de aislamientos (8).

Un reciente informe reciente 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. *Escherichia 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) (10).

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 (11).

Las fluoroquinolonas son antibióticos potentes que se usan desde hace más de dos décadas en la práctica clínica (12) y se encuentran entre los más comúnmente prescritos para la ITU adquirida en comunidad. Se clasifican como uno de los cuatro

grupos de antibióticos más importantes, ya que tienen un papel importante en el tratamiento de las infecciones graves (13). Por lo tanto, la resistencia a las fluoroquinolonas puede tener graves consecuencias clínicas.

Ciprofloxacino es la fluoroquinolona más usada en la ITU por su disponibilidad tanto en presentación oral como intravenosa. Tiene una buena absorción gastrointestinal, un perfil de seguridad documentado, buena cobertura frente a organismos Gram negativos y alta tasa de excreción urinaria. (14)

Las resistencias de *E.coli* y otros uropatógenos a los antibióticos prescritos con mayor frecuencia han aumentado globalmente, resultando en un descenso de la efectividad de algunos tratamientos estándar (15-23). Además, el incremento de la prevalencia de *E. coli* productor de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), frecuentemente con resistencia cruzada con fluoroquinolonas, supone una mayor preocupación (24). En algunos países europeos, la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE en pacientes con ITU adquirida en comunidad aumentó de 1.7 a 6.3% en la última década (25,26).

La hospitalización previa (27-29), así como el tratamiento antibiótico en los tres meses previos (30), especialmente la exposición previa a las fluoroquinolonas (27-34), y más en concreto el uso previo de ciprofloxacino (20,34,35-38) se ha descrito como factor de riesgo de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino. Así mismo, la detección de cepas de *E. coli* productoras de BLEE se ha visto hasta dos veces más frecuente en los pacientes que han recibido ciprofloxacino previamente en comparación con aquellos que no lo hicieron (34).

Otros factores descritos en la literatura como aquellos que se asocian con mayores tasas de resistencia a ciprofloxacino son la edad mayor de 50 años (34), la enfermedad neurológica (30) la ITU recurrente (29,31), las anomalías del tracto urinario, los procedimientos invasivos y el sondaje vesical (20,27,29,36,38).

También se describen tasas más altas de resistencia a ciprofloxacino en las ITU complicadas que en las no complicadas, (30,34,39,40), y en las asociadas a cuidados sanitarios en comparación con las adquiridas en comunidad (41-43).

Los pacientes con ITU causada por patógenos resistentes poseen el riesgo de recibir tratamiento antibiótico empírico inapropiado, resultando en una mayor

morbilidad (44-47). Aunque la terapia empírica inapropiada con fluoroquinolonas no afecta a la mortalidad global ni a la tasa de curación clínica en las PNA adquiridas en comunidad, supone una tasa de curación microbiológica inferior y una estancia hospitalaria más prolongada que en casos de terapia apropiada (44-46). En pacientes con PNA causadas por *E. coli* productora de BLEE, el tratamiento empírico inapropiado ha demostrado resultar en fiebre persistente, progresión de la infección y una estancia hospitalaria más larga (47). En la bibliografía se ha descrito que la terapia antibiótica empírica es inadecuada en casos de ITU asociada a cuidados sanitarios con más frecuencia que en los casos adquiridos en comunidad pero sin significación estadística (48).

El aumento de la prevalencia de infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos, hace que el tratamiento empírico de estas infecciones sea más complicado (19). Por lo tanto es relevante para la práctica clínica la identificación de los factores asociados con la resistencia a los antibióticos con el fin de mejorar la elección de un antibiótico empírico apropiado en pacientes con ITU.

2. JUSTIFICACIÓN

Las pielonefritis agudas suponen un porcentaje importante de infecciones tanto comunitarias como nosocomiales con el gran consumo de recursos sanitarios que ello conlleva (mayor estancia hospitalaria, uso de antibióticos más caros como los carbapenemes, mayor uso de tratamiento intravenoso, aumento de medidas de aislamiento, mayor uso de las Unidades de Hospitalización a Domicilio...).

E. coli es el principal responsable de esta patología y su espectro de sensibilidades ha ido cambiando a lo largo de las últimas décadas. Hemos asistido a un incremento de resistencias a los antibióticos más habituales de forma que muchos de ellos han quedado inutilizados como terapia de primera línea. Además el uso amplio y en ocasiones inadecuado de los tratamientos 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 más el tratamiento empírico de las PNA.

En este escenario cambiante 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. Los estudios nacionales como el EPINE y otros realizados en otras áreas poblacionales, pueden no ser extrapolables a nuestra población. Por ello, es necesario realizar estudios para extraer conclusiones sobre prevalencia, características poblacionales, factores de riesgo, resistencias o sensibilidades antibióticas en cada área determinada, para así conseguir controlar y definir el perfil del paciente de riesgo, hacer un uso racional y correcto de los antibióticos y mejorar la calidad asistencial así como el uso de recursos sanitarios.

Hace unos años se llevó a cabo en nuestro servicio un estudio de las resistencias antibióticas de los microorganismos aislados en los cultivos de los pacientes que ingresaron en el Hospital General Universitario de Elda con diagnóstico de PNA entre los años 2006 y 2008 (49). El porcentaje global de sensibilidad a ciprofloxacino para *E. coli* en mujeres fue del 85,1%, siendo del 93,8% en las mujeres menores de 50 años, y del 69,2% en las de edad mayor o igual a 50 años. Creemos conveniente volver a revisar la situación microbiológica y las resistencias antibióticas para determinar el porcentaje de resistencia y que factores se asocian a la aparición de la misma con el fin de actualizar los protocolos de tratamiento empírico de nuestro departamento.

3. HIPÓTESIS

Ante la importancia de conocer la magnitud de resistencia a ciprofloxacino en las PNA de las mujeres que precisan ingreso hospitalario de cara a la toma de decisiones terapéuticas, hemos querido conocer cuál es el porcentaje actual de esta resistencia, ya que en base a ello se establecerán los protocolos de tratamiento empírico en nuestro departamento.

Para ayudar a la configuración de estas guías, también queremos conocer qué factores se asocian a esta resistencia a través del siguiente contraste de hipótesis que configura nuestro objetivo secundario:

Hipótesis nula: Las variables a estudio no se asocian a la aparición de resistencia a ciprofloxacino en la población a estudio.

Hipótesis alternativa: Las variables a estudio si se asocian con la aparición de resistencias a ciprofloxacino en la población a estudio.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

Determinar el porcentaje de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino en las mujeres ingresadas en el Hospital General Universitario de Elda con diagnóstico de PNA y con cultivo positivo para *E. coli* durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.

4.2. Objetivos secundarios:

- Conocer los factores asociados a la presencia de resistencia a ciprofloxacino en la población a estudio.
- Analizar las características de las PNA por *E. coli* que precisan ingreso hospitalario comparando entre edad mayor y menor de 50 años.
- Conocer el grado de adecuación del tratamiento empírico.
- Analizar la evolución en función de la adecuación del tratamiento empírico, presencia de bacteriemia, edad y resistencia a ciprofloxacino.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras clave “*Escherichia coli*”, “risk factors”, “acute pyelonephritis” y “ciprofloxacin” centrado la búsqueda en los artículos publicados en los últimos 5 años, fundamentalmente revisiones, tratando de seleccionar aquellos publicados en revistas de impacto y los que mayor relación guardaran con el objetivo del presente estudio.

Además, como hemos referido anteriormente, se revisó el trabajo llevado a cabo en nuestro servicio “*Estudio de las características clínicas y microbiológicas de las pielonefritis agudas que precisan ingreso hospitalario*” donde se revisan todas las PNA

que precisaron ingreso hospitalario entre 2006 y 2008 y donde se apreciaron las sensibilidades a ciprofloxacino previamente descritas.(50)

Los artículos más relevantes para la realización de este trabajo encontrados en la literatura fueron:

- “Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, Moon C, Lee JH, Lee CS, Kim BN. 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.”

El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo para la resistencia a ciprofloxacino y cefotaxima de *E. coli* en pacientes con pielonefritis aguda. Para ello se incluyeron de forma prospectiva mujeres mayores de 18 años de edad que acudieron a urgencias con PNA y en cuyos cultivos creció *E. coli*. En el análisis multivariante se vió asociación entre el tratamiento antibiótico en los 3 meses previos, la enfermedad neurológica y la ITU complicada con la resistencia a ciprofloxacino.

- “Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):914-8.”

Este estudio tiene como objetivo determinar los factores de riesgo de ITU adquirida en la comunidad causada por *E. coli* resistente a ciprofloxacino en pacientes entre 18 y 65 años recogidos de 15 centros de seis regiones geográficas diferentes de Turquía. En el análisis multivariante, la edad mayor de 50 años, el uso de ciprofloxacino más de una vez en el último año y la presencia de ITU complicada se asocia con la resistencia a la ciprofloxacino. Además, la detección de cepas de *E. coli* productoras de BLEE fue dos veces más frecuente en los pacientes que recibieron ciprofloxacino que los que no lo hicieron.

- “Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7-8):1148-52.”

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar los factores de riesgo para las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad producidas por a *E. coli* resistente a ciprofloxacino. Para ello se revisaron de forma retrospectiva todos los pacientes con ITU adquirida en la comunidad producida por a *E. coli* resistente a ciprofloxacino registrados en el “San Francisco Medical Center” durante el año 2001 y se compararon con los pacientes con ITU adquirida en la comunidad por *E. coli* sensible a ciprofloxacino durante el mismo período de tiempo seleccionados al azar como controles en proporción de 1: 2. Los factores de riesgo independientes para *E. coli* resistente a ciprofloxacino incluyeron la ITU recurrente y la exposición previa a las fluoroquinolonas.

- “Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Infect Dis. 2015;15:545.”

Ante la ausencia de revisiones sistemáticas de estudios de resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas en infecciones comunitarias y nosocomiales del tracto urinario, este estudio revisó los estudios observacionales publicados entre 2004 y 2014. La resistencia a ciprofloxacino fue significativamente mayor en el ámbito hospitalario comparando con el entorno comunitario. Se observó variación significativa de la resistencia según regiones, con las tasas más altas en los países en desarrollo, y además se ha visto con el tiempo un aumento de resistencia de *E. coli* en la ITU adquirida en comunidad. Para concluir recomienda reconsiderar el uso de ciprofloxacino como terapia empírica para la ITU, así como mejorar las políticas de uso de éste antibiótico en los países en desarrollo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en un determinado periodo de tiempo, para determinar el porcentaje de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino y los factores asociados a la aparición de la misma en la población del estudio.

6.2. Ámbito del estudio

Hospital General Universitario de Elda, con 371 camas de hospitalización, que atiende a una población de 190631 habitantes perteneciente al Departamento de Salud de Elda.

6.3. Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron a todas las mujeres de edad mayor o igual a 15 años que ingresaron en el Hospital General Universitario de Elda con diagnóstico de PNA al alta y que presentaron aislamiento de *E. coli* en urocultivo y/o hemocultivo durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que no cumplían los criterios descritos previamente, así como aquellos en los que no se pudo acceder a la historia clínica o que la información era incompleta.

6.4. Tamaño de la muestra

Se calculó un tamaño muestral representativo asumiendo un porcentaje de resistencia a ciprofloxacino de un 15%. Con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5% el tamaño muestral estimado sería de 196.

El número de PNA total en el periodo de estudio de 2013 a 2015 fue de 136, ello se corresponde con una precisión del 6%. (50)

6.5. Obtención de datos y programa informático

Se solicitó al servicio de Documentación del hospital un listado de los pacientes dados de alta con diagnóstico codificado como pielonefritis aguda entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.

Una vez obtenido el listado, se realizó una búsqueda en los programas “Alta hospitalaria” y “ABUCASIS” para revisar las historias clínicas y seleccionar los pacientes del estudio.

Posteriormente, se elaboró una base de datos en el programa SPSS v19 con todas las variables identificadas como importantes para el estudio en cuestión recogidas en el

anexo 1. Una vez recopilada la información, se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS v19.

6.6. Muestreo

Se realizó a través de la revisión de historias clínicas y de forma consecutiva iniciando por el año 2013 hasta analizar la totalidad de historias clínicas que cumplieran los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

6.7. Variables del estudio

- **Variable principal:** Valoración de sensibilidad a ciprofloxacino de *Escherichia coli* aislada en orina y/o en sangre de mujeres ingresadas con diagnóstico de PNA en el Hospital General Universitario de Elda durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.
- **Variables secundarias:** Variables reflejadas en el cuaderno de recogida de datos incluido como anexo 1.

6.8. Definiciones

- **Infección:** Respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de microorganismos o invasión de tejidos del huésped que habitualmente son estériles.
- **Enfermedad infecciosa:** es la manifestación clínica de una infección.
- **Bacteriemia:** Presencia de bacterias viables en sangre.
- **Sepsis, sepsis grave y shock séptico:** se utilizaron los criterios publicados en Crit Care Med 2001, 2003(31):1250–1256, previos a la aparición del consenso Sepsis-3.
- **Infección comunitaria:** Aquella que el paciente presenta en fase clínica o de incubación en el momento del ingreso.
- **Infección nosocomial:** Condición, localizada o sistémica, que resulta como consecuencia de un agente infeccioso o de sus toxinas y que no estaba presente, ni en fase de incubación, en el momento del ingreso del paciente en el centro sanitario.

Se considera, igualmente, de origen nosocomial aquellas infecciones que se manifiestan después del alta hospitalaria con evidencia de su adquisición

hospitalaria, aceptándose hasta 30 días en las infecciones superficiales o profundas de la incisión quirúrgica, y que se amplía a un año en el caso de infección de un implante, si se ha colocado alguno.

- **Infección asociada con los cuidados sanitarios:** Paciente con cultivos positivos obtenidos durante las primeras 48 horas del ingreso y cualquiera de los siguientes criterios:
 - Hospitalización a domicilio con tratamiento endovenoso.
 - Cuidados especializados de herida en un centro ambulatorio.
 - Hemodiálisis ambulatoria.
 - Tratamiento con quimioterapia en los 30 días previos a la bacteriemia.
 - Ingreso en un hospital de agudos durante 2 o más días en los 90 días previos a la bacteriemia.
 - Residencia en un centro geriátrico o de larga estancia.
- **Pielonefritis aguda:** Infección del tracto urinario que afecta a la vía urinaria superior (pelvis y parénquima renal). Suele cursar con fiebre, dolor en flanco, náuseas, vómitos y clínica de infección de vías bajas (síndrome miccional (disuria, polaquiruria, urgencia miccional) y más raramente tenesmo e incontinencia vesical, dolor suprapúbico y hematuria.
- **Pielonefritis complicada:** Progresión de la infección del tracto urinario superior a nefritis aguda focal, absceso intrarrenal corticomedular, absceso perirrenal, necrosis papilar o pielonefritis enfisematosa.
- **ITU previa:** Episodios previos de infección urinaria registrados en la historia clínica.
- **ITU recurrente:** 2 episodios de ITU no complicada en 6 meses o 3 urocultivos positivos en un año. La recurrencia puede ser:
 - **Recidiva:** Nueva infección por el mismo germen que el episodio anterior
 - **Reinfección:** Nueva infección por germen diferente al del episodio anterior

- **Urocultivo positivo:** Se considera positivo con un recuento $>10^4$ UFC del mismo microorganismo.
- **Tratamiento empírico:** se considera adecuado cuando el antibiótico administrado es concordante con el estudio de sensibilidad del microorganismo aislado en orina y/o en sangre, siendo inadecuado cuando no concuerda.
- **Insuficiencia renal crónica (IRC):** definida como la presencia durante al menos 3 meses de:
 - Filtrado glomerular (FG) inferior a $60\text{mg}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
 - O lesión renal definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón que pueden provocar potencialmente un descenso del FG.
- **Alteración anatómica renal:** se considera positivo en caso de paciente monorreno o con alguna malformación renal recogida en sus antecedentes.
- **Inmunodepresión:** incluimos pacientes infectados por VIH y aquellos que mantienen tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores.

6.9. Análisis estadístico

Se realiza en función del tipo de variable. En el descriptivo se calculan proporciones y límites de confianza para la variable cualitativa y media con DE y límites de confianza 95% para la cuantitativa.

En el análisis bivalente se utiliza Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas y t-student/ANOVA para variables cuantitativas, siempre y cuando las variables se distribuyan de forma normal. Si no es así, se utilizarán pruebas no paramétricas en función del tipo de variable.

Para minimizar el sesgo de confusión se realizará análisis multivariante por regresión logística binaria y por pasos. Se considera significativa cuando la p es menor de 0.05. La medida de asociación en el análisis multivariante fue la Odds ratio con sus límites de confianza al 95%. Se considerará que existe asociación en las variables analizadas cuando el intervalo de valores no contiene el valor neutro.

En el objetivo secundario, la aceptación o rechazo de la hipótesis nula se realizará a través de los límites de confianza al 95% y de la prueba Chi-cuadrado.

7. PLAN DE TRABAJO

En primer lugar se llevó a cabo la realización de Protocolo de Investigación y presentación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) para su aprobación.

A partir de ser aprobado por el CEIC se realizó:

- Labor de campo
- Análisis resultados
- Redacción y presentación memoria

8. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Cumpliendo los postulados de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea toda la información resultante de los pacientes se tratará con total confidencialidad según la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal).

Al tratarse de un estudio transversal en el que se garantiza el anonimato de los pacientes no se solicitó consentimiento informado y no supone ninguna modificación en la práctica clínica habitual. No obstante se solicitó la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

El paciente será identificado por un número de identificación preservando el anonimato en todo momento. Solamente el investigador principal tenía el acceso al código identificativo.

9. RECURSOS NECESARIOS

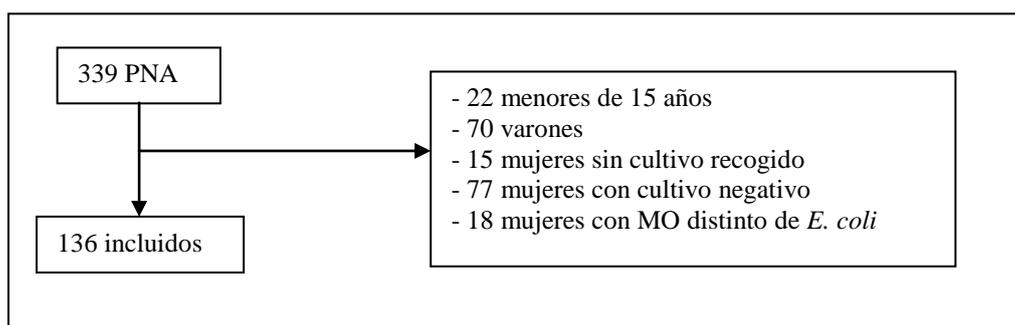
El protocolo no requiere financiación adicional. La recogida de datos se llevó a cabo por el investigador principal.

10. RESULTADOS

10.1. Descriptivo general

Se revisaron un total de 339 historias con diagnóstico de PNA al alta durante el periodo establecido previamente, de las cuales se incluyeron 136 que cumplían los criterios de inclusión. Los motivos de exclusión se recogen en la figura 1.

Figura 1. Selección de los pacientes y motivos de exclusión.



El 100% de los pacientes incluidos eran mujeres entre 15 y 91 años de edad siendo la media 48,18 años \pm 21,83. La mayoría de los pacientes ingresaron a cargo de la UMCE. En la tabla 1 se muestran los servicios donde ingresaron los pacientes.

Tabla 1. Servicio de ingreso

Servicio ingreso	n (%)
UMCE	104 (76,5)
UEI	14 (10,3)
MIN	2 (1,5)
UROLOGÍA	11 (8,1)
NEFROLOGÍA	5 (3,7)

Todos los pacientes procedían de la comunidad y se consideró infección comunitaria en 128 (94,1%), siendo nosocomial en 8 (5,9%). Solo 8 (5,9%) presentaban sepsis grave al ingreso y 3 (2,2%) precisaron estancia en UCI. La estancia media fue de 3,5 \pm 2,2 días, siendo de hasta 3 días en el 62,5% de los casos. Las características basales de la población incluida en el estudio se reflejan en la tabla 2

Tabla 2. Características basales del total de la muestra y de las mujeres con edad mayor o igual a 50 años y menores de 50 años

Características basales	Total n (%)	<50 años n (%)	≥ 50 años n (%)	p
Mujer	136 (100)	75 (55,1)	61 (44,9)	-
Dependiente	6 (4,4)	0 (0)	6 (9,8)	0,007
Encamado	3 (2,2)	0 (0)	3 (4,9)	0,088
UPP	2 (1,5)	0 (0)	2 (3,3)	0,199
HTA	39 (28,7)	3 (4)	36 (59)	0,000
DM	18 (13,2)	3 (4)	15 (24,6)	0,001
DLP	24 (17,6)	2 (2,7)	22 (36,1)	0,000
EPOC	2 (1,5)	0 (0)	2 (3,3)	0,199
CARDIOPATÍA	13 (9,6)	1 (1,3)	12 (19,7)	0,001
ICTUS	8 (5,9)	0 (0)	8 (13,1)	0,001
DEMENCIA	6 (4,4)	0 (0)	6 (9,8)	0,007
HEPATOPATÍA	3 (2,2)	2 (2,7)	1 (1,6)	1
NEOPLASIA	2 (1,5)	1 (1,3)	1 (1,6)	1
INMUNODEPRESIÓN	5 (3,7)	3 (4)	2 (3,3)	1
NEFROPATÍA	14 (10,3)	8 (10,7)	6 (9,8)	1
ERC	6 (4,4)	3 (4)	3 (4,9)	1
INCONTINENCIA	5 (3,7)	0 (0)	5 (8,2)	0,017
SONDA VESICAL	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,6)	0,449
LITIASIS RENAL	17 (12,5)	8 (10,7)	9 (14,8)	0,473
DOBLE J	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
NEFROSTOMÍA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AA RENAL	5 (3,7)	2 (2,7)	3 (4,9)	0,657
ITU PREVIA	56 (41,2)	31 (43)	25 (41)	0,967
PAT. GINECOLÓGICA	5 (3,7)	1 (1,3)	4 (6,6)	0,173
EMBARAZO	1 (0,7)	1 (1,3)	0 (0)	1
ATB 3M	43 (31,6)	19 (25,3)	24 (39,3)	0,081
FQ 3M	15 (11)	4 (5,3)	11 (18)	0,026
INGRESO 3M	17 (12,5)	7 (9,3)	10 (16,4)	0,216
IQ 3M	2 (1,5)	1 (1,3)	1 (1,6)	1

10.2. Resultado del objetivo principal

El porcentaje global de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino fue del 11,8% (IC 95%: 5,9 – 16,7) en el total de la población estudiada. En las mujeres menores de 50

años fue del 4% (IC 95%: 0 – 8,4) y en las de edad mayor o igual a 50 años del 21,3% (IC 95%: 11 – 31,6) ($p < 0,05$).

Las sensibilidades de *E. coli* a los distintos antibióticos del total de la población a estudio y por grupos de edad se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Sensibilidad de *E. coli* en los cultivos de mujeres ingresadas por PNA

Antibiótico (n)	Total (%)	< 50 años (%)	≥50 años (%)	p
Amoxi/clavulánico (136)	71,3	72	70,5	0,851
Ampicilina (136)	39,7	36	44,3	0,327
Cefuroxima (136)	91,2	93,3	88,5	0,373
Cefotaxima (136)	96,3	97,3	95,1	0,657
Fosfomicina (128)	100	100	100	-
Á. nalidíxico (113)	75,2	79,4	70	0,252
Nitrofurantoína (113)	93,8	93,7	94	1
TMP/SMX (136)	74,3	76	72,1	0,608
Ciprofloxacino (136)	88,2	96	78,7	0,003

n: Número de aislados

Se obtuvo un total del 88,2% de *E. coli* sensible a ciprofloxacino, con un 96% de sensibilidad en el grupo de menores de 50 años y un 78,7% en las de edad mayor o igual a 50 años ($p=0,003$).

En el periodo previo se incluyeron 79 mujeres con cultivo positivo para *E. coli* con una sensibilidad del 85,5% para ciprofloxacino, no existiendo diferencias significativas respecto al periodo actual ($p=0,259$). Tampoco se observan diferencias significativas cuando se comparan las menores de 50 años ($p=0,6854$) ni las de edad mayor o igual a 50 años ($p=0,231$).

10.3. Factores de riesgo asociados a la aparición de resistencia a ciprofloxacino

Para responder al objetivo secundario de nuestro estudio, llevamos a cabo un análisis univariante para averiguar que variables se asocian con la resistencia a ciprofloxacino. Las variables que muestran asociación estadísticamente significativa tras llevar a cabo este análisis se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Variables asociadas con la resistencia a ciprofloxacino.

Variable	Total (%)	Sensible (%)	Resistente (%)	p
Edad:				
< 50 años	75 (55,1)	72 (96)	3 (4)	0,003
≥50 años	61 (44,9)	48 (78,7)	13 (21,3)	
Situación basal:				
Independiente	130 (95,6)	117 (90)	13 (10)	0,022
Dependiente	6 (4,4)	3 (50)	3 (50)	
Encamado				
No	133 (97,8)	120 (90,2)	13 (9,8)	0,001
Si	3 (2,2)	0 (0)	3 (100)	
UPP				
No	134 (98,5)	120 (89,6)	14 (10,4)	0,013
Si	2 (1,5)	0 (0)	2 (100)	
Demencia				
No	130 (95,6)	118 (90,8)	12 (9,2)	0,002
Si	6 (4,4)	2 (33,3)	4 (66,7)	
Incontinencia				
No	131 (96,3)	118 (90,1)	13 (9,9)	0,012
Si	5 (3,7)	2 (40)	3 (60)	
ITU previa				
NO	80 (58,8)	76 (95)	4 (5)	0,006
SI	56 (41,2)	44 (78,6)	12 (21,4)	
Ingreso 3M				
NO	119 (87,5)	108 (90,8)	11 (9,2)	0,031
SI	17 (12,5)	12 (70,6)	5 (29,4)	
ATB 3M				
NO	93 (68,4)	87 (93,5)	6 (6,5)	0,005
SI	43 (31,6)	33 (76,7)	10 (23,3)	
FQ 3M				
NO	121 (89)	112 (92,6)	9 (7,4)	<0,001
SI	15 (11)	8 (53,3)	7 (46,7)	

Para minimizar el sesgo de confusión se realizó un análisis multivariante por regresión logística incluyendo las variables con significación estadística en el análisis univariante. Sólo la edad y la ITU previa se comportaron como variables independientes. Los resultados significativos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados de análisis multivariante

Variable	P	OR (IC 95%)
Edad $\geq 50 / < 50$	0,048	4,29 (1,01 – 1,82)
ITU previa SI/NO	0,043	4,18 (1,05 – 1,67)

X² = 33,74. p<0,001. R² = 42,6 %

El modelo obtenido es muy significativo al obtener una $p < 0,001$. Este modelo explica el 42,6% de las variables asociadas a la resistencia a ciprofloxacino en las mujeres que ingresan por PNA por *E. coli*.

10.4. Adecuación tratamiento empírico

En un 94,9% de los casos, el tratamiento antibiótico empírico fue adecuado, sin diferencias significativas entre los 2 grupos de edad ($p=1$). La distribución de los antibióticos empíricos pautados al ingreso se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Distribución de antibiótico empírico

Antibiótico	n (%)
Amoxi/clavulánico	10 (7,4)
Cefalosporina	39 (28,7)
Fluoroquinolona	6 (4,4)
Carbapenem	5 (3,7)
Amoxi/clavulánico + aminoglucósido	2 (1,5)
Cefalosporina + aminoglucósido	66 (48,5)
Fluoroquinolona + aminoglucósido	6 (4,4)
Carbapenem + aminoglucósido	1 (0,7)
Otro	1 (0,7)

n: número de casos

10.5. Evolución

En cuanto a la evolución, 116 (85,3%) presentaron curación, 12 (8,8%) recidiva, 6 (4,4%) reinfección y 2 (1,5%) mortalidad a los 30 días, aunque en ambos casos fue por causa distinta de la infección.

En los pacientes en los que el tratamiento empírico fue inadecuado se observaron un mayor número de recidivas con un 42,9% frente a un 7% ($p=0,015$), no observándose diferencias significativas en la curación, reinfección ni mortalidad.

También se observó una estancia media más prolongada en aquellas que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=0,011$).

En las pacientes en las que se aisló *E. coli* sensible a ciprofloxacino se observó una mayor curación (90 % frente a 50%) ($p<0,001$), menos recidivas (5,8% frente a 31,3%) ($p=0,006$) y una menor mortalidad a los 30 días (0% frente a 12,5%) ($p<0,001$) que entre las resistentes a ciprofloxacino.

No existen variaciones significativas en la evolución al comparar los 2 grupos de edad. Entre las 32 pacientes con HC positivo (23,5%) tampoco se encontraron diferencias significativas en la evolución respecto a las pacientes con hemocultivos negativos.

11. DISCUSIÓN

Objetivo primario

En el análisis global del estudio, cuando valoramos el objetivo primario uno de cada 8 o 9 pacientes va a presentar resistencia a ciprofloxacino. En el grupo más joven este valor supone uno por cada 25, y entre las mayores de 50 años uno por casi 5 pacientes. Cuando comparamos estos resultados con datos del estudio previo realizado hace 5 años en nuestro hospital (49), los resultados son mejores, ya que en dicho estudio se obtuvo un global de resistencias en una de cada 6 o 7 pacientes, una por cada 16 en las menores de 50 años, y uno por cada 3 o 4 pacientes en las mayores de 50. No tenemos una explicación clara para estos datos, pero es probable que influya el correcto cumplimiento de los protocolos de tratamiento empírico elaborados a partir del estudio previo y actualizados periódicamente en función de los estudios de resistencias, lo que ha llevado a una disminución en la utilización de quinolonas como terapia empírica. Por el contrario, llama la atención el incremento de resistencias a amoxicilina/clavulánico que merece un estudio ulterior, pero que nos ha llevado a excluirlo de la terapia empírica de primera línea en las PNA que ingresan en nuestro hospital.

La dificultad a la hora de comparar nuestros resultados con otros estudios reside en que los diseños son metodológicamente diferentes y las poblaciones son distintas. Además muchos estudios hacen referencia al global de los aislados en orina, mientras que en otros no se separan las ITUs bajas de las PNA. No obstante, en general, la

resistencia observada a ciprofloxacino es superior a la nuestra. Andreu y cols observan variaciones en las resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino, con un porcentaje de resistencias superior en los aislados en varones (28,9% frente 19% en mujeres) y en pacientes de edad avanzada (33,7% en mayores de 80 años frente a 7,1% en mayores de 40), aunque su estudio no está referido específicamente a PNA (51). El mismo grupo en una actualización del Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios comunican una resistencia global de *E. coli* a ciprofloxacino del 23,9% si bien descendía al 6,7% en pacientes menores de 40 años con infecciones graves (52). Arslan y cols en un estudio multicéntrico realizado en Ankara en diferentes regiones geográficas, las mujeres mayores de 50 años con ITU tuvieron una resistencia global a ciprofloxacino del 32%, pero se incluyeron todas las ITU comunitarias sin diferenciar infección del tracto urinario bajo de PNA (34). En referencia específica a las PNA, en nuestro país, Gordo y cols (53) estudiaron retrospectivamente las PNA ingresadas en una Unidad de Corta estancia. El porcentaje de resistencias a ciprofloxacino fue del 18,1%, sin diferenciar hombres y mujeres ni grupos de edad. Park y cols observan 29,3% de resistencias en 229 PNA que acuden al servicio de urgencias de 10 hospitales de Corea (30). Se trata de un estudio multicéntrico en el que no se vieron diferencias en función de la media de edad.

En una revisión sistemática y meta-análisis reciente de estudios observacionales (54) la resistencia a ciprofloxacino fue significativamente mayor en el ámbito hospitalario comparando con el entorno comunitario. Se observó variación significativa de la resistencia según regiones, con las tasas más altas en los países en desarrollo, y además se ha visto con el tiempo un aumento de resistencia de *E. coli* en la ITU adquirida en comunidad.

Estas discrepancias apoyan todavía más la necesidad de los estudios locales para poder establecer protocolos adaptados a cada medio.

Objetivo secundario

En nuestro estudio sólo la edad mayor de 50 años y las ITUs previas fueron las únicas variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de resistencia ciprofloxacino. El modelo obtenido en el multivariante explica casi el 50% de la variabilidad de las PNA en nuestro estudio. Para aumentar la explicación de esa variabilidad en un coeficiente de determinación habría que investigar otras variables que

no hemos introducido en nuestro modelo multivariante. También hay que indicar que el modelo multivariante con solo 2 variables fue muy significativo y las 2 variables que obtienen significación estadística en dicho modelo obtienen unas odds ratio por encima de 4, es decir, que la población mayor de 50 y aquellas que tuvieron ITU previa multiplica por 4 la posibilidad de tener resistencia a ciprofloxacino. estudios

En otros estudios, la hospitalización previa (27-29), el tratamiento antibiótico en los tres meses previos (30), especialmente la exposición previa a las fluoroquinolonas (27-34), y más en concreto el uso previo de ciprofloxacino (20,34,35-38), la edad superior a 50 años (34), enfermedad neurológica (30), la ITU recurrente (29,31), las anomalías del tracto urinario, los procedimientos invasivos y el sondaje vesical (20,27,29,36,38) se han descrito como factores de riesgo de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino. También se describen tasas más altas de resistencia a ciprofloxacino en las ITU complicadas que en las no complicadas, (30,34,39,40), y en las asociadas a cuidados sanitarios en comparación con las adquiridas en comunidad (41-43). De nuevo la mayoría de estos estudios hacen referencia al total de aislados o a la globalidad de las ITUs y sólo algunos se refieren específicamente a las PNA (30). El tamaño de nuestra muestra puede condicionar el que determinadas variables no muestren asociación significativa. Se prevé completar el estudio aumentando el número de pacientes.

El tratamiento empírico fue adecuado en la mayoría de los pacientes. La mayoría recibió cefalosporinas o la combinación de cefalosporina con aminoglucósidos de acuerdo a las guías de tratamiento empírico elaboradas por la comisión de infecciosas de nuestro hospital. El porcentaje de recidivas y reinfecciones fue bajo y no hubo ningún caso de mortalidad relacionada directamente con la infección. En la población general las ITUs recurrentes ocurren en el 20-30% de las mujeres.

En los pacientes en los que el tratamiento empírico fue inadecuado se observaron un mayor número de recidivas, no observándose diferencias significativas en la curación, reinfección ni mortalidad aunque si una estancia media más prolongada. En las pacientes en las que se aisló *E. coli* sensible a ciprofloxacino se observó una mayor curación y menor mortalidad a los 30 días que entre las resistentes a ciprofloxacino. En algunos estudios, la terapia empírica inadecuada, sobre todo con ciprofloxacino, conduce a la peor respuesta clínica temprana y estancia hospitalaria más

prolongada que la terapia adecuada en la PNA bacteriémica adquirida en la comunidad, aunque no afecta a la mortalidad global o tasa de curación clínica (44-46).

El uso empírico de ciprofloxacino en nuestro estudio fue bajo, por lo que este factor no tiene un impacto significativo. Un problema diferente lo constituyen el tratamiento empírico inadecuado en las PNA por *E. Coli* productores de BLEEs que con frecuencia se asocia a resistencia a quinolonas pero no hemos analizado esta cuestión en nuestro estudio. De forma colateral hemos observado un incremento de las resistencias a amoxicilina/ácido clavulánico que podría justificar algunos de los tratamientos empíricos inadecuados.

No existen variaciones significativas en la evolución al comparar los 2 grupos de edad ni entre las 32 pacientes con HC positivo (23,5%) tampoco se encontraron diferencias significativas en la evolución respecto a las pacientes con hemocultivos negativos.

12. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La principal limitación del estudio se debe a que, al tratarse de un estudio de corte transversal determinado en un periodo de tiempo, existen datos que son difíciles o imposibles de obtener desde las historias clínicas de los pacientes. Esto puede hacer que hayamos infraestimado algunas variables como el uso de antibioterapia previa.

Por otra parte, no se incluyeron en el estudio los pacientes atendidos en Atención Primaria ni en aquellos atendidos en urgencias que no precisaron ingreso hospitalario, por la carencia de información sobre exploraciones y antecedentes reflejados en el sistema ABUCASIS (principal o único sistema de recogida de datos usado por este sector). Por tanto los resultados de este estudio no podrán extrapolarse a estos pacientes.

El tamaño muestral estudiado tiene una precisión del 6% por lo que en algunos análisis la muestra puede ser escasa. No obstante, se piensa completar el estudio con un tamaño muestral de 196 para obtener la mínima precisión exigida del 5%.

Por otra parte, al tratarse de un diseño transversal, no se puede establecer la relación causa efecto de temporalidad en el contraste de hipótesis del objetivo secundario. También al ser un estudio transversal en un periodo delimitado, cabe la

posibilidad de que un paciente pueda ser incluido en más de una ocasión. Al no incluirse los pacientes que carecían de cultivos o el cultivo fue negativo estamos cayendo en un sesgo de selección.

La principal fortaleza del estudio es la idea clínica, en donde se aborda un problema muy relevante en el tratamiento de las PNA en mujeres que precisan ingreso hospitalario. En función del resultado obtenido se adecuarán las guías clínicas de nuestro departamento de salud.

También es muy importante conocer qué factores se asocian a este problema de salud y en función de las variables encontradas se implementarán protocolos de actuación para disminuir el porcentaje de resistencia.

13. CONCLUSIONES

Del objetivo general.

En nuestro medio el porcentaje global de resistencia de *E. Coli* a ciprofloxacino en las PNA que precisan ingreso hospitalario es del 12% lo que implica que una de cada 8 o 9 mujeres ingresadas con PNA por *E. coli* presenta resistencia a ciprofloxacino.

De los objetivos secundarios

La edad igual o superior a 50 años y las ITUs previas se asocian de forma independiente a la presencia de resistencia a ciprofloxacino explicando casi el 50 % de las variables asociadas a la aparición de esta resistencia. Cada una de estas variables multiplica por 4 la posibilidad de tener dicha resistencia.

Existen importantes diferencias en las resistencias a ciprofloxacino según la edad. Uno de cada 25 pacientes menores de 50 años por una de cada 5 pacientes mayores de 50 años con PNA que precisan ingreso hospitalario presentará resistencia a ciprofloxacino.

El tratamiento empírico es adecuado en la mayoría de las pacientes. Su inadecuación conlleva mayor número de recidivas y una estancia media mayor. Las pacientes con *E. coli* sensible a ciprofloxacino tienen un mayor porcentaje de

curaciones, menor porcentaje de recidivas y menor mortalidad. La presencia de bacteriemia no afecta a la evolución en nuestras pacientes.

14. BIBLIOGRAFÍA

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, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med*. 2001;135:41–50.
3. Stamm WE, Norrby RS. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001; 183 Suppl 1: S1–4.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A). 5S–13S.
5. Casal M. Infección urinaria de vías bajas en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2008; 113:494-495.
6. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:861-873.
7. Pigrau-Serrallach C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(Suppl 4): 28-39.
8. EPINE 2015
9. Hooton TM, Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl JMed* 2012; 366:1028–37.
10. World Health Organisation. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Accessed 25 Oct 2014.
11. Warren JV, Abrutyn E, Hebel R et al. Guidelines for the treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745–58.
12. Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1643–8.

13. World Health Organisation Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine-3rd Revision. 2012.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf. Accessed 5 Dec 2014.
14. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med.* 2002;113:45–54.
15. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:468–75.
16. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2181–3.
17. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C et al. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:121–7.
18. Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim–sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 2002;34:1061–6.
19. Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Prior trimethoprim use and trimethoprim-resistant urinary tract infection: a nested case–control study with multivariate analysis for other risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:781–7.
20. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol* 1995;153:117–20.
21. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum b-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473–8.
22. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera JP, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736–41.

23. Lautenbach E, Fishman NO, Bilker WB, Castiglioni A, Metlay JP, Edelstein PH, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *Arch Intern Med* 2002;162:2469-77.
24. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75.
25. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
26. 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.
27. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, BeckerMJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:650-6.
28. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart RM, Rome M, MacKenzie TD, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2008;121:876-84.
29. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant. *E coli Infection* 2008;36:41-5.
30. Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, Moon C, Lee JH, Lee CS, Kim BN. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis.* 2014 Jun;23:8-13.
31. Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother.* 2004 Jul-Aug;38(7-8):1148-52.
32. Chaniotaki S, Giakouppi P, Tzouvelekis LS, Panagiotakos D, Kozanitou M, Petrikkos G, et al. Quinolone resistance among *Escherichia coli* strains from community-acquired urinary tract infections in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:75-8.

33. Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2523–30.
34. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914–8.
35. Goettsch W, Pelt W, Nagelkerke N et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 223–8.
36. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005;11: 199–203.
37. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 1005–10.
38. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA et al. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community-acquired urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:305–13.
39. Lim SK, Park IW, Lee WG, Kim HK, Choi YH. Change of antimicrobial susceptibility among *Escherichia coli* strains isolated from female patients with community-onset acute pyelonephritis. *Yonsei Med J* 2012;53:164–71.
40. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim–sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1150–8.
41. Ha YE, Kang CI, Joo EJ, Park SY, Kang SJ, Wi YM, et al. Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis. *Scand J Infect Dis* 2011;43:587–95.
42. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Ward E, Singh K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *Am J Emerg Med* 2012;30:68–74.
43. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011;39:333–40.

44. Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Shin SY, et al. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist* 2012;18:169–75.
45. Jeon JH, Kim K, Han WD, Song SH, Park KU, Rhee JE, 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;56:3043–6.
46. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;62:159–64.
47. 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.
48. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorli L, Montero M, Salvado M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect* 2012;64:478–83.
49. Pascual Pérez R, Serrano Barroso E, Muñoz Pérez E, Cantero I. Características de las pielonefritis agudas que precisan ingreso hospitalario. *Rev Clin Esp* 2010;210:423–4.
50. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Ed Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. 4ª edición. Editorial Elsevier. Barcelona 2013; p 371,
51. Andreu, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA; Grupo Cooperativo español para e Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:4–9.
52. Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:481–6.
53. Gordo Remartinez S, Nuevo González JA, Cano Ballesteros JC, Sevillano Fernández JA, Granda Martín MJ, Audibert Mena L. Características de las pielonefritis aguda en una unidad de corta estancia. *Rev Clin Esp*. 2009;209:382–7.

54. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 2015;15:545.



ANEXO 1. CUADERNO RECOGIDA DE DATOS

Identificación	
Género	
Fecha de nacimiento	
Edad	
F. Ingreso	
F. alta	
Días estancia	
Servicio ingreso	0. MIN 1. UEI 2. UMCE 3. NEFROLOGÍA 4. UROLOGÍA 5. OTROS
Estancia UCI	0. NO 1. SI
Procedencia	0. COMUNIDAD 1. INSTITUCION 2. HOSPITALIZADO
Tipo infección	0. COMUNITARIA 1. NOSOCOMIAL 2. ASOCIADA A CUIDADOS
Situación basal	0. INDEPENDIENTE 1. DEPENDIENTE
Encamado	0. NO 1. SI
Úlceras presión	0. NO 1. SI
HTA	0. NO 1. SI
DM	0. NO 1. SI
DLP	0. NO 1. SI
EPOC	0. NO 1. SI
Cardiopatía	0. NO 1. SI
ICTUS	0. NO 1. SI
Demencia	0. NO 1. SI
Hepatopatía	0. NO 1. SI
Neoplasia	0. NO 1. SI

Inmunodepresión	0. NO 1. SI
Nefropatía	0. NO 1. SI
ERC	0. NO 1. SI
Incontinencia urinaria	0. NO 1. SI
Portador SV	0. NO 1. SI
Antecedentes litiasis	0. NO 1. SI
Portador doble J	0. NO 1. SI
Nefrostomía	0. NO 1. SI
AA renal	0. NO 1. SI
ITU previa	0. NO 1. SI
Patología ginecológica	0. NO 1. SI
Embarazo	0. NO 1. SI
ATB 3M	0. NO 1. SI
FQ 3M	0. NO 1. SI
Ingreso 3M	0. NO 1. SI
IQ 3M	0. NO 1. SI
Sepsis grave al ingreso	0. NO 1. SI
Shock séptico	0. NO 1. SI
TTO empirico	0. AMOXICILINA-CLAVULÁNICO 1. CEFALOSPORINA 2. QUINOLONA 3. CARBAPENEM 4. AMOXICILINA-CLAVULÁNICO + AMINOGLUCÓSIDO 5. CEFALOSPORINA + AG 6. QUINOLONA + AG 7. CARBAPENEM + AG 8. OTROS
TTO adecuado	0. NO 1. SI
Urocultivo	0. NEGATIVO 1. POSITIVO

Hemocultivo	0. NO RECOGIDO/NEGATIVO 1. POSITIVO
BLEE	0. NO 1. SI
Cultivo 0: S, 1: I- R	- AMIKACINA: - AMOXICILINA/AC. CLAVULANICO: - AMPICILINA: - AZTREONAM: - CEFALOTINA: - CEFAZOLINA: -CEFEPIME: -CEFOXITINA: - CEFTAZIDIMA: - CEFUROXIMA: - CEFOTAXIMA: - ERTAPENEM: - FOSFOMICINA: - GENTAMICINA: - IMIPENEM: - LEVOFLOXACINO: - NALIDÍXICO ÁCIDO: - NITROFURANTOÍNA: - PIPERACILINA/TAZOBACTAM: - TOBRAMICINA: - TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL: - CIPROFLOXACINO:
Tto alta	0. AMOXICILINA/AC. CLAVULANICO 1. CEFALOSPORINA 2. QUINOLONA 3. CARBAPENEM 4. FOSFOMICINA 5. OTRO 6. NINGUNO
Evolución	0. CURACIÓN 1. RECIDIVA 2. REINFECCIÓN 3. MORTALIDAD 30 DÍAS