

“Resistencia antibiótica en Infecciones urinarias altas en pacientes internados en un Hospital de tercer nivel de complejidad”

Trabajo final Carrera de Posgrado en Clínica Medica



UNR Universidad
Nacional de Rosario

Autora: Mariana Burgos.

Tutoras: Liliana Negro. Especialista en Clínica Médica. Instructora del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Mariana Lagrutta. Especialista en Clínica Médica. Instructora del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Estadista: Lucía Hernández.

INDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICIONES

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) constituye una de las consultas más frecuentes en el primer nivel de atención de salud, así como una de las causas principales de admisión hospitalaria. La ITU aguda no complicada suele requerir tratamiento empírico, por lo que resulta importante conocer el perfil de resistencia de los microorganismos más frecuentes. Diversos estudios nacionales e internacionales concuerdan (1,2,3,4,5) en que el uropatógeno responsable del mayor número de casos es *Escherichia coli*, causante del 60-85% de las ITU en mujeres menores de 50 años.

La IDSA (“Infectious Diseases Society of America”), recomienda para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada el uso de ciprofloxacina siempre que los niveles locales de resistencia no superen el 10% (3). Existe una considerable variabilidad geográfica, ya que la resistencia a las fluoroquinolonas (FQ) en Estados Unidos de América y Europa permanece inferior al 10%, con una clara tendencia al aumento, en comparación con España y Portugal donde las tasas son superiores (4,5,6).

En Argentina los niveles de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) superan el 30 %, esto ha provocado que la ciprofloxacina sea el antibiótico más frecuentemente utilizado en el tratamiento empírico de ITU no complicada como de ITU complicada. En el informe de vigilancia de resistencia a antibióticos de la Organización Panamericana de la Salud del año 2015 se ha observado en nuestro país un número creciente de cepas de *Escherichia coli* resistente a FQ, reportándose una resistencia de 15,7% en mujeres de entre 15-60 años y de 32,9% para mujeres mayores de 60 años (7).

Diversos autores han publicado factores de riesgo asociados a la presencia de *Escherichia coli* resistente a la ciprofloxacina, como la edad mayor a 50 años, la uropatía obstructiva, la ITU recurrente, el tratamiento antibiótico en los tres meses previos al ingreso (8), especialmente antecedentes de uso de FQ en los tres meses previos a la consulta (9,10,11), la resistencia a otros antibióticos (12), la hospitalización previa (13,14), la enfermedad neurológica(8), la ITU recurrente (14,15), las anomalías del tracto urinario, los procedimientos invasivos y el sondaje vesical (13,14,16,17,18).

Se han descripto además tasas más altas de resistencia a ciprofloxacina en las ITU complicadas que en las no complicadas (11, 15,19,20) y en la asociadas a cuidados de la salud (ITUACS) en comparación con aquellas infecciones adquiridas en la comunidad.

Cabe destacar que la aparición de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con ITU adquirida en la comunidad ha aumentado su prevalencia en algunos países europeos de 1.7 a 6.3% en

los últimos 10 años (21,22). Así mismo, la detección de estas sepas es más frecuente en aquellos pacientes que han recibido previamente ciprofloxacina (11).

Dada la falta de datos en nuestra institución respecto de las infecciones urinarias y de la resistencia antibiótica, nos parece importante describir las características generales de las ITU, identificar diversos factores de riesgo asociados a la resistencia de *Escherichia coli* a FQ y conocer la prevalencia de gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

OBJETIVOS

Objetivos generales:

- Determinar las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y evolutivas de la infección urinaria alta en pacientes internados en sala general de un hospital de tercer nivel.

Objetivos específicos:

- Determinar el porcentaje de resistencia de *Escherichia coli* a ciprofloxacina y su asociación a posibles factores de riesgo.
- Analizar el grado de adecuación del tratamiento empírico.
- Analizar la evolución clínica según la adecuación del tratamiento empírico, la presencia de bacteriemia, la edad y la resistencia a ciprofloxacina.
- Analizar el perfil de resistencia de los aislamientos obtenidos, para poder plantear de acuerdo a nuestra epidemiología un esquema antibiótico empírico.
- Conocer la prevalencia de gérmenes productores de BLEE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico. Se analizaron en forma consecutiva aquellos pacientes con infección urinaria alta internados en sala general del Hospital Provincial del Centenario entre Julio de 2012 a Julio de 2017.

Población

Se evaluaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 15 años, que ingresaron a la sala del servicio de clínica médica con diagnóstico de "infección urinaria", "pielonefritis", "urosepsis" y "shock séptico". Se incluyeron los que cumplían con las definiciones de infección urinaria alta abajo expuestas. Se excluyeron los pacientes con infección urinaria intrahospitalaria, con antecedente de internación en el mes previo, con urocultivo negativo, no ingresado o contaminado y aquellos pacientes cuyas

historias clínicas se encontraban incompletas o desaparecidas. Se utilizó la base de datos del servicio de Estadística del hospital Provincial del Centenario.

Definiciones

Infección urinaria alta no complicada: presencia en la historia clínica de al menos un síntoma de ITU (disuria, polaquiuria, urgencia miccional) asociado a la presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, náuseas, vómitos, sensibilidad en el ángulo costo-vertebral o signo de puño percusión lumbar positivo, puntos renoureterales positivos, más urocultivo positivo y sin alteración anatómica o funcional de la vía urinaria (23).

ITU intrahospitalaria: se define como toda infección no presente al momento del ingreso hospitalario y que se desarrolla 48 horas posteriores al mismo. Gran porcentaje de estas infecciones se encuentran relacionadas a la colocación de catéteres urinario e instrumentaciones previas (24).

ITU asociada a cuidados de la salud: se clasificaron como ITUACS a los pacientes que cumplieran con al menos uno de los siguientes criterios: 1. Hospitalización por 48 horas o más en los últimos 90 días; 2. Residencia en geriátrico o centro de rehabilitación; 3. Hemodiálisis crónica en los 30 días previos; 4. Infusión de medicación o curaciones de heridas en domicilio; 5. Uso crónico de catéter urinario (25). Cabe aclarar que se excluyeron pacientes internados en el mes previo.

ITU recurrente: definida por la presencia de ≥ 3 episodios de ITU en el último año o ≥ 2 episodios de ITU los últimos 6 meses (2).

ITU complicada: se consideró ITU complicada a la presencia de al menos uno de los siguientes: sonda urinaria actual, anomalía funcional o anatómica de la vía urinaria, inmunosupresión, sexo masculino, ITU recurrente, diabetes mellitus, insuficiencia renal, embarazo, microorganismo resistente, instrumentación de la vía urinaria (26).

Fiebre: temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, no requiriendo esta variable de manera exclusiva para el diagnóstico cuando el paciente refirió en la historia clínica antipiréticos previo a la consulta o de manera reglada.

Urocultivo positivo: conteo de colonias $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias de uropatógenos/ml. No se consideraron como contaminados aquellos urocultivos de pacientes con ITU donde se aisló más de un germen y fueron jerarquizados por el equipo tratante.

Urocultivo contaminado: se consideró como urocultivo contaminado aquellos con presencia de dos o más gérmenes en ITU no complicada, tres o más gérmenes en pacientes con ITU complicada (2) y aislamientos de microorganismos no responsables del cuadro actual según criterio del equipo médico tratante.

Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) secundario a infección documentada.

Shock séptico: presencia de sepsis severa e hipotensión tras la infusión de 40-60 ml/kg de solución salina.

Compromiso sistémico: se definió como el registro del médico tratante en la historia clínica de: mal estado general, taquicardia (> 90 latidos/min), taquipnea (> 20 respiraciones/min), fiebre e hipotensión (presión sistólica < 100 mmhg).

Tratamiento adecuado: aquellos en los que el germen hallado fue sensible a la terapia instaurada.

Requerimiento de cambio del tratamiento antibiótico: se utilizó esta definición para agrupar a los pacientes que requirieron cambio de tratamiento por presentar mala evolución clínica, efectos adversos al antibiótico, necesidad de cubrir otro foco infeccioso y aislamiento de gérmenes resistentes.

Se definió como **mala evolución** a aquellos que presentaron internación en unidad de terapia intensiva (UTI), sepsis, falla renal sin requerimiento de hemodiálisis, falla renal con requerimiento de hemodiálisis, reagudización de falla renal previa, compromiso a distancia, reingreso o muerte y **buena evolución** a aquellos pacientes que no presentaban ninguno de los eventos antes descriptos.

En cuanto a la **condición al alta** el apartado alta sin secuelas hace referencia aquellos pacientes que no presentaban nueva falla renal, nueva diálisis, nefrectomía, otra cirugía urológica (ej: pielolitomía), muerte, derivación u otros.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se resumieron a través de frecuencias relativas absolutas y porcentuales y las cuantitativas a través de sus valores mínimo y máximos, mediana y rango intercuartilo (RIQ). Las comparaciones de grupos con respecto a porcentajes fueron realizadas a través de la prueba Exacta de Fisher y con respecto a valores medios a través de la prueba U de Mann-Whitney. Los valores $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se revisaron 225 casos y se excluyeron 122, de los cuales 20 se excluyeron por presentar ITU intrahospitalaria, 26 por antecedentes de internación en el mes previo a la admisión, 38 por urocultivo negativo, no ingresado o contaminado y 38 por historias clínicas incompletas o desaparecidas.

Características demográficas y antecedentes

Se incluyeron 103 pacientes de los cuales 71 (69%) fueron de sexo femenino y 32 (31%) de sexo masculino y cuyas edades variaron entre 17 y 95 años siendo la mediana igual a 52 años (RIQ=24). Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron diabetes (27%), litiasis renal (25%) e IRC (24%), (Figura 1). Cabe mencionar que el 43% de los pacientes presentó otros antecedentes siendo más frecuente hipertensión arterial registrada en el 28% de los pacientes.

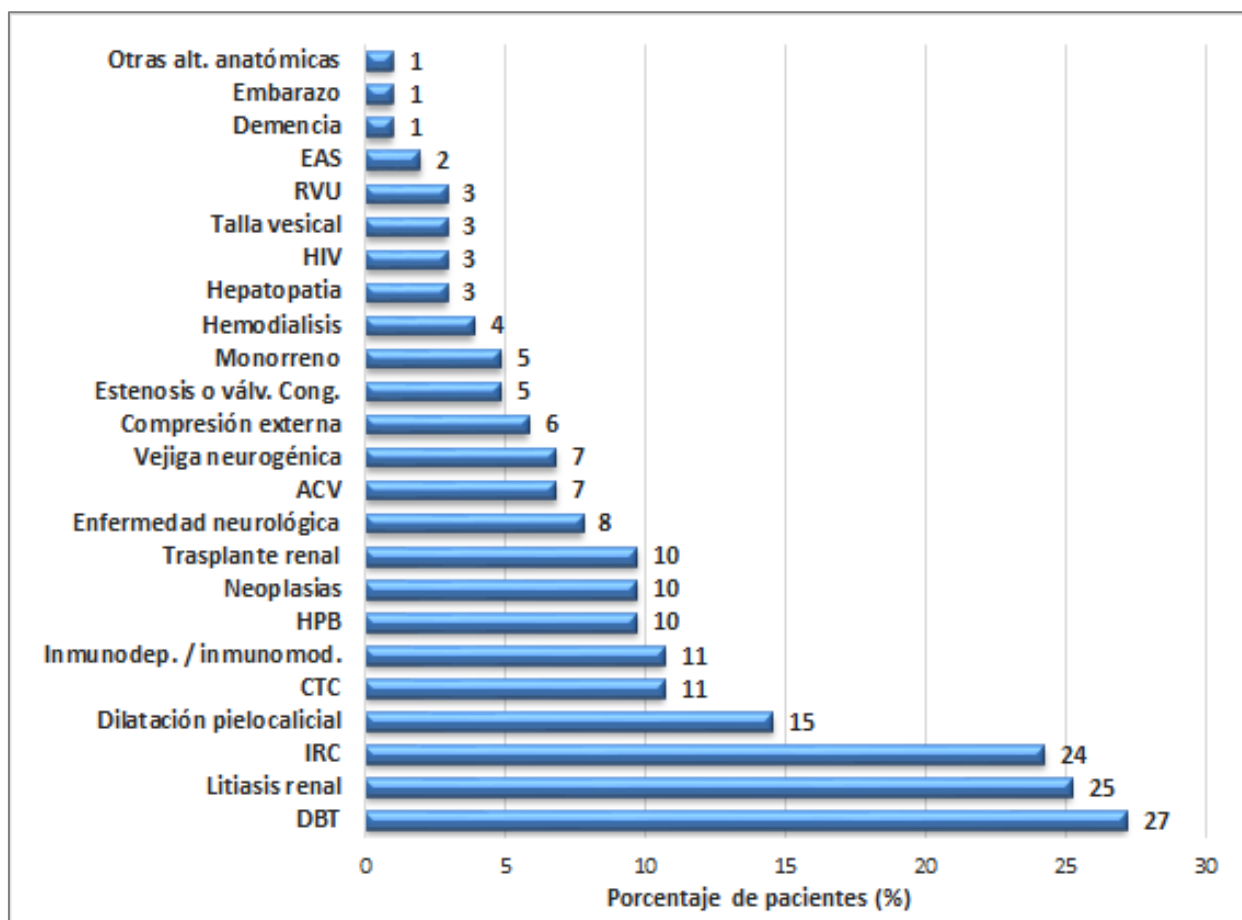


Figura 1. Porcentaje de comorbilidades. EAS: enfermedad autoinmune sistémica. RVU: reflujo vesicoureteral. ACV: accidente cerebrovascular. HPB: hiperplasia prostática benigna. CTC: corticoides. IRC: insuficiencia renal crónica. DBT: diabetes.

Características clínicas y exámenes complementarios

El 52% de los pacientes había estado internado en el año previo y el 39% de los pacientes había realizado antibióticos en los tres meses previos a la internación. En el 42% de los casos se había instrumentado la vía urinaria previamente y el 17% tenía sondaje permanente en dicha vía (Figura 2).

En el 93% de los pacientes la infección del tracto urinario fue complicada y en el 7% restante fue no complicada, el 42% presentó infección recurrente, en el 34% resultó asociada a cuidados de la salud y 66% fue adquirida en la comunidad (Figura 3).

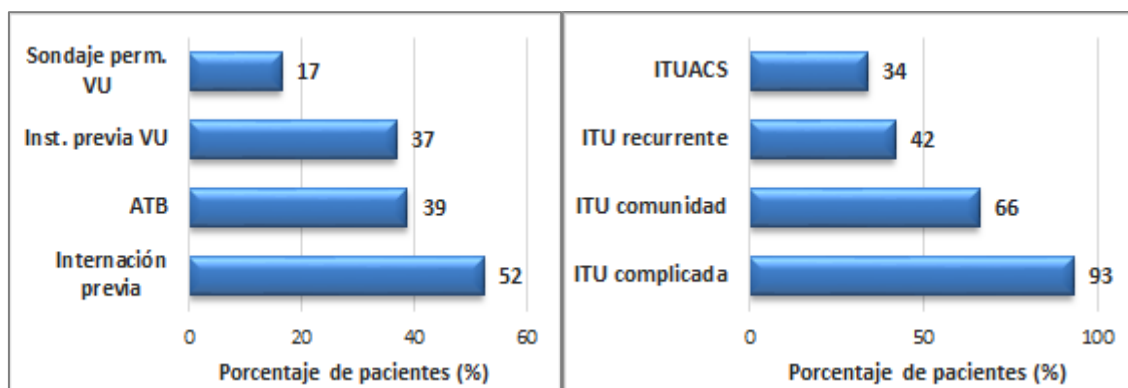


Figura 2. VU: vía urinaria, ATB: antibiótico. **Figura 3.** Tipo de infección. ITU: infección del tracto urinario, ITUACS: infección del tracto urinario asociada a cuidados de la salud.

En cuanto al compromiso sistémico se presentó en 77 pacientes (75%), de los cuales 62 (60%) pacientes presentaron más de un signo o síntoma de dicho compromiso (mal estado general, taquicardia, taquipnea, fiebre e hipotensión), en 26 (25%) pacientes no se presentó compromiso sistémico al ingreso.

El recuento de leucocitos resultó menor a 4000 cel/mm^3 en un paciente (1%), entre $4000-10000 \text{ cel/mm}^3$ en 41 (40%) pacientes, entre $10000-20000 \text{ cel/mm}^3$ en 52 (50%) y mayor a 20000 cel/mm^3 en 9 (9%) pacientes. La mediana para la creatinina fue de 1.3 mg/dl (RIQ=1.6), para la urea fue de 46 mg/dl (RIQ=62.5), en cuanto a la velocidad de eritrosedimentación (VN: 0 a 5mm/1 hora) fue de 86.0mm/1 hr (RIQ=69.5mm/1hr) y para la proteína C reactiva (VN: 0.6 a 5mg/dl) fue de 109 mg/dl (RIQ=158 mg/dl). En 30 (29%) pacientes no se solicitaron reactantes de fase aguda al ingreso.

En 69 (67%) pacientes se solicitó ecografía renovesical, en 21 (30%) se encontró litiasis renal y en 27 (39%) no se encontraron alteraciones en dicho estudio. En 27 pacientes

(26%) se solicitó Tomografía axial computada, encontrándose litiasis renal en 15 (55%) y en 2 (7%) pacientes el estudio resultó normal.

Se diagnosticó durante la internación dilatación de la vía urinaria en el 17% de los pacientes, litiasis renal en el 8% e hiperplasia prostática en el 6% (Figura 4).

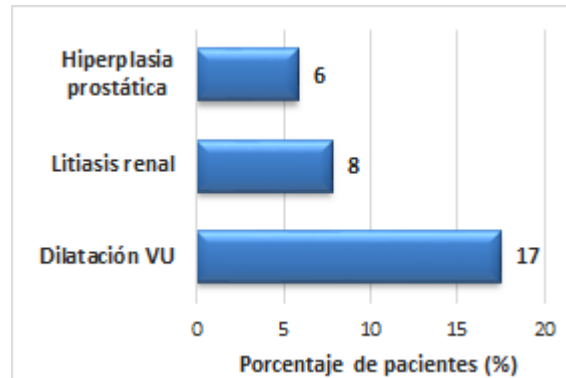


Figura 4. Diagnóstico al ingreso hospitalario

Aislamientos microbiológicos y resistencia a antibióticos

Los microorganismos hallados con mayor frecuencia en urocultivos (UC) fueron *Escherichia coli* en el 57% de los pacientes y *Klebsiella Neumoniae* en el 19% de los pacientes, seguidos de *Enterobacter cloacae* (4%) y *Proteus mirabilis* (4%)(Figura 5).

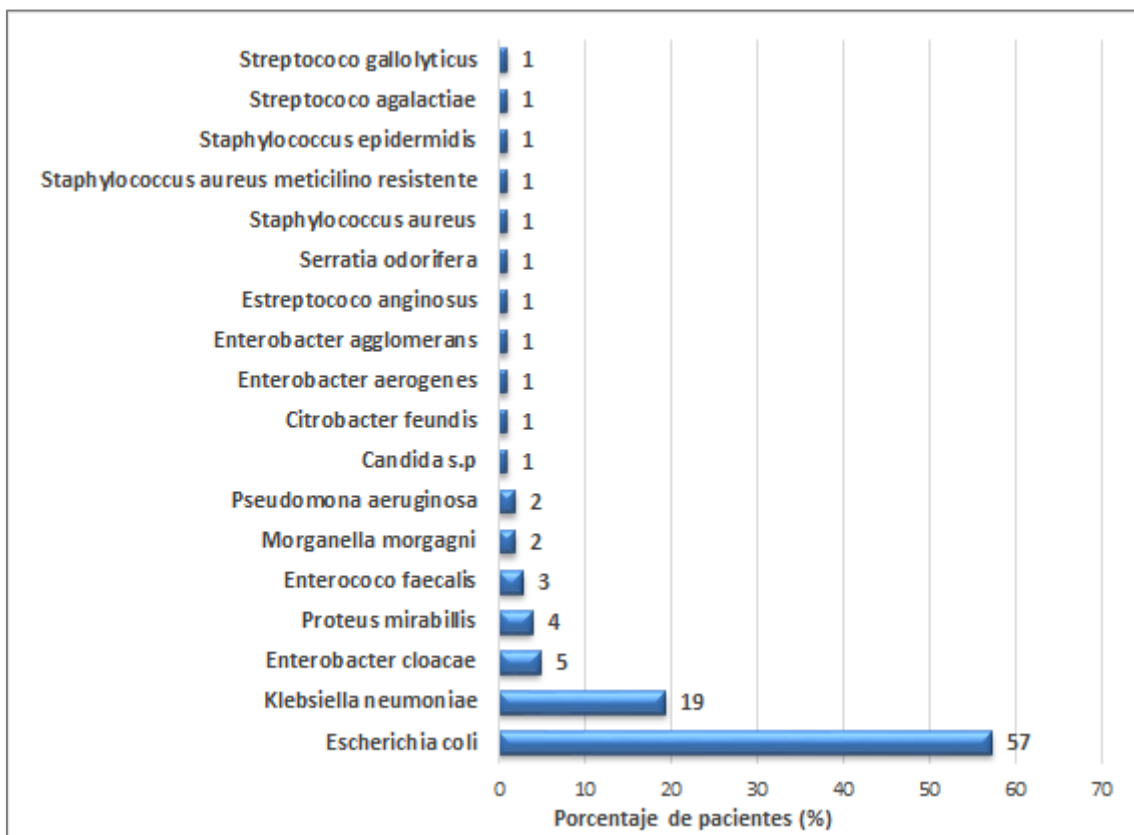


Figura 5. Microorganismos hallados en UC

Se tomaron hemocultivos en 87 pacientes de los cuales 62 (60%) resultaron negativos y 25 (25%) presentaron hemocultivos positivos, siendo *Escherichia coli* el germen que fue detectado con mayor frecuencia (14%). Cabe señalar que el 15% restante corresponde a pacientes con hemocultivo no solicitado y en un paciente el dato no resultó disponible (Figura 6).

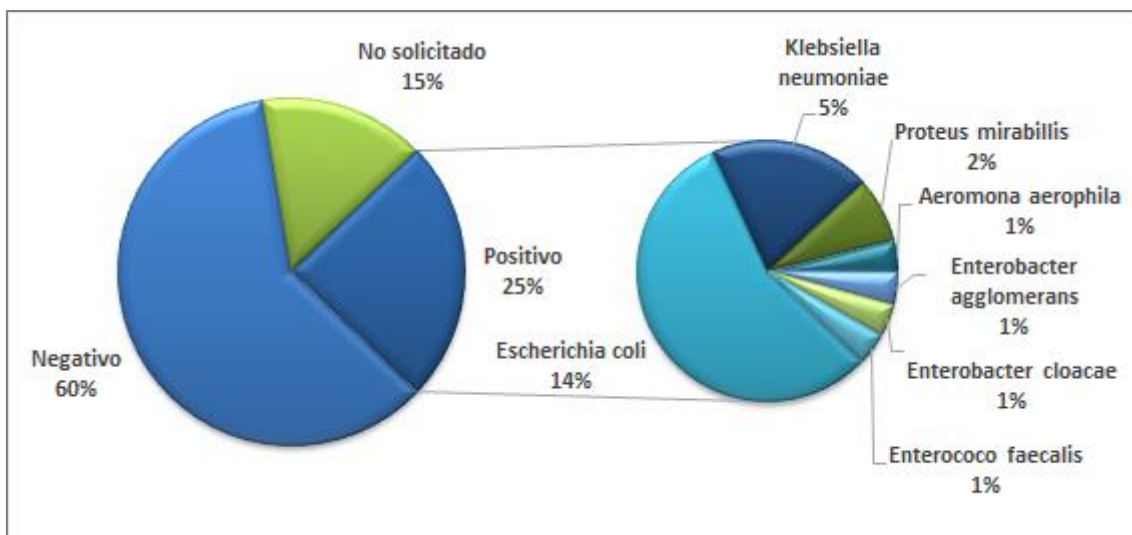


Figura 6. Porcentaje de hemocultivos positivos y distribución de los porcentajes de gérmenes hallados

Se calculó el porcentaje de gérmenes que resultó resistente a cada uno de los antibióticos. El 82% de los gérmenes resultó resistente a ampicilina, el 60% a ciprofloxacina, 60% a TMS, alrededor del 50% a ceftriaxona, cefepime, ampicilina-sulbactam y cefalotina, el 43% a ceftazidima y cefotaxima y menos del 30% al resto de los antibióticos (Figura 7).

Se calculó la sensibilidad de *Escherichia coli* a los distintos antibióticos. El 64% resultó sensible a nitrofurantoína, el 46% a ampicilina-sulbactam, el 42% a cefalotina, el 41% a TMS, el 37% a ciprofloxacina y el 17% a ampicilina. En el 3% presentó sensibilidad intermedia a ciprofloxacina.

Similarmente, se calculó el porcentaje de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a los distintos antibióticos. El 40% de estos de los gérmenes resultó sensible a TMS, el 35% a ciprofloxacina, el 5% a ampicilina, el 32% a ampicilina-sulbactam, el 25% a ceftazidima y el 40% a gentamicina (Figura 8).

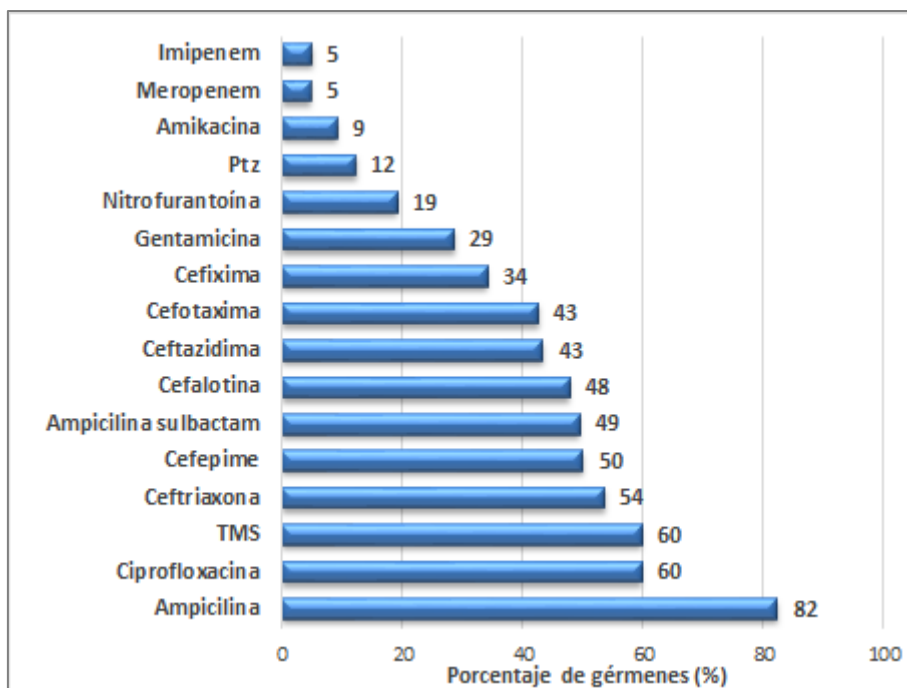


Figura 7. Porcentajes de resistencia de los gérmenes a antibióticos. PTZ: piperacilina-tazobactam. TMS: trimetoprima-sulfametoxazol.

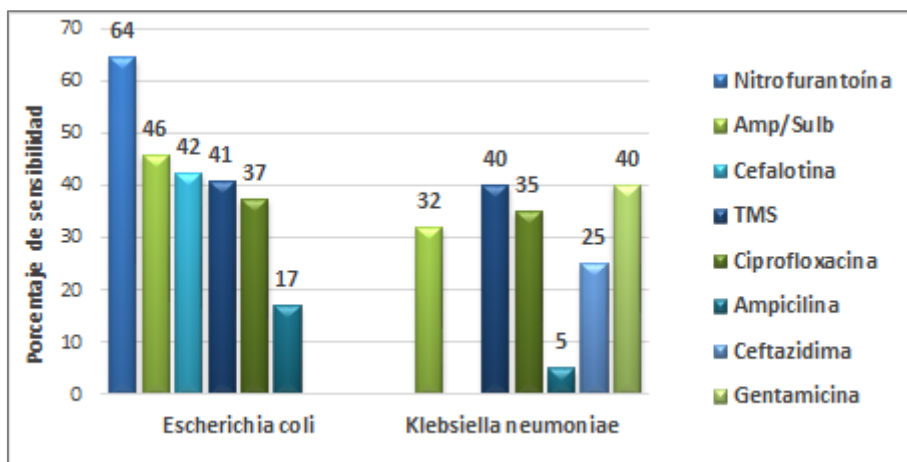


Figura 8. Porcentaje de sensibilidad de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Amp/Sulb: ampicilina-sulbactam. TMS: Trimetoprima-sulfametoxazol.

El porcentaje de gérmenes resistentes a ampicilina-sulbactam, TMS y ciprofloxacina fue aproximadamente 6% en el año 2013. La resistencia a TMS y ciprofloxacina aumentó entre 2013 y 2015 y disminuyó levemente en 2016. La resistencia a ampicilina-sulbactam aumentó año a año entre 2013 y 2016 (Figura 9).

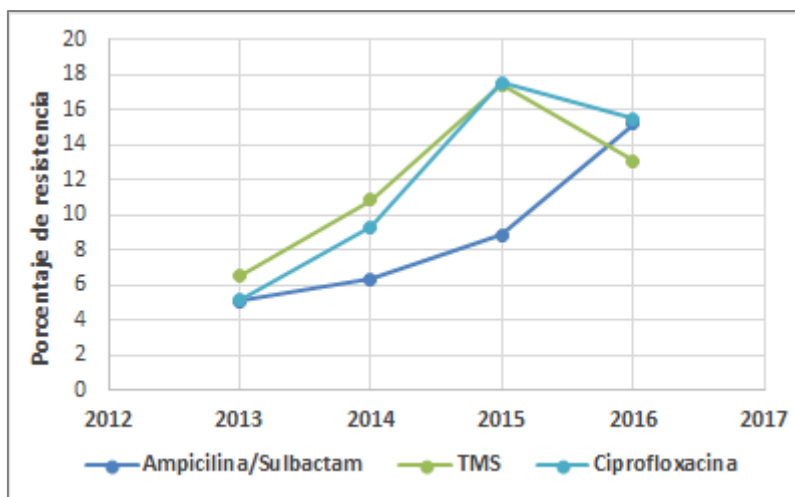


Figura 9. Evolución del porcentaje de resistencia en el periodo 2013 a 2016.

El 22% de los pacientes presentó germen productor de BLEE (Figura 10), de estos 6 (27%) presentaban además antecedentes de germen productor de BLEE, 7 (32%) pacientes presentaban antecedentes de litiasis renal, 11 (50%) presentaban ITU recurrente, 9 (41%) ITUACS, 13 (59%) de las infecciones fueron de la comunidad y todos los pacientes presentaban ITU complicadas. El 45% (10) fueron hombres y el 55% (12) fueron mujeres. En el 32% de los casos el germen involucrado fue *Escherichia coli* y en igual porcentaje se aisló *Klebsiella pneumoniae*, el 36% restante correspondía a otros gérmenes. Se observó resistencia elevada a otros antibióticos no betalactámicos como TMS (73%) y ciprofloxacina (82%).

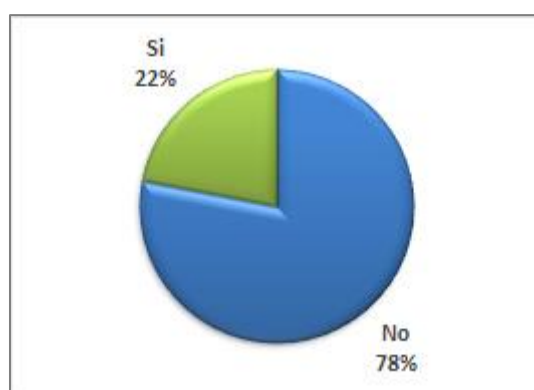


Figura 10 Distribución de los pacientes según presencia de Germen BLEE

El porcentaje de gérmenes productores de BLEE fue 40% en el año 2013, 6% en el año 2014, 21% en el año 2015 y 27% en el año 2016 (Figura 11). Cabe destacar que el 50% de los pacientes incluidos se ingresaron en el período 2015-2016.

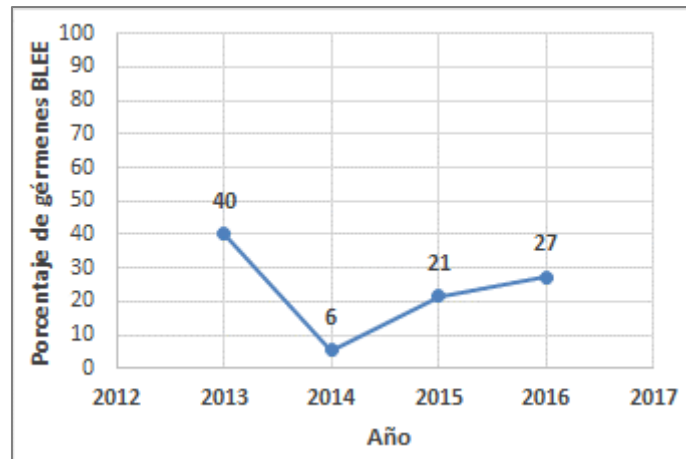


Figura 11. Porcentaje de gérmenes productores de BLEE en el periodo 2013 a 2016.

Tratamiento antibiótico

Al momento del ingreso hospitalario el 9% de los pacientes se encontraba realizando tratamiento, siendo ciprofloxacina el antibiótico más frecuente (6%) (Figura 12).

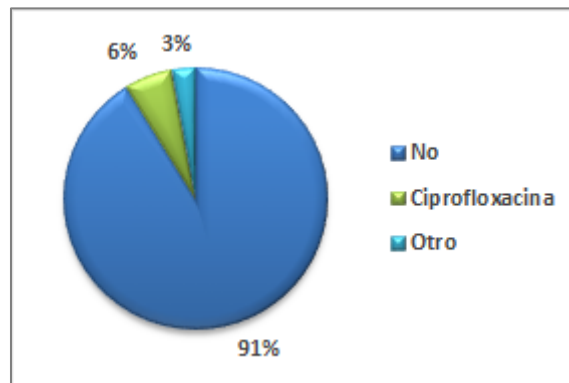


Figura 12. Distribución de los pacientes según tratamiento ATB que realizaban al ingreso

El 12% de los pacientes realizaron tratamiento dirigido según UC desde el ingreso, en el resto se instauró antibioticoterapia empírica, el 34% recibió Ciprofloxacina, el 15% Piperacilina-Tazobactam, el 12% Meropenem, el 12% Ceftriaxona, el 10% Ampicilina - Sulbactam y el 5% otro (Figura 13).

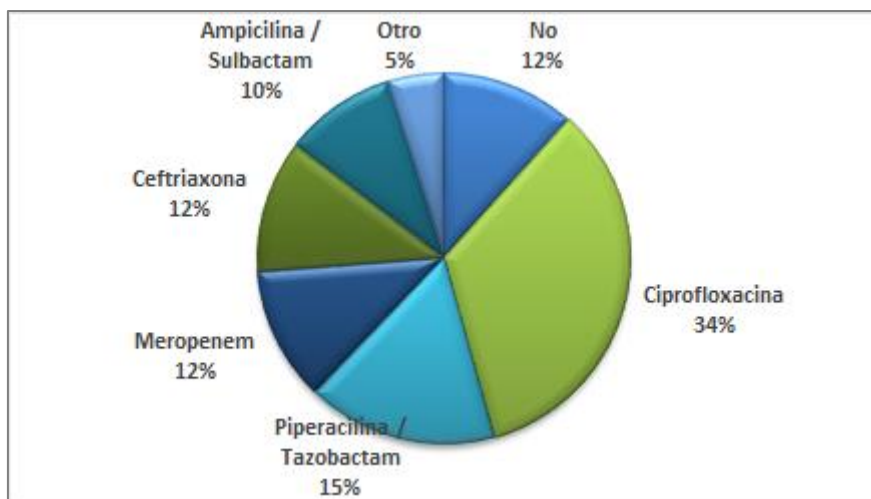


Figura 13. Distribución de los pacientes según el tratamiento ATB empírico indicado

El 24% de los pacientes no recibió tratamiento ATB empírico adecuado (Figura 14).



Figura 14. Distribución de los pacientes según si recibieron tratamiento ATB empírico adecuado

En 55 pacientes se modificó el tratamiento, de estos en 19 (35%) se realizó por aislamientos de gérmenes sensibles y en 10 pacientes (18%) por paso del tratamiento a vía oral, intramuscular o en hemodiálisis. En 26 pacientes fue por requerimiento de cambio del tratamiento: de los cuales 20 (36%) fue por aislamientos de gérmenes resistentes, 3 (5%) por mala evolución clínica, en 1 (2%) aparición de efectos adversos al ATB y en 2 (4%) por aparición de otro foco infeccioso (Tabla 1).

Motivo	Frecuencia (n=55)
Requerimiento de cambio del tratamiento(gérmenes resistentes, mala evolución, efectos adversos a ATB, otro foco infeccioso)	26
Paso a tratamiento vía oral, intramuscular o en hemodiálisis - Aislamiento gérmenes sensibles	29

Tabla 1. Modificación del tratamiento inicial. ATB: antibiótico

Evolución clínica

El 20% de los casos requirió desobstrucción de la vía urinaria, el 13% internación en UTI, el 10% inotrópicos, el 3% asistencia respiratoria mecánica y el 1% drenaje de absceso renal (Figura 15). El número de días de internación varió entre 1 y 48 siendo la mediana igual a 12 (RIQ=8.5) y el número de días de antibiótico endovenoso varió entre 1 y 48 siendo la mediana igual a 10.0 (RI= 7.0).

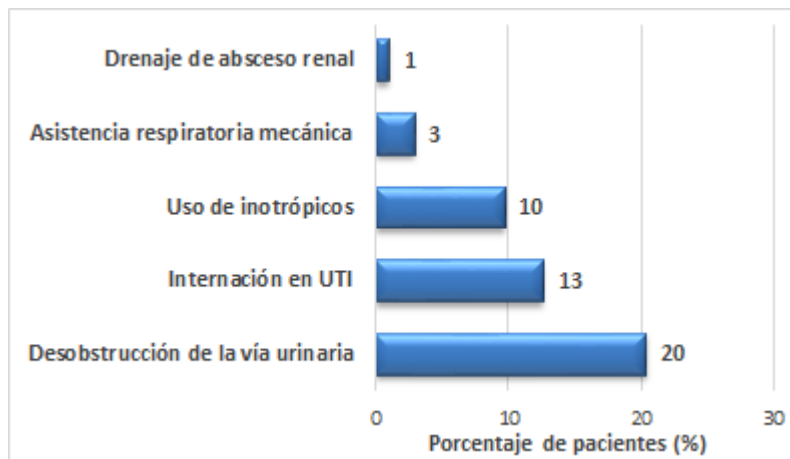


Figura 15. Porcentaje de pacientes que requirieron cuidados especiales

El 35% de los pacientes presentaron buena evolución y el 65% mala evolución general. De estos últimos, el 33% presentó falla renal sin necesidad de hemodiálisis, el 18% sepsis, el 17% resultó en reingreso, el 12% reagudización de la falla renal, el 11% UTI, el 11% resultó en shock séptico, 4% falla renal con hemodiálisis y el 2% muerte (Figura 16).

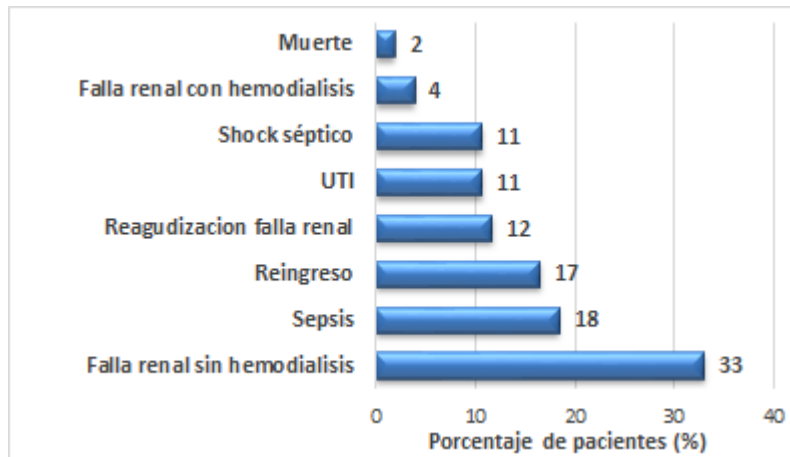


Figura 16. Distribución de pacientes según mala evolución

La condición al alta fue sin secuelas en el 65% de los pacientes, alta con nefrectomía en el 3%, con otra cirugía urológica en el 20%, con falla renal en el 7%, y en diálisis en el 2% (Figura 17).

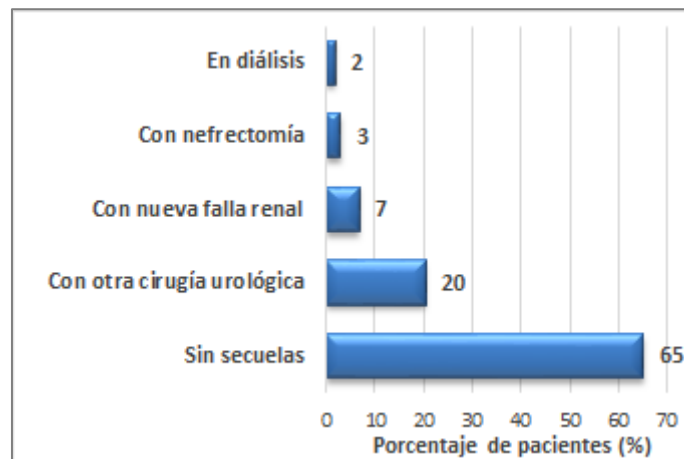


Figura 17. Condición al alta

De los 59 pacientes que presentaron *Escherichia coli* en UC, el 60% resultó resistente a ciprofloxacina. Se compararon los pacientes con *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacina y los pacientes con microorganismos sin dicha resistencia con respecto a edad, antecedentes personales, de uso de antibióticos, de intervenciones previas y de características de la ITU. Los pacientes que habían recibido ATB en los 3 meses previos a la internación presentaron significativamente mayor porcentaje de *Escherichia coli* con resistencia a ciprofloxacina que los pacientes que no habían recibido ATB (46% vs 17%, $p=0,047$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las demás variables consideradas (Tabla 2).

Se compararon los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico adecuado y los que no lo recibieron con respecto a sus características basales (Tabla 3) y encontramos diferencias significativas en cuanto al tratamiento de mayor espectro

para el grupo de tratamiento adecuado ($p=0.001$) y tratamiento de menor espectro para el grupo de tratamiento inadecuado ($p=0.001$).

De la misma manera se comparó tipo de infección y evolución para los pacientes con tratamiento adecuado y los que no. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 4). Se muestran en la Tabla 5 las características de aquellos pacientes en los que se indicó ATB de amplio espectro y los de menor espectro. Encontramos diferencias significativas entre estos grupos en cuanto a los pacientes inmunosuprimidos ($p=0.001$), con IRC ($p=0.014$), con ATB de amplio espectro previo ($p=0.001$), ITU recurrente ($p=0.001$), ITUACS ($p=0.001$), ITU complicada ($p=0.001$) y de la comunidad ($p=0.001$) e internación en el año previo ($p=0.001$).

Variable	Resistencia a Ciprofloxacina de <i>Escherichia coli</i>		Valor p
	Si (n=35)	No (n=24)	
Edad (≥ 50 años)	21 (60%)	8 (35%)	0,106
Enfermedad neurológica	2 (6%)	2 (9%)	1,000
ACV	2 (6%)	1 (4%)	1,000
Alteraciones de la vía urinaria	9 (26%)	5 (22%)	0,397
Uso antibióticos 3 meses	16 (46%)	4 (17%)	0,047
Uso de FQ 3 meses	5 (15%)	3 (13%)	1,000
Uso de B-LACT 3 meses	4 (12%)	2 (9%)	1,000
TMS 3 meses	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Internación en el último año	17 (49%)	7 (30%)	0,188
Instrumentación previa VU	15 (43%)	6 (26%)	0,267

Sondaje vesical permanente VU	8 (23%)	3 (13%)	0,499
ITU recurrente	16 (46%)	6 (26%)	0,171
ITU complicada	31 (89%)	21 (88%)	1,000
ITUACS	12 (34%)	5 (22%)	0,384

Tabla 2. Comparación de los pacientes con y sin resistencia a Ciprofloxacina de *Escherichia Coli*

Características demográficas y clínicas	Tratamiento empírico adecuado		Valor p
	Si (n=65)	No (n=25)	
Edad: mediana (RIQ)	52 (25)	50 (30)	0,882
Sexo femenino	46(71%)	18(72%)	1,000
Diabetes	18(28%)	9(36%)	0,452
ACV	3(5%)	2(8%)	0,615
Litiasis renal y dilatación VU	20(31%)	5(20%)	0,432
Inmunosuprimidos (HIV, neoplasias ,EAS, trasplante renal)	18(28%)	4(16%)	0,288
Hiperplasia prostática benigna	6(9%)	1(4%)	0,668
Insuficiencia renal crónica	18(28%)	2(8%)	0,051
Vejiga neurogénica	6(9%)	0	0,181
Sondaje urinario permanente	8(12%)	3(12%)	1,000
Talla vesical	1(2%)	2(8%)	0,186
Internación previa	36(55%)	8(32%)	1,000
Instrumentación previa VU	21(32%)	9(36%)	0,805
ATB 3 meses previos	22(34%)	10(40%)	0,628
Tratamiento con ATB de menor espectro (cipro/ceftriaxona/AMS)	33(51%)	23(92%)	0,001
Tratamiento con ATB de amplio espectro (Meropenem/Imipenem/PTZ)	30(46%)	2(8%)	0,001

Tabla 3. Características demográficas y clínicas. VU: vía urinaria. EAS: enfermedad autoinmune sistémica. ATB: antibiótico. AMS: ampicilina-sulbactam. PTZ: piperacilina-tazobactam.

Variable	Tratamiento empírico adecuado		Valor p
	Si (n=65)	No (n=25)	
ITU Comunidad	45 (69%)	19 (76%)	0,610
ITUACS	20 (31%)	6 (24%)	
Internación UTI	9 (14%)	3 (12%)	1,000
Días de internación: Mediana (RIQ)	10(9)	14(12)	0,247
Inotrópicos	9 (14%)	1 (4%)	0,273
Mala evolución general	42 (65%)	17 (68%)	0,810
Sepsis	9 (14%)	7 (28%)	0,132
Reingreso	10 (15%)	3 (12%)	1,000
Muerte	0 (0%)	1 (4%)	0,278
Shock séptico	9 (14%)	1 (4%)	0,278

Tabla 5. Características de los pacientes con tratamiento antibiótico de mayor y menor espectro. EAS: enfermedad autoinmune sistémica. ITU: infección del tracto urinario.

Tabla 4. Comparación de los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y lo que no

Características basales y tipo de infección	TTO EMPÍRICO DE AMPLIO ESPECTRO (MERO-IMI-PTZ) (n=31)	TTO EMPÍRICO DE MENOR ESPECTRO (CIPRO-AMS-CEFT) (n=57)	Valor P
Diabetes	13(42%)	13(23%)	0,085
Litiasis renal y dilatación de la vía urinaria	11(35%)	18(32%)	0,813
Insuficiencia renal crónica	11(35%)	7(12%)	0,014
Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis	1(3%)	1(2%)	1,000
Inmunosuprimidos (HIV-	13(42%)	6(10%)	0,001

neoplasias-EAS-trasplantado renal)			
Vejiga neurogénica	3(10%)	3(5%)	0,661
Talla vesical	0	3(5%)	0,549
Sonda vesical permanente	5(16%)	6(10%)	0,508
Hiperplasia prostática benigna	4(13%)	2(3%)	0,179
Instrumentación previa de la vía urinaria	14(45%)	15(26%)	0,097
Antibiótico de amplio espectro en 3 meses previos	8(26%)	1(2%)	0,001
Internación en el año previo por ITU	19(61%)	10(17%)	0,001
ITU no complicada	0	7(12%)	0,049
ITU complicada	31(100%)	50(88%)	
ITU recurrente	19(61%)	18(32%)	0,001
ITUACS	15(48%)	9(16%)	0,001
ITU de la comunidad	16(52%)	48(84%)	
Antecedentes de BLEE	14(45%)	0	0,001

Similarmente se compararon los pacientes que presentaron gérmenes BLEE y los que no con respecto a haber recibido tratamiento empírico adecuado, su evolución y días de internación. La mediana de días de internación resultó mayor entre los pacientes que presentaron gérmenes BLEE que los que no (17 vs 10, p=0,001). Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas con respecto a las demás variables analizadas (Tabla 6).

Variable	Presencia de BLEE		Valor p
	Si (n=22)	No (n=81)	
Tratamiento empírico adecuado	12 (67%)	53 (74%)	0,566
Internación UTI	4 (18%)	9 (11%)	0,470
Días de internación: Mediana(RIQ)	17(12.5)	10(7.75)	0,001
Mala evolución general	17 (77%)	50 (62%)	0,218
Sepsis	3 (14%)	16 (20%)	0,758
Shock séptico	1 (5%)	10 (13%)	0,449

Tabla 6. Comparación de la evolución de los pacientes con presencia de germen BLEE y los que no

Se compararon las características clínicas y demográficas de los pacientes con HC positivo y negativo, no encontrándose diferencias entre estos grupos (Tabla 7). De la misma manera comparamos estos grupos con respecto a requerimiento de internación

en UTI, días de internación y evolución. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas con respecto a las variables analizadas (Tabla 8).

Características demográficas y clínicas	Hemocultivos		Valor p
	Positivos (n=25)	Negativos (n=62)	
Diabetes	4(16%)	19(31%)	0,190
Edad: Mediana (RIQ)	37 (29)	52 (23)	0,155
Insuficiencia renal crónica	7(28%)	13(21)	0,575
IRC en hemodiálisis	1(4%)	3(5%)	1,000
Litiasis y dilatación VU	5(20%)	31(50%)	0,0153
Inmunodeprimidos(HIV, neoplasias, EAS, trasplante renal)	7(28%)	14(23%)	0,591
Sondaje permanente	4(16%)	9(15%)	1,000
Instrumentación previa VU	9(36%)	22(35%)	1,000
Internación en el año previo	9(36%)	36(58%)	0,096
Presencia de BLEE	2(8%)	17(27%)	0,082
Tratamiento empírico adecuado	19(76%)	35(56%)	0,142
Tratamiento empírico de amplio espectro	8(32%)	10(16%)	0,142
Requerimiento de cambio de tratamiento	6(24%)	18(29%)	0,793

Tabla 7. Comparación de las características clínicas y demográficas de los pacientes con HC positivo y negativo. IRC: insuficiencia renal crónica. VU: vía urinaria. EAS: enfermedad autoinmune sistémica. BLEE: betalactamasas de espectro extendido

Variable	Hemocultivo positivo		Valor p
	Si (n=25)	No (n=62)	
Internación UTI	5 (20%)	5 (8%)	0,143
Días de internación: Mediana (RIQ)	10(7)	10(11.25)	0,963
Mala evolución general	19 (76%)	39(63%)	0,318
Inotrópicos	5 (20%)	4 (6%)	0,112
Sepsis	8 (32%)	10 (16%)	0,142
Muerte	1 (4%)	1 (2%)	0,445
Shock séptico	5 (20%)	5 (8%)	0,143

Tabla 8. Comparación de la evolución de los pacientes con HC positivo y HC negativo. UTI: unidad de terapia intensiva

Se compararon los pacientes de menos de 50 años y los pacientes de 50 años o más, con respecto a las características clínicas y antecedentes. Encontramos en el segundo grupo mayor número de diabéticos ($p=0.001$) (Tabla 9). Similarmente se los comparó con respecto a su evolución y no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a mediana de días de internación, porcentaje de pacientes que requirieron UTI, que tuvieron mala evolución general, que recibieron inotrópicos, que sufrieron sepsis, que murieron o que tuvieron shock séptico (Tabla 10).

Características clínicas	Edad		Valor p
	<50 (n=48)	≥50 (n=55)	
Diabetes	4(8%)	24(44%)	0,001
Insuficiencia renal crónica	12(25%)	13(24%)	0,647
IRC en hemodiálisis	2(4%)	2(4%)	1,000
Litiasis y dilatación de VU	16(33%)	17(31%)	0,835
Inmunosuprimidos	14(29%)	11(20%)	0,358
Alteración anatómica o funcional	12(25%)	8(14%)	0,217
Talla vesical	1(2%)	2(4%)	1,000
Sondaje permanente	6(12%)	11(20%)	0,426
Enfermedad neurológica	6(12%)	2(4%)	0,141
Internación previa	24(50%)	30(54%)	0,695
ITU no complicada	4(8%)	3(5%)	0,702
ITU complicada	44(92%)	52(94%)	0,702
ITU recurrente	17(35%)	26(47%)	0,237
ITU ACS	13(27%)	22(40%)	0,212
ITU de la comunidad	35(73%)	33(60%)	

Tabla 9. Comparación de las características clínicas y antecedentes de los pacientes mayores y menores de 50 años. IRC: insuficiencia renal crónica. VU: vía urinaria. ITU: infección del tracto urinario

Variable	Edad		Valor p
	<50 (n=48)	≥50 (n=55)	
Internación UTI	5 (10%)	8 (15%)	0,568
Días de internación (Mediana)	10	13	0,162
Mala evolución general	27 (56%)	40 (73%)	0,099
Inotrópicos	4 (8%)	6 (11%)	0,748
Sepsis	11 (23%)	8 (15%)	0,316
Muerte	2 (4%)	0 (0%)	0,215
Shock séptico	5 (10%)	6 (11%)	1,000

Tabla 10. Comparación de la evolución de los pacientes mayores y menores de 50 años

Los pacientes con *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacina y los pacientes sin dicha resistencia no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a requerimiento de internación en UTI, días de internación y evolución (Tabla 11).

Variable	Resistencia a Ciprofloxacina de <i>Escherichia coli</i>		Valor p
	Si (n=35)	No (n=24)	
Internación UTI	1 (3%)	3 (13%)	0,290
Días de internación: Mediana (RIQ)	10(6)	10(13)	0,365
Mala evolución general	17 (49%)	14 (61%)	0,423
Inotrópicos	1 (3%)	3 (13%)	0,290
Sepsis	5 (14%)	5 (22%)	0,496
Muerte	0 (0%)	1 (4%)	0,397
Shock séptico	1 (3%)	3 (13%)	0,290

Tabla 11. Comparación de la evolución de los pacientes con *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacina y los que no

DISCUSIÓN

La ITU es una de las infecciones bacterianas más frecuentes con más de 15 millones de episodios al año, *Escherichia coli* resulta el germen causante de gran porcentaje de las cistitis y las pielonefritis en mujeres (3,7). En nuestro estudio un 69% de las infecciones se presentó en mujeres y el microorganismo hallado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* tanto en UC (57%) como en HC (14%), seguido de *klebsiella pneumoniae* (UC 19%), al igual que en otras series (27,28).

La IDSA recomienda como tratamiento de primera línea para pielonefritis la ciprofloxacina, en lugares con resistencia a TMS mayor al 20% (4). El incremento progresivo de la resistencia a dicho antibiótico en nuestro país ha provocado un aumento notable del uso de la ciprofloxacina en ITU complicada y no complicada (7).

Observamos una tasa general de resistencia a ampicilina de 82% y a ciprofloxacina y TMS de 60%, más elevada que en otras series (5,29, 30, 31). En relación a la distribución interanual, evidenciamos un ascenso paulatino de la resistencia a ampicilina-sulbactam, y un leve descenso en cuanto a las cifras de resistencia a TMS en el año 2016, lo que podría estar en relación al cese de la utilización en el tratamiento de las ITU como antibiótico de primera línea. En cuanto a la ciprofloxacina la resistencia fue en ascenso año a año, constatándose un pequeño descenso en el año 2016. Como lo demuestran datos publicados por diversos autores (5,32,33) la tendencia interanual es encontrar un aumento en la resistencia a ciprofloxacina, especialmente de *Escherichia coli*, evidenciándose una notable variabilidad geográfica.

En nuestro estudio el antibiótico que se indicó con mayor frecuencia de manera empírica fue la ciprofloxacina (34%). Observamos que en segundo lugar se indicaron

de manera empírica antibióticos de amplio espectro (12% meropenem y 15% piperacilina-tazobactam), lo que podría justificarse con la elevada resistencia a antibióticos de menor espectro arriba mencionada y con el gran número de infecciones complicadas, recurrentes y asociadas a cuidados de salud. Resulta importante contar con un análisis que ponga en evidencia estos datos para intentar explicar dicha conducta en nuestra institución.

Si bien existe una resistencia elevada a muchos antibióticos, no es posible recomendar aun un cambio en la terapia empírica en las ITU no complicadas, ya que nuestro trabajo no incluye el gran porcentaje de pacientes que reciben tratamiento ambulatorio o tratamiento por 24hs en guardia. Se puede observar que la gran mayoría de los pacientes admitidos tienen infecciones complicadas o recurrentes lo que implicaría mayor presencia de resistencia según diversas publicaciones (6,11,15,17).

En cuanto a la presencia de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacina (*ECRC*) en nuestra serie fue del 60%, casi el doble de lo reportado por otros estudios (6,19,33), en los que cabe mencionar que las poblaciones analizadas en muchos casos correspondían a ITU baja, no complicada o no diferenciaban a estas de las ITU complicadas.

Se ha publicado que la presencia *ECRC* podría estar relacionada con numerosos factores de riesgo, como son la administración de antibioterapia previa, en particular las FQ, la edad mayor a 50 años, la uropatía obstructiva, la ITU recurrente, las alteraciones anatómicas, la enfermedad neurológica, la hospitalización previa y la instrumentación de la vía urinaria (8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,34). Se analizó la relación de estos factores a la aparición de *ECRC*, encontrándose asociación significativa con el uso de antibiótico en los tres meses previos ($p= 0.047$). A su vez se han descrito tasas mayores de resistencia en infecciones complicadas y asociadas a cuidados de la salud (11,15,19,20,35,36,37). El 93% de nuestra población presentó ITU complicada por lo que gran parte de los pacientes con *ECRC* presentaba esta condición. En cuanto a las ITUACS, 34% presentó *ECRC* y el mismo porcentaje fue para las ITU de la comunidad. Si bien no se encontró relación estadísticamente significativa en estos grupos, los porcentajes de *ECRC* son elevados. Los pacientes con *ECRC* no tuvieron peor evolución que aquellos que no la presentaban.

Según un estudio realizado en Corea (38) el tratamiento empírico discordante se asociaría a menor respuesta clínica temprana y mayor estancia hospitalaria, sin generar mayor mortalidad ni menor tasa de curación clínica. Similarmente A. Ramos-Martínez (39) y col. y Cheol-In Kang y col.(40) mencionan que los pacientes con tratamiento inadecuado no tienen peor pronóstico ni mayor mortalidad. En contraposición, otros autores proponen que el tratamiento inadecuado es un factor de riesgo independiente para la mortalidad (41). Hay que destacar que las poblaciones

analizadas son muy dispares, ya que incluyen ITU con bacteriemia, ITU baja y pacientes ambulatorios.

En nuestro estudio el tratamiento empírico fue adecuado en el 64% de los pacientes e inadecuado en 24%. Se compararon los pacientes que presentaban tratamiento adecuado y los que no, en relación a su evolución y tipo de infección, no encontrándose diferencias significativas. Si bien esto concuerda con parte de la literatura arriba mencionada, otros autores proponen lo contrario. Para poder explicar estos hallazgos se evaluaron además las diferencias entre los pacientes en los cuales se indicó tratamiento empírico de amplio espectro (piperacilina-tazobactam, meropenem e imipenem) con aquellos en los cuales se indicó tratamiento de menor espectro (ciprofloxacina, ampicilina-sulbactam y ceftriaxona). Observamos que en el primer grupo hay mayor porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica ($p=0.014$), inmunosuprimidos ($p=0.001$), con antecedentes de ATB de amplio espectro en los tres meses previos ($p=0.001$), de internación en último año ($p=0.001$) y de antecedentes de BLEE ($p=0.001$), en comparación con el segundo grupo. En cuanto al tipo de infección en el primer grupo todas las infecciones fueron complicadas en comparación con el segundo grupo donde representaron el 88% ($p=0.049$); en el grupo de mayor espectro no hubo pacientes con ITU no complicada vs. 12% en el grupo de menor espectro ($p=0.049$); este grupo a su vez presentó menor porcentaje de ITUACS (16% vs. 48%; $p=0.001$) y mayor porcentaje de ITU de la comunidad (84% vs. 52%; $p=0.001$). Esto podría explicar en parte porque no se hallaron diferencias significativas cuando se compararon los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y los que no. Debido a que en los que recibieron tratamiento adecuado, el ATB escogido fue de mayor espectro probablemente por que presentaban elevado porcentaje de comorbilidades, de infecciones complicadas y más severas.

La presencia de bacteriemia en pielonefritis, según numerosos estudios (42,43,44,45), no estaría asociada a mayor mortalidad. Sin embargo algunos asocian a esta complicación con estancias más prolongadas (45,46) y con peor evolución (47). Comparamos los pacientes en los cuales obtuvimos HC positivos (25%) con los que presentaban HC negativos (60%) sin encontrar diferencias en la mortalidad, al igual que lo encontrado en otros análisis arriba mencionados. En cuanto a las características clínicas y la evolución no hubo diferencias significativas. Estos hallazgos podrían sugerir que hay otros factores que contribuirían a la mala evolución de estos pacientes.

La mayor edad constituye un factor predictor de mala evolución (47) y de mayor mortalidad (42,43,45) en los pacientes con ITU. Comparamos los pacientes menores de 50 años con aquellos con edad mayor o igual a 50 años y no encontramos diferencias en cuanto a la mortalidad y la evolución. Es importante mencionar que los pacientes menores de 50 años no presentaban diferencias en relación a las características basales y tipo de infección en comparación con los de mayor edad, presentando los

primeros un porcentaje más elevado de alteraciones anatómicas y funcionales de la vía urinaria(25% vs 14%).

Las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen un problema a nivel mundial, observándose un aumento en la última década (21,22) desde su aparición en 1983 en Alemania. Este tipo de infecciones cobran importancia por la dificultad que plantean al momento de instaurar un tratamiento (48).

Encontramos la presencia de gérmenes productores de BLEE en 22% de los pacientes, presentando resistencia elevada a otros antibióticos no betalactámicos como TMS (73%) y ciprofloxacina (82%), al igual que lo publicado por otros autores (49,50,51). El 59% de estas infecciones eran de la comunidad y el 41% ITUACS, a diferencia de otras series donde es a la inversa (25). Se ha descrito que los pacientes con este tipo de infecciones presentan mayor estancia hospitalaria (52,53), y si bien hay discrepancias cuando nos referimos a la evolución clínica y la mortalidad, diversos autores coinciden en que la evolución no es peor en estas infecciones (53,54,55). Analizamos las diferencias entre los pacientes que presentaron infecciones causadas por BLEE y los que no, en cuanto a la duración de la internación, la evolución clínica y el tratamiento empírico adecuado, encontramos que los que presentaron infecciones multirresistentes tuvieron estadías hospitalarias más prolongadas ($p=0.001$), en coincidencia con otras publicaciones (52,53).

CONCLUSIONES

- Se observó relación entre el uso de antibióticos en los tres meses previos a la consulta y la resistencia de *Escherichia coli* a ciprofloxacina. Identificar en nuestra población la asociación con posibles factores de riesgo nos permite seleccionar a aquellos pacientes con mayores probabilidades de presentar microorganismos resistentes y así poder plantear cambios con respecto al tratamiento empírico. En el grupo de pacientes que presentan ITU complicada es posible recomendar la identificación de factores de riesgo asociados a resistencia, ya que en estos pacientes podría no estar indicada la terapia empírica con ciprofloxacina, debido a que los niveles de susceptibilidad son bajos.
- Se encontraron tasas de resistencia muy elevadas a los antibióticos indicados con mayor frecuencia, amoxicilina, ciprofloxacina y TMS, lo que da cuenta de la importancia de contar con datos locales y en particular de nuestra institución, debido a la variabilidad geográfica en cuanto a la resistencia. Esto plantea la necesidad de guías formuladas de acuerdo a nuestra epidemiología, ya que los tratamientos planteados por guías extranjeras podrían no ser efectivos en nuestra población.

- Los pacientes con tratamiento empírico inadecuado no tuvieron peor evolución que aquellos que recibieron tratamiento adecuado, en coincidencia con numerosas publicaciones.
- En concordancia con parte de la literatura los pacientes con HC positivos no presentaron mayor mortalidad.
- Se encontró un porcentaje elevado de pacientes con gérmenes BLEE, constatándose una elevada resistencia a antibióticos no betalactámicos y mayor estancia hospitalaria.
- Cabe destacar que estos datos no resultan extrapolables a toda la población debido al tipo de comorbilidades, intervenciones previas en la vía urinaria y características generales de los pacientes admitidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bantar C. *“Sistema informático de Resistencia”*. Boletín N 167, de SADEBAC-dic 2004- feb 2005.
2. Hara, G; Lopardo, G. *“Consenso Argentino Intersociedades para el manejo de Infecciones del tracto urinario Parte I”*. Rev. Paranaamericana de Infectología. 2007;9 (3): 57-69.
3. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. *“Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections”*. Annals of Internal Medicine. 2001;135: 14-50.
4. Gupta K, Hooton T M, Naber K G, Wullt B, Colgan R, Miller L G, 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 (5): e103-20.
5. G. Kahlmeter. *“An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO•SENS Project”*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 51, 69–76.

6. Antonia Andreua, Juan Ignacio Alósb. *“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(1):4-9.
7. Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos 2015. Organización Panamericana de la Salud. <http://antimicrobianos.com.ar/servicio-antimicrobianos/>.
8. 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 un women with acute pyelonephritis in the emergency department”*. *Int J Infect Dis.* 2014 JUN: 23-8-13.
9. Verónica Seija, Victoria Frantchez. *“Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por Escherichia coli resistente a fluoroquinolonas”*. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (4): 400-405.
10. 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.
11. 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.
12. Raúl A. Montañez-Valverde, Juan J. Montenegro-Idrogo. *“Infección urinaria alta comunitaria por E.coli resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú”*. *An Fac med.* 2015;76(4):385-91.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Grabe M, Bishop M, Bjerklund-Johansen T, Çek M, Naber K, Pickard R, et al. "Guidelines on urological infections". Eur Assoc Urol. 2013. Disponible en: [http://uroweb.org/guideline/urological-infections/].
24. Pigrau C. "Infecciones del tracto urinario nosocomiales". Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>.
25. Ezequiel Córdova, María I Lespada. "Prevalencia de gérmenes multirresistentes en infecciones del tracto urinario de la comunidad y asociadas a los cuidados de la salud". Actualizaciones en SIDA e infectología. Buenos Aires. junio 2014. volumen 22. Número 84:33-38.
26. Kalyanakrishnan Ramakrishnan and Dewey c. Scheid. "Diagnosis and Management of Acute Pyelonephritis in Adults". American Family Physician, Volume 71, Number 5, March 1, 2005.

27. Gordo Remartínez, J.A. Nuevo González, J.C. Cano Ballesteros, J.A. Sevillano Fernández, M.J. Granda Martínez y L. Audibert Mena. "Características de la pielonefritis aguda en una unidad de corta estancia". *Rev Clin Esp.* 2009; 209 (8):382-387.
28. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. "An update on uncomplicated urinary tract infections in women". *Curr Opin Urol* 2009; 19:368-74.
29. 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.
30. Kalpana Gupta, Daniel F. Sahm, David Mayfield, and Walter E. Stamm. "Antimicrobial Resistance Among Uropathogens that Cause Community-Acquired Urinary Tract Infections in Women: A Nationwide Analysis". *CID* 2001;33 (1 July) • 89.
31. Guillermo V. Sanchez, Ronald N. Master, James A. Karlowsky and Jose M. Bordond. "In Vitro Antimicrobial Resistance of Urinary *Escherichia coli* Isolates among U.S. Outpatients from 2000 to 2010". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p. 2181-2183.
32. James A. Karlowsky, Laurie J. Kelly, Clyde Thornsberry, Mark E. Jones, and Daniel F. Sahm. "Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States". *Antimicrobial agents and chemotherapy*. Aug. 2002, p. 2540-2545.
33. Lorente Garín JA, Placer Santos J, Salvadó Costa M, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas A. "Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad". *Rev Clin Esp.* 2005;205(6):259-64.
34. Woo Hyuk Jang, Dong Hoon Yoo, Seong Woon Park. "Prevalence of and Risk Factors for Levofloxacin-Resistant *E. coli* Isolated from Outpatients with Urinary Tract Infection". *Christian Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea* *Korean J Urol* 2011; 52:554-559(32).
35. 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.
36. 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 Apr;18 (2):169-75. Department of Medicine, Rochester General Hospital, Rochester, New York, USA.

37. Young Eun Ha, Cheol-in Kang, Eun-jeong Joo, So Yeon Park, Seung Ji Kang, Yu Mi Wi, Doo Ryeon C Hung. "Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community onset acute pyelonephritis". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2011; 43: 587–595.
38. Lee SS, Kim Y, Chung DR. "Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis". *J Infect*. 2011 Feb;62(2):159-64 Division of Infectious Diseases and Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang-si, Korea.
39. A. Ramos-Martínez, R. Alonso-Moralejo, P. Ortega-Mercadera, I. Sánchez-Romero, I. Millán-Santos y Romero-Pizarro Y. "Pronóstico de las infecciones urinarias con tratamiento antibiótico discordante". *Rev Clin Esp*. 2010;210 (11):545–549.
40. Cheol-In Kang, Sung-Han Kim, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh and Kang-Won Choe. "Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy". *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Dec. 2004, p. 4574–4581.
41. Galo Peralta, M. Blanca Sánchez, J. Carlos Garrido, Inés De Benito, M. Eliecer Cano, Luis Martínez-Martínez and M. Pía Roiz. "Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) 60, 855–863.
42. Artero A, IngladaL, Gómez-Belda A, Capdevila JA, Diez LF, Arca A, et al. "The clinical impact of bacteremia on outcomes in elderly patients with pyelonephritis or urinary sepsis: A prospective multicenter study". *PLoS ONE* 13(1): e0191066).
43. Buonaiuto V, Márquez I, De Toro I, Joya C, Ruiz-Mesa J, Seara R, Plata A, Sobrino B, Palop B, and Colmenero JD. "Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: a prospective observational single hospital-based study". Buonaiuto et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:639.
44. Antero A, Esparcia A, Eiros J, Madrazo M. "Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection". *The American Journal Of The Medical Sciences* 2016.
45. Vera Y Chung, CK Tai, CW Fan, CN Tang. "Severe acute pyelonephritis: a review of clinical outcome and risk factors for mortality". *Hong Kong Med J*. Volume 20 Number 4; August 2014.

46. Chih-Yang Hsu, Hua-Chang Fang, Kang-Ju Chou, Chien-Liang Chen, Po-Tsang Lee, Hsiao-Min Chung. "The Clinical Impact of Bacteremia in Complicated Acute Pyelonephritis". *Am J Med Sci* 2006; 332(4):175–180.
47. Ruiz-Mesa J, Marquez-Gomez I, Sena G. "Factors associated with severe sepsis or septic shock in complicated pyelonephritis". *Medicine* (2017) 96:43.
48. S. Meier, R. Weber, R. Zbinden, C. Ruef, B. Hasse. "Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy". *Infection* (2011) 39:333–340.
49. Paterson D, Mulazimoglu L, Casellas J M, Ko W, Goossens H, Gottberg A V, et al. "Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum beta lactamase production in *K pneumoniae* isolates causing bacteremia". *Clin Infect Dis* 2000; 30: 473-8.
50. Bermejo J, Bencomo B, Arnesi N, Lesnaberes P, Borda N y Notario R. "Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido". *Rev Chil Infect* 2006; 23 (4): 316-320.
51. R. Colodner, W. Rock, B. Chazan, N. Keller, N. Guy, W. Sakran, R. Raz. "Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2004) 23:163–167.
52. Lautenbach E, Baldus Patel J, Bilker W.B, Edelstein P.H, and Fishman N.O. "Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes". *CID* 2001:32 (15 April).
53. Ya-Sung Yanga, Chih-Hung Kub, Jung-Chung Lina, Shih-Ta Shanga, Chun-Hsiang Chiua, Kuo-Ming Yeha, Chu-Chun Linb, Feng-Yee Changa. "Impact of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the Outcome of Community-onset Bacteremic Urinary Tract Infections". *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43 (3):194–199.
54. Kelvin K.W. To, Wai-U Lo, Jasper F.W Chan, Herman Tse, Vincent C.C Cheng, Pak-Leung Ho. "Clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity". *International Journal of Infectious Diseases* 17(2013) e120-e124.
55. Ofner-Agostini M, Simor A, Mulvey M, McGeer A, Hirji Z, McCracken M, Gravel D. "Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of *Escherichia*

coli and Klebsiella species resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals". Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 20 No 3 Autumn 2009.