



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Infeccions urinàries bacterièmiques adquirides a la comunitat

Validesa de la nova categoria d'infeccions associades
a cures sanitàries "ACS" i impacte de la resistència antibiòtica

Evelyn Shaw Perujo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**INFECCIONS URINÀRIES BACTERIÈMIQUES
ADQUIRIDES A LA COMUNITAT**

**Validesa de la nova categoria d'infeccions associades a
cures sanitàries "ACS" i impacte de la resistència
antibiòtica**

Tesi presentada per

Evelyn Shaw Perujo

Per obtenir el títol de doctor/a per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Juan Pablo Horcajada Gallego

i

Miquel Pujol i Rojo

Programa de doctorat Medicina
Universitat de Barcelona

(2015)

PRODUCCIÓ CIENTÍFICA

Publicacions en revistes científiques indexades

Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance

Juan Pablo Horcajada, Evelyn Shaw, Belén Padilla, Vicente Pintado, Esther Calbo, Natividad Benito, Rocio Gamallo, Mónica Gozalo, Jesús Rodríguez- Baño y otros miembros del grupo ITUBRAS.

Clinical Microbiology and Infection 2013; 19:962-968

Factor d'impacte: 5.197

Primer quartil

Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort.

Evelyn Shaw, Natividad Benito, Jesús Rodríguez-Baño, Belén Padilla, Vicente Pintado, Esther Calbo, M Angeles Pallares, Mónica Gozalo, Patricia Ruiz-Garbajosa, Juan Pablo Horcajada, REIPI/ITUBRAS-GEIH group

Journal of Infection 2015; 70: 247-254

Factor d'impacte = 4.017

Primer quartil

COMUNICACIONES A CONGRESSOS

Bacteremic urinary tract infections: Comparison between community-onset healthcare-associated and community acquired.

Juan Pablo Horcajada, Evelyn Shaw, Belen Padilla, Vicente Pintado, Mónica Gozalo, Esther Calbo, Rocio Gamallo, Jesús Rodríguez-Baño, Natividad Benito.

51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011, Chicago (Illinois, USA).

Healthcare-associated, community and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections: a prospective cohort study.

Juan Pablo Horcajada, Evelyn Shaw, Belen Padilla, Vicente Pintado, Esther Calbo, Natividad Benito, M Angeles Pallarés, Mónica Gozalo, Jesús Rodríguez-Baño and other members of ITUBRAS group

22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2012, London, United of Kingdom.

Factores asociados al desarrollo de sepsis grave o shock séptico en bacteriemias de origen urinario de inicio en la comunidad.

Evelyn Shaw, Juan Pablo Horcajada, Belen Padilla, Vicente Pintado, Mariona Xercavins, Natividad Benito. Rocio Gamallo, Mónica Gozalo, Marina de Cueto y otros miembros del grupo ITUBRAS en el seno del GEIH-SEIMC

XVI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2012, Bilbao, España

Alta prevalencia de CTX-M-15 B2-*Escherichia coli* ST131 en bacteriemias de origen urinario en España. Estudio multicéntrico ITU-BRAS

Irene Merino, Evelyn Shaw, Emilia Cercenado , Beatriz Mirelis , M. Angeles Pallarés, Julià Gómez , Mariona Xercavins, Luis Martínez-Martínez, Marina De Cueto , Rafael Cantón , Juan Pablo Horcajada , Patricia Ruiz-Garbajosa, Grupo ITUBRAS-GEIH/SEIMC

XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2013, Zaragoza, España

B2-CTX-M-15 *Escherichia coli* ST131 is highly prevalent in community-onset healthcare-associated bacteraemic urinary tract infections in Spain. Results from the ITUBRAS multicentre study.

Irene Merino, Emilia Cercenado, Beatriz Mirelis, M. Angeles Pallarés, Julià Gómez, Mariona Xercavins, Luis Martínez-Martínez, Marina de Cueto, Evelyn Shaw, Juan Pablo Horcajada, Rafael Canton, Patricia Ruiz-Garbajosa on behalf of the ITUBRAS-GEIH/SEIMC Group

23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013, Berlin, Germany

ST131-H30RX *Escherichia coli* as a multidrug resistant subclone of healthcare related bacteremic urinary tract infections in Spain: results from a multicenter study.

Irene Merino, Juan Pablo Horcajada, Evelyn Shaw, Emilia Cercenado, Natividad Benito, M. Angeles Pallarés, Julià Gómez, Mariona Xercavins, Luis Martínez-Martínez, Marina De Cueto, Rafael Cantón, Patricia Ruiz-Garbajosa, ITUBRAS-GEIH-SEIMC group

25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2015, Copenhagen, Denmark

ÍNDEX

1. RESUM DEL PROJECTE	13
2. INTRODUCCIÓ	17
2.1 IMPORTÀNCIA DE LES INFECCIONS DEL TRACTE URINARI	19
2.1.1 Freqüència	19
2.1.2 Espectre clínic	20
2.1.3 Importància clínica de les formes bacterièmiques	21
2.1.4 Importància de la infecció urinària en la sèpsia greu	22
2.2 MICROBIOLOGIA DE LES INFECCIONS URINÀRIES I CANVIS EN EL PATRÓ DE RESISTÈNCIA	23
2.2.1 Epidemiologia general	23
2.2.2 Tendències en els patrons de resistència antibiòtica	24
2.2.3 Influència dels microorganismes resistents en l'evolució de la infecció urinària	25
2.3 CANVIS EN LA PRESTACIÓ DE L'ASSISTÈNCIA SANITÀRIA	26
2.3.1 Situació actual	26
2.3.2 Infeccions associades a cures sanitàries en la infecció urinària	29
3. JUSTIFICACIÓ GENERAL DE L'ESTUDI	31
3.1 JUSTIFICACIÓ	33
3.2 BENEFICIS	34
3.3 FORTALESES	34
3.4 LIMITACIONS	34
4. HIPÒTESIS DE TREBALL	37
5. OBJECTIUS DE L'ESTUDI	41
5.1. Objectiu general	43
5.2. Objectius específics	43
6. RESULTATS	45

6.1. Estudi multicèntric prospectiu sobre les característiques de les bacterièmies d'origen urinari associades a cures sanitàries, comunitàries i adquirides en l'hospital en una cohort de pacients hospitalitzats en l'era de les resistències antibiòtiques	47
6.2. Estudi sobre els factors de risc associats a sèpsia greu en la infecció urinària bacterièmica adquirida en la comunitat i impacte de la resistència antimicrobiana en una cohort de pacients hospitalitzats.	57
7. DISCUSSIÓ	67
7.1. Característiques de les bacterièmies d'origen urinari associades a cures sanitàries, comunitàries i adquirides en l'hospital en una cohort de pacients hospitalitzats en l'era de les resistències antibiòtiques	69
7.2. Factors de risc associats a sèpsia greu en la infecció urinària bacterièmica adquirida en la comunitat i impacte de la resistència antimicrobiana en una cohort de pacients hospitalitzats	75
8. CONCLUSIONS	81
8.1. Característiques de les bacterièmies d'origen urinari associades a cures sanitàries, comunitàries i adquirides en l'hospital en una cohort de pacients hospitalitzats en l'era de les resistències antibiòtiques	83
8.2. Factors de risc associats a sèpsia greu en la infecció urinària bacterièmica adquirida en la comunitat i impacte de la resistència antimicrobiana en una cohort de pacients hospitalitzats	85
9. BIBLIOGRAFIA	87
10. ANNEXES	99
10.1. ANÀLISI BIVARIDA I MULTIVARIADA DELS FACTORS ASSOCIATS A MORTALITAT ALS 30 DIES EN 220 PACIENTS AMB SÈPSIA GREU.	101
10.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	103
10.3. MANUAL DEL INVESTIGADOR	111
10.4. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	127

1. RESUM DEL PROYECTO

Antecedents: Les infeccions urinàries són la causa més freqüent d'ingrés hospitalari per bacterièmia adquirida a la comunitat i fins a una quarta part poden presentar sèpsia greu a l'ingrés, una condició que s'ha associat a un pitjor pronòstic sobretot si l'antibiòtic inicial no és adequat. L'elecció de l'antibiòtic empíric adequat, actualment s'ha vist influenciat per dos fets: a) l'increment d'actuacions mèdiques dispensades en règim ambulatori, que ha donat lloc a un nou grup d'infeccions, "associades a cures sanitàries" (ACS) i b) l'increment de resistències entre les enterobacteries, moltes d'elles uropatògenes. **Hipòtesi:** Dins de les infeccions adquirides a la comunitat, la infecció de tracte urinari bacterièmica (ITUB)-ACS està causada més freqüentment per microorganismes diferents a *E.coli* i/o multiresistents, fet que dona lloc a una major inadequació de l'antibiòtic empíric i a una pitjor evolució dels pacients en relació amb la ITUB comunitària (ITUB-CO). Els pacients amb microorganismes multiresistents i/o ITUB-ACS presenten més sèpsia greu (SS) a l'ingrés i més mortalitat que els pacients amb microorganismes sensibles i/o ITUB-CO. **Objectiu general:** Conèixer les diferències clíniques, microbiològiques i de mortalitat entre les ITUB-ACS, les ITUB-CO i les ITUB d'adquisició hospitalària (ITUB-H). I determinar els factors associats a sèpsia greu a l'ingrés i a mortalitat als 30 dies. **Metodologia:** Cohort prospectiva multicèntrica dels pacients ingressats amb ITUB durant octubre 2010 fins juny 2011 en 8 hospitals universitaris d'Espanya. La informació es recull mitjançant un protocol estandaritzat. Per detectar els factors associats a SS a l'ingrés i a mortalitat als 30 dies s'aplica una anàlisi de regressió logística. **Resultats:** Respecte als pacients amb ITUB-CO, els pacients amb ITUB-ACS van ser, amb més freqüència, homes (60% vs 31%, $p < 0,001$) amb comorbiditat severa, McCabe II-III, (48% vs 14%, $p < 0,001$) i van tenir més aïllaments d'Enterobacteriaceae-BLEE (13% vs 5%, $p < 0,001$). La teràpia inadequada i la

mortalitat també van ser més elevades (21% vs 13%, $p<0,02$ i 11,4% vs 3,9%, $p=0,001$). En comparació amb les ITUB-H, l'aïllament de *Pseudomonas aeruginosa* i la mortalitat van ser menors (4% vs 16%, $p<0,001$ i 11,4% vs 20,4%, $p=0,01$). La SS es va associar a comorbiditat severa (OR 1,90; IC95% 1,23-2,92), història d'uropatia obstructiva (OR 1,56; IC95% 1,03-2,34) i ser portador de sonda urinària (OR 3,01; IC95% 1,50-6,03). Encara que donada l'existència d'interacció, ser portador de sonda urinària només va ser factor de risc per SS en pacients amb comorbiditat no severa (McCabe I). La mortalitat als 30 dies en la cohort es va associar a l'edat (OR 1,04; IC95% 1,01-1,07), McCabe II/III (OR 3,2; IC95% 1,8-5,5), Pitt score ≥ 2 (OR 3,2; IC95% 1,8-5,5) i tenir una ITUB-H (OR 3,4; IC95% 1,2-9,0). **Conclusions:** la ITUB-ACS és una infecció diferent de les ITUB comunitària o adquirida a l'hospital, amb una epidemiologia, microbiologia i evolució pròpies. La presència de SS i la mortalitat s'associen sobretot a factors dependents de l'hoste sense cap influència del tipus de microorganisme causant ni del seu perfil de resistència.

2. INTRODUCCIÓ

2.1 IMPORTÀNCIA DE LES INFECCIONS DEL TRACTE URINARI

Les infeccions del tracte urinari (ITU) són considerades les infeccions més freqüents en la comunitat. Es diferencien dos tipus, les infeccions no complicades, que afecten normalment dones joves sense alteracions anatòmiques que es tracten amb pautes antibiòtiques curtes sense necessitat de realitzar un cultiu urinari, i les infeccions complicades, associades a anomalies estructurals o funcionals de la via urinària. Les infeccions complicades amb freqüència estan produïdes per microorganismes que expressen resistència antibiòtica o que són diferents als clàssics causants de les infeccions no complicades, motiu pel qual s'aconsella realitzar sempre un urinocultiu i fer servir una teràpia empírica de més ampli espectre i més perllongada i així evitar seqüeles o recurrències. (Melekos MD 2000; Nicolle LE 2002; Foxman B 2002).

2.1.1 Freqüència

La incidència real de la ITU a la comunitat és difícil de conèixer ja que sovint les consultes es realitzen en centres d'assistència primària i no queden registrades. En 1997 una enquesta realitzada als EUA en el marc del Medical Care Survey va estimar en quasi 7 milions les visites a l'ambulatori per ITU. A aquesta xifra s'havia d'afegir 1 milió de consultes als serveis d'urgències hospitalàries entre les que aproximadament 100.000 van requerir ingrés hospitalari (Foxman B 2002). Més recentment, una anàlisi transversal realitzada també en el marc del Medical Care Survey, va revisar els motius de consulta a urgències de les persones majors de 18 anys durant el període 2001-2008 i va trobar que la ITU era responsable del 3,6 % del total de consultes, una xifra que representava aproximadament 25,4 milions de visites a urgències. Els autors del treball també van observar que el percentatge de

consultes per ITU no era constant, variava depenent del grup de edat, essent del 3,2% (IC95% 3,1-3,4) en pacients de menys de 65 anys i del 7,6% (IC95% 6,9-8,3) en pacients de més de 85 anys (Caterino JM 2012).

Les dades obtingudes a Calgary, Canadà, en una població de 30.851 residents durant el període 2004-2005 van mostrar una incidència anual d'ITU de 17,5 episodis per 1000 persones-any (Laupland KB 2007). Malauradament, no disposem de dades d'incidència d'ITU a la comunitat a nivell de l'Estat Espanyol o de Catalunya .

2.1.2 Espectre clínic

L'espectre clínic de les ITU és molt ampli podent arribar a desenvolupar formes severes de xoc sèptic i conduir a la mort. (Nicolle LE 2005). Entre els factors que poden influir en la forma de presentació d'una ITU, s'han assenyalat la immunitat innata i alguns determinants genètics de l'hoste (Ragnarsdottir B 2011, Godaly G 2015]. Les formes clíniques greus en alguns estudis s'han associat a la ITU complicada, com es va veure en un estudi prospectiu que analitzà 59 pacients amb urosepsis dels que 2/3 parts tenien una obstrucció de la via urinària en el moment del diagnòstic (Wagenlehner F 2008).

Una forma de ITU greu és la ITU bacterièmica que en les sèries més actuals representa entre el 25 i el 30% de les ITU que consulten a un hospital. Una revisió retrospectiva de 420 pacients amb urosepsis procedents de la comunitat que van ingressar en un hospital de Taiwan durant l'any 2010, va trobar que el 27% presentaven bacterièmia (Chen LF 2013). Un altre estudi realitzat en 19 hospitals

holandesos que va analitzar 800 pacients ingressats amb diagnòstic de UTI complicada i/o pielonefritis, va trobar que el 29% dels pacients presentaven bacterièmia. En aquest mateix estudi, el percentatge de bacterièmia varià entre el 26%, en el subgrup de pacients que havien rebut tractament antibiòtic previ a l'ingrés, i el 35% en els que no l'havien rebut (Spoorenberg V 2014). També a Holanda, un estudi prospectiu conduït en 7 hospitals va trobar que el 23% de 583 pacients amb UTI febril adquirida a la comunitat presentaven bacterièmia en el moment del diagnòstic (van Nieuwhoop C 2010).

És interessant destacar, que en els últims anys el focus urinari s'ha identificat com la causa més freqüent de bacterièmia adquirida a la comunitat que requereix ingrés hospitalari. A Espanya, l'anàlisi de més de 800 bacterièmies ingressades en diferents hospitals andalusos va identificar l'origen urinari com la causa més freqüent de bacterièmia procedent de la comunitat, essent responsable del 25% del total de bacterièmies comunitàries (Rodríguez-Baño J 2010). Un altre estudi realitzat en diferents hospitals de Colòmbia mostrà que el 29% de les infeccions bacterièmiques adquirides en la comunitat eren d'origen urinari (Rodríguez F 2011), unes dades similars a les que es van veure en un hospital del Regne Unit, a on l'origen urinari va ser la causa del 25% de quasi 700 bacterièmies d'adquisició a la comunitat (Hounsom L 2011).

2.1.3 Importància clínica de les formes bacterièmiques

Les formes d'ITU bacterièmiques s'han associat en la literatura a quadres clínics més greus. L'estudi de 128 pacients ingressats amb pielonefritis complicada en un hospital de Taiwan mostrà com les formes bacterièmiques, 54 de 128 (42%),

presentaven amb més freqüència sèpsia severa o shock sèptic (64% en les formes bacterièmiques vs 13% en les no bacterièmiques; $p < 0,001$), aquests pacients també van necessitar més dies d'hospitalització ($11,9 \pm 4,0$ dies vs $8,2 \pm 3,0$ dies; $p < 0,001$), encara que la mortalitat no va ser més elevada, un 4% (Hsu CY 2006). En un altre estudi que analitzà una cohort de 208 pacients amb pielonefritis bacterièmiques d'un hospital de Corea, el 26% dels pacients van presentar xoc sèptic. En aquest estudi la mortalitat dins del grup amb xoc sèptic va ser més elevada, 26%, que l'observada en el global de la cohort, 6,7% (Lee JH 2011).

2.1.4 Importància de la infecció urinària en la sèpsia greu

La sèpsia greu o xoc sèptic (SS), és una condició clínica que s'ha associat a una mortalitat elevada. Una anàlisi de més de 25.000 pacients amb SS ingressats en més de 200 UCIs d'Europa i els EUA, va mostrar una mortalitat entre el 28% i el 41%. La causa urinària va ser la segona més freqüent en les UCIs americanes (30,6%), i la tercera en les europees (8,6%) (Levy MM 2012). A Espanya, un estudi realitzat a la unitat de cures intensives de l'hospital de Donostia en els anys 2012-2013 va identificar l'urosepsis com la responsable de més del 20% dels casos de sèpsia greu que van ingressar en la unitat. Els autors resalten que la ITU va ser la primera causa de sèpsia greu durant l'any 2012 (Azkarate I 2015).

Val a dir, que el maneig adequat d'aquestes infeccions més greus en les primeres hores ha demostrat ser crucial per disminuir la mortalitat associada. Entre les mesures inicials, la utilització d'una antibioteràpia adequada en la primera hora és un dels principals pilars d'actuació davant el pacient amb sèpsia greu (Kumar A

2006, Dellinger RP 2013, Stevensoon EK 2014, Kaukonen KM 2014, Prescott HC 2015, Levy MM 2015).

2.2 MICROBIOLOGIA DE LES INFECCIONS URINÀRIES I CANVIS EN EL PATRÓ DE RESISTÈNCIA

2.2.1 Epidemiologia general

Els principals microorganismes causants de les ITU pertanyen al gènere *Enterobacteriaceae* representat principalment per *Escherichia coli*. Altres bacteries gram negatives o els cocs gram positius són molt menys freqüents (Melekos MD 2000, Alós JI 2005, Nicolle LE 2005).

L'anàlisi prospectiva de 201 pacients amb ITU adquirida a la comunitat d'un hospital de Taiwan va trobar que el 94% dels microorganismes aïllats eren bacils gram negatius, essent els més freqüents *E. coli* (62%), *Pseudomonas aeruginosa* (15%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) i *Proteus mirabilis* (5%). Resulta d'interès resaltar, que en l'estudi els autors també senyalen que les soques aïllades en les ITU no bacterièmiques eren més resistents que les aïllades en les ITU bacterièmiques (Lau SM 2004).

A Espanya, una anàlisi prospectiva realitzada en diferents comunitats autònomes que va incloure més de 3.000 pacients amb ITU complicada o no complicada procedents de la comunitat durant l'any 2006, mostrà que el 89% dels aïllaments eren bacils gram negatius entre els quals *E. coli* representà més del 70% dels casos seguit per ordre de freqüència de *K. pneumoniae* (6,8%) i *P. mirabilis* (6,4%). L'anàlisi de resistències va mostrar que el 5,5% d' *E. coli* eren productors de β -

lactamases d'espectre extès (BLEE), el 24% resistents a ciprofloxacino i el 8% resistents a amoxicil·lina-clavulànic. (Andreu A 2008).

2.2.2 Tendències en els patrons de resistència antibiòtica

Les dades de resistència antibiòtica publicades pel centre de prevenció i control de malalties d'Europa en 2014 (EARS 2014: <http://ecdc.europa.eu>) mostren un increment de resistències en *E. coli* en els últims anys. Aquestes resistències afecten sobretot a les cefalosporines de 3a generació, que passen del 9,6% en 2010 al 12,6% en 2013. La resistència a quinolones es manté estable, entorn al 25%, en la majoria de països i la resistència a carbapenems es manté per sota del 0,1%. La multiresistència, definida com la resistència a aminoglicòsids, quinolones i cefalosporines de 3a generació, també mostra un incrementat, encara que poc important, del 4,3% en 2010 al 4,6% en 2013.

En contra, les resistències en *K. pneumoniae* s'han incrementat de forma molt marcada en aquest mateix període, amb una resistència a cefalosporines de 3a generació que passa del 22,8 % en 2010 al 30% en 2013; una resistència a quinolones que passa del 23,4% en 2010 al 29,3% en 2013 i un increment de resistència a carbapenems que passa del 4,6% en 2010 al 8,3% el 2013. La multiresistència augmenta del 15,1 % en 2010 al 20,9% en 2013.

En el cas d'Espanya les dades reportades per l'eCDC, mostren que les resistències per *E. coli* es mantenen estables amb un 12-13% de soques resistents a cefalosporines de 3a generació, un 30-35% resistents a quinolones i <1% de resistència a carbapenemes. El percentatge de *E. coli* multiresistent també es manté

estable, entre el 5 i el 6% de les soques. Per *K. pneumoniae* l'increment de resistències és similar a l'observat en el conjunt dels països europeus amb un augment de resistències a cefalosporines de 3a generació que passa del 10,2% en 2010 al 19,8% en 2013; a quinolones del 13,6% en 2010 al 21,8% en 2013 i a carbapenems del 0% al 1,6%. La multiresistència també augmenta i passa del 4,7% en 2010 al 11,2% en 2013 (EARS 2014).

2.2.3 Influència dels microorganismes resistents en l'evolució de la infecció urinària

Les infeccions produïdes per microorganismes resistents s'han associat a una pitjor evolució dels pacients respecte a l'observada quan el microorganisme és sensible (Lautenbach E 2001, Kang CI 2005, Kang CI 2011, Lee SS 2011).

En un estudi que va avaluar més de 5.000 pacients amb xoc sèptic, els pacients que van rebre una teràpia antibiòtica empírica inadequada van presentar una major mortalitat (OR 8,9 IC95% 6,6-12,3; $p < 0,001$). Major mortalitat que també és va veure en el subgrup de pacients amb xoc sèptic d'origen urinari (Kumar A 2009). Més recentment, una anàlisi de més de 600 bacterièmies d'origen comunitari va identificar com a factor de risc de mortalitat, el retard en l'administració de l'antibiòtic adequat (OR 1,35 IC95% 1,05-1,75). El 70% dels tractaments inadequats es van donar en pacients amb una infecció produïda per un microorganisme resistent (Housom L 2011). Un altre estudi que va comparar l'evolució de la ITU bacterièmica produïda per soques d' *E coli* o *K pneumoniae* productora de BLEE i soques no productores, va mostrar que els pacients amb BLEE presentaven una situació clínica més greu requerint molts cops ingrés en una unitat de cures intensives i una estada

hospitalària més perllongada. La mortalitat no va ser diferent entre els grups (Yang YS 2010).

2.3 CANVIS EN LA PRESTACIÓ DE L'ASSISTÈNCIA SANITÀRIA

2.3.1 Situació actual

En les últimes dècades, molts serveis sanitaris que es donaven amb els pacients ingressats en l'hospital han passat a dispensar-se en règim ambulatori. Aquest canvi ha donat lloc a l'aparició d'un grup de malalts que, malgrat tenir una infecció adquirida a la comunitat, tenen unes característiques i una microbiologia més semblant a les infeccions d'adquisició nosocomial.

Friedman i col. van ser els primers en proposar una nova categoria d'infeccions per aquest grup de pacients, categoria que van anomenar "infeccions associades a cures sanitàries (ACS)". El grup incloïa malalts amb una bacterièmia adquirida en la comunitat, però que tenien alguna de les condicions que es detallen a continuació:

1. Reben un tractament endovenós, cures específiques per personal sanitari especialitzat o el pacient s'autoadministrava tractament endovenós en domicili en els 30 dies previs a l'episodi infecciós.
2. Reben diàlisi ambulatoria o quimioteràpia endovenosa en els 30 dies previs a l'episodi infecciós.
3. Havien ingressat en un hospital d'aguts almenys 48h o més en els 90 dies previs a l'episodi infecciós.
4. Residien en un centre de llarga estada o una residència.

En total van estudiar 504 bacterièmies, 143 (28%) comunitàries, 186 (37%) ACS i 175 (35%) nosocomials. En les formes ACS i nosocomials l'origen més freqüent va ser el catèter vascular o el focus abdominal mentre que en les comunitàries va ser el focus urinari. El microorganisme aïllat amb més freqüència va ser *Staphylococcus aureus* en les ACS i en les nosocomials mentre que en les comunitàries van ser *E.coli* i *Streptococcus pneumoniae*. Amb aquests resultats, la conclusió dels autors va ser que els pacients amb una infecció ACS eren diferents als pacients pròpiament comunitaris, així doncs, el tractament empíric en aquests pacients havia de ser diferent (Friedman N 2002). La utilitat d'aquesta categoria per decidir el tractament empíric inicial de la bacterièmia de la comunitat va ser posteriorment confirmada en una anàlisi retrospectiva que incloïa més de 6.000 episodis de bacterièmia en els EUA (Shorr AF 2006).

La validesa de les infeccions ACS, també ha estat analitzada en altres malalties com ara la pneumònia comunitària, amb uns resultats que no sempre han demostrat diferències microbiològiques que reforcin la necessitat de modificar els tractaments antibiòtics empírics. Kollef i col. van analitzar de forma retrospectiva més de 4.000 pacients amb pneumònia en els EUA. Els resultats van mostrar que *Staphylococcus aureus* era el microorganisme més freqüent en tots els grups, i que els pacients amb pneumònia del grup ACS tenien amb més freqüència soques resistent a meticil·lina (SARM). Entre els bacils gram negatius, *Pseudomonas aeruginosa* va ser el microorganisme més freqüent en els dos grups seguit de *Klebsiella* spp en el grup ACS i d' *Haemophilus* spp en el grup comunitari (Kollef MH 2005).

En contra, l'estudi d'una cohort prospectiva de més de 700 pneumònies de la comunitat en un hospital de Catalunya, mostrà *Streptococcus pneumoniae* com el microorganisme més freqüent en les 2 categories d'infecció, ACS i comunitària. *S aureus* només es va aïllar en 3 casos tots ells pacients del grup ACS. *Legionella pneumophila* va ser diagnosticada principalment en pneumònia comunitària essent excepcional en les pneumònies del grup ACS. (Carratalà J 2007).

Els mateixos autors, posteriorment van mirar la microbiologia de les pneumònies en cada un dels 4 grups de pacients que inclou la categoria ACS definida per Friedman. En total van analitzar 2.245 pneumònies, entre les que 577 (26%) eren ACS. Dins de les ACS, 19 pacients pertanyien al grup 1 (pacients amb teràpies endovenoses o cures en domicili els 30 dies previs), 198 al grup 2 (pacients en diàlisi o que rebien quimioteràpia en els 30 dies previs), 137 al grup 3 (pacients amb ingrés hospitalari en els 90 dies previs) i 131 al grup 4 (pacients de residència o centres de llarga estada). Destaquen que el microorganisme més freqüent en tots els grups era *S. pneumoniae* i que la freqüència de microorganismes multiresistents va ser molt baixa en tota la cohort (2 pacients amb MRSA i 2 pacients amb *Pseudomonas*). Aquest fet els fa qüestionar la utilitat de la categoria ACS com a grup, ja que la majoria de pacients podien ser tractats empíricament amb la teràpia antibiòtica habitual de pneumònia comunitària. També senyalen que l'únic grup a on s'hauria de plantejar un canvi de teràpia empírica seria el grup 4 a on el número de pneumònies d'origen aspiratiu va ser molt superior (Garcia-Vidal C 2011).

Unes conclusions similars es poden extreure d'una recent anàlisi sistemàtica que ha inclòs un total de 22.456 pneumònies de 24 estudis. Els autors senyalen que no

caldría modificar el tractament empíric en les pneumònies ACS sobretot en països amb resistències antimicrobianes baixes (Chalmers JD 2014).

2.3.2 Infeccions associades a cures sanitàries en la infecció urinària

En el cas de les infeccions urinàries, la categoria ACS ha estat avaluada per molt pocs autors, essent la majoria estudis de la literatura de naturalesa retrospectiva. Una revisió retrospectiva de 319 pielonefritis visitades durant un any al servei d'urgències d'un hospital de Corea va veure que el 63% complien criteris de ACS. Els pacients amb ACS eren més grans, tenien més comorbiditat i amb més freqüència tenien una pielonefritis complicada. En l'anàlisi microbiològica, *E. coli* va ser el microorganisme més freqüent en els dos grups (93,2% en les comunitàries i 62,7% en els ACS; $p < 0,001$), encara que la freqüència de bacils gram negatius diferents d'*E. coli* va ser major en el grup amb pielonefritis ACS. L'anàlisi dels patrons de resistència d'*E. coli* mostrà que en el grup ACS el 16% eren productores de BLEE enfront el 0,8% en el grup amb pielonefritis comunitària, $p < 0,001$. La resistència a quinolones també va ser més elevada en el grup ACS, 39% versus 13%; $p < ,001$ (Ha YE 2011).

El fet que l'*E. coli* és el microorganisme més freqüent en les ITU tant en el grup d'ITU-ACS com d'ITU comunitària, i que les soques d'*E. coli* associades amb la ITU-ACS expressen major resistència a antibiòtics que les comunitàries ha estat observat per altres autors. En un estudi que va incloure 300 pacients amb ITU visitats a un servei d'urgències en un hospital de Chicago, les resistències d' *E. coli* a quinolones van ser del 38% en el grup ACS, enfront del 10% en el grup d'ITU comunitària, $p < 0,001$. La resistència a cefalosporines de 3a generació va ser del 7% en el grup

ACS versus el 2% en el d'ITU comunitària, $p= 0,04$ i la resistència a amoxicil-linaclovulànic va ser del 15% en el grup ACS versus el 5% en la comunitària, $p= 0,07$ (Khawcharoenporn T 2012). A Espanya, els resultats d'una anàlisi prospectiva de 251 pacients amb ITU simptomàtiques (88 ITU comunitària, 97 ACS, 66 d'adquisició hospitalària), va veure que la microbiologia i els patrons de resistència de les infeccions del grup d'ITU-ACS eren més semblants a les infeccions d'adquisició nosocomial que a les pròpiament comunitàries. *E. coli* va ser el microorganisme més freqüent en tots els grups, i va mostrar un major patró de multiresistències en el grup ACS que en grup d'infeccions comunitàries: 27,8% versus 10%; $p<0,001$ (Aguilar-Duran S 2012).

3. JUSTIFICACIÓ GENERAL DE L'ESTUDI

3.1 JUSTIFICACIÓ

La ITU és una infecció freqüent en la comunitat amb una incidència estimada de fins a 17,5 casos per 1000 habitant/any en algunes zones (Laupland KB 2007). Actualment és la causa més freqüent de bacterièmia adquirida a la comunitat que ingressa en un hospital (Rodríguez-Baño J 2010; Housom L 2011; Rodríguez F 2011), una entitat que en el 25% de casos s'ha associat a formes clíniques greus com són la sèpsia greu o el xoc (Hsu CY 2006; Yamamoto Y 2012; Lee JH 2012).

Si considerem que el pronòstic de les infeccions està en relació amb el maneig clínic i l'administració dels antibiòtics adequats sobretot en les primeres hores (Levy MM 2012; Kumar A 2006; Dellinger RP 2013; Prescott H 2015) de la malaltia. I que hi ha hagut un increment important de microorganismes multiresistents entre les enterobactèries causants d'aquestes infeccions en els últims anys; microorganismes que semblen ser més prevalents en les infeccions associades a cures sanitàries (ACS), resulta d'especial importància caracteritzar aquesta malaltia en una cohort actual.

Aquest estudi planteja avaluar les característiques clíniques, microbiològiques i l'evolució dels pacients que ingressen en l'hospital amb una bacterièmia d'origen urinari considerant especialment les infeccions ACS. El seu diseny també permetrà conèixer les característiques de les infeccions d'origen nosocomial.

A més a més, planteja avaluar la influència de les resistències antibiòtiques en el pronòstic de les ITU bacterièmiques així com determinar el percentatge de

tractaments empírics inadequats tant en el global de les ITU bacterièmiques com en les seves formes més greus .

3.2. BENEFICIS

L'estudi permetrà saber si en les ITUB la nova categoria d'infeccions associades a cures sanitàries és diferent a les ITUB pròpiament comunitàries i semblant a les ITUB nosocomials. Permetrà conèixer les seves característiques clíniques, microbiològiques i el desenllaç considerant l' increment actual de resistències en els uropatògens clàssics i també conèixer l'adequació antibiòtica del tractament empíric d'aquestes infeccions.

Aquesta informació ha de facilitar l'elaboració de protocols de tractament antibiòtic empíric de les ITU comunitàries de manera més segura i eficaç.

3.3 FORTALESES

L'estudi té un disseny prospectiu i multicèntric, amb participació de diferents comunitats d'Espanya cosa que augmenta la representativitat.

Existeixen pocs estudis publicats al respecte i cap d'ells té un disseny poblacional prospectiu i multicèntric com el que aquí es planteja.

3.4 LIMITACIONS

L'estudi detecta les ITUB a partir dels aïllaments en sang de potencials uropatògens. Amb la qual cosa aquells pacients amb una infecció bacterièmica als quals no se'ls hagi realitzat hemocultius no es podran detectar. Aquest fet podria

donar problemes de representativitat de la mostra sobretot si els pacients als que no se'ls demana hemocultius afectés més un determinat grup de pacients. No obstant creiem que el nombre de casos de pacients sense hemocultius ha de ser petit ja que a la majoria d'hospitals participants existeixen protocols d'actuació que contempen la recollida d'hemocultius en pacients amb clínica suggestiva de bacterièmia.

Pel mateix motiu, aquelles ITUB que hagin estat produïdes per un microorganisme no considerat uropatògen clàssic no estaràn representades. Pensem, però, que aquest nombre ha de ser petit i no ha de tenir una gran influència en els resultats finals.

Els microorganismes aïllats i sobretot els patrons de resistència depenen de l'ecologia intrínseca de cada àrea estudiada. Amb la intenció de minimitzar aquest problema s'han inclòs hospitals de diferents comunitats d'Espanya. Els resultats, però, només seran extrapolables a Espanya.

L'estudi inclou hospitals de més de 500 llits que normalment donen atenció a una població de pacients més greus que no tenen per què ser representatius dels pacients que ingressen en hospitals més petits. Això podria fer que els resultats no siguin totalment generalitzables a poblacions diferents a les que s'inclouen en l'estudi.

4. HIPÒTESIS DE TREBALL

1. La infecció urinària bacterièmica associada a cures sanitàries (ITUB-ACS) està produïda per enterobactèries productores de BLEE, *Pseudomonas aeruginosa* o altres bacils gram negatius no fermentadors en uns percentatges significativament superiors als que trobem en les infeccions pròpiament comunitàries. S'associa a una major durada de l'estada hospitalària i a una major mortalitat respecte a l'observada en la bacterièmia comunitària (ITUB-CO)
2. La ITUB-ACS està produïda per microorganismes semblants als responsables de les bacterièmies d'adquisició hospitalària (ITUB-H). No presenta diferències importants amb la ITUB-H respecte als dies d'estada hospitalària i la mortalitat.
3. La ITUB-ACS s'associa a un major nombre de tractaments empírics inadequats, respecte a les ITUB-CO. Aquestes diferències són menys marcades en comparar-les amb les ITUB-H
4. La sèpsia greu afecta almenys a una quarta part dels pacients procedents de la comunitat amb una ITUB
5. Tenir una ITUB-ACS i/o un microorganisme resistent augmenta el risc de sèpsia greu a l'ingrés
6. La mortalitat de la ITUB no és elevada però s'associa amb tenir un microorganisme resistent i/o rebre un tractament antibiòtic empíric inadequat.

5. OBJECTIUS DE L'ESTUDI

5.1. Objectiu general

Conèixer les característiques epidemiològiques, clíniques, microbiològiques i l'evolució dels pacients ingressats amb una ITU bacterièmica (ITUB), amb especial interès en les formes adquirides a la comunitat, i definir els factors associats a sèpsia greu a l'ingrés i a mortalitat als 30 dies en ITUB .

5.2. Objectius específics

1. Avaluar les diferències epidemiològiques, clíniques, microbiològiques i l'evolució entre les infeccions associades a cures sanitàries (ITUB-ACS) i les pròpiament comunitàries (ITUB-CO).
2. Avaluar les diferències epidemiològiques, clíniques, microbiològiques i l'evolució entre el grup d'ITUB-ACS i les infeccions d'adquisició hospitalària (ITUB-H).
3. Conèixer la freqüència de tractament antibiòtic empíric inadequat entre els grups
4. Conèixer la taxa de sèpsia greu (SS) a l'ingrés de les ITUB de la comunitat i conèixer les característiques dels pacients.
5. Conèixer els factors associats a SS a l'ingrés en les ITUB de la comunitat, i en especial la influència dels bacteris multiresistents.
6. Conèixer la taxa de mortalitat als 30 dies en la cohort i els factors de risc associats.

6. RESULTATS

6.1. Estudi multicèntric prospectiu sobre les característiques de les bacterièmies d'origen urinari associades a cures sanitàries, comunitàries i adquirides en l'hospital en una cohort de pacients hospitalitzats en l'era de les resistències antibiòtiques

- Estudi de les característiques epidemiològiques, microbiològiques i evolució de les ITUB-ACS
- Estudi de les característiques epidemiològiques, microbiològiques i evolució de les ITUB-CO
- Estudi de les característiques epidemiològiques, microbiològiques i evolució de les ITUB-H
- Estudi de la freqüència de tractaments inadequats en la cohort
- Estudi dels factors de risc associats a mortalitat en les ITUB

Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance

Juan Pablo Horcajada, [Evelyn Shaw](#), Belén Padilla, Vicente Pintado, Esther Calbo, Natividad Benito, Rocio Gamallo, Mónica Gozalo, Jesús Rodríguez- Baño y otros miembros del grupo ITUBRAS.

Clinical Microbiology and Infection 2013; 19:962-968

Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance

J. P. Horcajada^{1,2}, E. Shaw¹, B. Padilla³, V. Pintado⁴, E. Calbo⁵, N. Benito⁶, R. Gamallo⁷, M. Gozalo⁸, J. Rodríguez-Baño⁹, and other members of the ITUBRAS group, on behalf of Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH)[†] and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

1) Hospital Universitari del Mar, 2) Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, 3) Hospital Gregorio Marañón, Madrid, 4) Hospital Ramón y Cajal, Madrid, 5) Hospital Mútua de Terrassa, 6) Hospital de Sant Pau, Barcelona, 7) Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, 8) Hospital Marqués de Valdecilla, Santander and 9) Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain

Abstract

The clinical and microbiological characteristics of community-onset healthcare-associated (HCA) bacteraemia of urinary source are not well defined. We conducted a prospective cohort study at eight tertiary-care hospitals in Spain, from October 2010 to June 2011. All consecutive adult patients hospitalized with bacteraemic urinary tract infection (BUTI) were included. HCA-BUTI episodes were compared with community-acquired (CA) and hospital-acquired (HA) BUTI. A logistic regression analysis was performed to identify 30-day mortality risk factors. We included 667 episodes of BUTI (246 HCA, 279 CA and 142 HA). Differences between HCA-BUTI and CA-BUTI were female gender (40% vs 69%, $p < 0.001$), McCabe score II–III (48% vs 14%, $p < 0.001$), Pitt score ≥ 2 (40% vs 31%, $p 0.03$), isolation of extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (13% vs 5%, $p < 0.001$), median hospital stay (9 vs 7 days, $p 0.03$), inappropriate empirical antimicrobial therapy (21% vs 13%, $p 0.02$) and mortality (11.4% vs 3.9%, $p 0.001$). *Pseudomonas aeruginosa* was more frequently isolated in HA-BUTI (16%) than in HCA-BUTI (4%, $p < 0.001$). Independent factors for mortality were age (OR 1.04; 95% CI 1.01–1.07), McCabe score II–III (OR 3.2; 95% CI 1.8–5.5), Pitt score ≥ 2 (OR 3.2 (1.8–5.5) and HA-BUTI OR 3.4 (1.2–9.0)). Patients with HCA-BUTI are a specific group with significant clinical and microbiological differences from patients with CA-BUTI, and some similarities with patients with HA-BUTI. Mortality was associated with patient condition, the severity of infection and hospital acquisition.

Keywords: Bacteraemia, community acquired, healthcare-associated, hospital-acquired, urinary tract infection

Original Submission: 26 July 2012; **Revised Submission:** 25 October 2012; **Accepted:** 25 October 2012

Editor: M. Paul

Article published online: 31 October 2012

Clin Microbiol Infect 2013; **19**: 962–968

10.1111/1469-0691.12089

Corresponding author: J. P. Horcajada, Service of Internal Medicine and Infectious Diseases, Hospital Universitari del Mar, Passeig Marítim 25-29 08003 Barcelona, Spain
E-mail: jhorcajada@parcdesalutmar.cat

[†] See Appendix.

Introduction

Urinary tract infections (UTI) are one of the most frequent bacterial infections in the community and in hospitals. It has

an estimated overall incidence rate of 17.5 per 1000 person-years [1]. Around 1 million cases of nosocomial UTI occur in the USA annually [2]. In the Spanish national prevalence study (EPINE) performed annually since 1990 UTI represented between 26% of nosocomial infections in the 1990s and 20% in 2011 [3]. Between 15% and 25% of episodes of UTI have positive blood cultures at the time of presentation [4–6]. In bacteraemic episodes mortality can vary between 4% and 30% depending on baseline conditions and age. Inadequate or delayed antimicrobial treatment might influence the outcome under some circumstances [6–9].

In the last years, there have been important changes in healthcare delivery. Some traditionally inpatient procedures are now routinely performed on an outpatient basis. Infections acquired by these patients cannot be classified as hospital-acquired (HA) or community-acquired (CA), so they have been named healthcare-associated (HCA) infections [10]. Recent studies of bloodstream infections, pneumonia and endocarditis have shown that community-onset HCA infections are more similar to HA than to CA infections [10–13]. Taking into account this classification, there is little information regarding bacteraemia of urinary source and its possible impact on healthcare delivery. It is a matter of concern that rates of bacterial resistance of uropathogens have significantly increased worldwide [14]. This has important implications not only in acute uncomplicated UTI [15], but also in bacteraemic forms (BUTI) [16]. Delay in appropriate antimicrobial therapy can lead to adverse outcomes and potentially increased mortality, a longer hospital stay, and higher costs in patients with severe forms of UTI [9,17,18].

The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical and microbiological features and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in patients with HCA-BUTI by means of a prospective multicentre study. We also compared HCA with HA-BUTI and CA-BUTI, and assessed mortality-related factors.

Materials and Methods

Setting and patients

A prospective cohort observational study was conducted at eight tertiary-care hospitals in Spain (total beds 6500 and inhabitant coverage of 3 701 600). We included all consecutive patients over 18 years of age with BUTI requiring hospitalization or those who were already hospitalized and developed BUTI from October 2010 up to June 2011. Exclusion criteria included bacteraemia from another source or primary bacteraemia. Cases were identified from a prospective clinical chart review of all patients with a potential uropathogen isolated in blood cultures reported daily by microbiology laboratories in each hospital. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, other non-fermenting gram-negative bacilli, *Enterococcus* spp. and *Staphylococcus saprophyticus* were considered potential uropathogens. Assessment was performed by the local investigator in each centre following the same criteria. Patients were followed up until 30 days after the bacteraemic episode.

Sample size was calculated to detect differences in the appropriateness of empirical antimicrobial therapy between CA-BUTI and HCA-BUTI. Taking into account a significance

level of 95%, a power of 80% and 10% losses, and based on our previous experience [19], to detect a difference of 8% in the appropriateness of empirical antimicrobial therapy between CA-BUTI (15%) and HCA-BUTI (23%), sample size should be 210 patients per branch. This sample size is large enough to detect a difference in mortality between the two groups of 6% (4% vs 10%).

Study variables

Main outcome variable: 30-day all-cause mortality.

Explanatory variables: Demographic characteristics, the McCabe Score [20], urological history, previous antibiotic therapy, clinical symptoms, the Pitt Score [21] assessed at the time of positive blood culture, causative microorganisms, antibiotic susceptibilities, empirical treatment and the length of stay.

Definitions

BUTI was defined following the CDC/National Healthcare Safety Network (NHSN) bacteraemia definition criteria plus accompanying symptomatic UTI (urinary tract symptoms that included dysuria, frequency, gross haematuria, flank or abdominal pain) with or without positive urine culture ($>10^5$ CFU/mL) or asymptomatic UTI with the isolation of the same uropathogen in a urine culture (NHSN Specific infection type— asymptomatic bacteraemic urinary tract infection) [22].

HCA-BUTI was defined as an episode detected at hospital admission or within the first 48 h after admission, which fulfilled any of the following Friedman criteria with modifications [23]:

(i) Receiving intravenous therapy, wound care or specialized nursing care at home by qualified healthcare workers within 30 days of the episode. (ii) Attending a hospital, haemodialysis ward or receiving intravenous chemotherapy within 30 days of the episode. (iii) Being hospitalized in an acute-care hospital for 2 or more days within 90 days of current hospitalization. (iv) Residing in a nursing home or long-term care facility. (v) Being subjected to an invasive urinary procedure within 30 days of the episode or having a long-term indwelling urethral catheter.

CA-BUTI was defined as episodes detected at hospital admission or within the first 48 h without fulfilling any of the above criteria for HCA-BUTI.

Episodes detected beyond 48 h of hospital admission were considered *HA-BUTI*.

Prior antibiotic therapy was defined as antibiotics given for at least 2 days within the previous 90 days before the episode. These data were collected by direct interview with the patient or the family if that information was not in the clinical chart.

Severe sepsis or septic shock was defined according to the 2001 International Sepsis Definitions Conference [24].

Appropriate empirical treatment was considered if the initial treatment regimen included one or more antibiotics with in

in vitro activity against the causative microorganism within 24 h of blood culture collection.

Bacteraemia-related in-hospital mortality was considered if the patient died during hospitalization, and the clinician evaluating the patient at the time of death documented bacteraemia as the cause of death and the patient did not have another more prominent cause of death.

Microbiological studies

Bacteria were isolated from blood cultures and urine samples in accordance with local protocols in each centre. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility tests were performed in each centre with standardized methods, using either automated systems, manual systems or both, depending on the isolated species. Each laboratory implements internal controls according to their quality control programmes. Moreover, Microbiology Departments participate in an external quality control programme for the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) (<http://www.seimc.org/control/>). Antimicrobial susceptibility results were interpreted according to CLSI criteria [25]. Fluoroquinolone resistance was defined as resistance to ciprofloxacin. Extended spectrum β -lactamase (ESBL) phenotypic production was assessed following the methodologies recommended by CLSI [25]. Microbiological data relative to bacterial identification, the antimicrobial susceptibility profile and ESBL production were collected at each study site.

Ethics

The study protocol was reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Parc de Salut MAR, Barcelona.

Statistical analysis

The chi-squared test was used to compare categorical data and the Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test was used for continuous data. A logistic regression analysis was performed to identify risk factors associated with 30-day mortality. Variables with $p < 0.10$ in bivariate analysis were included in the multivariate analysis. The adequacy of the final model was tested with the Hosmer-Lemeshow goodness of fit. All tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant. Data were analysed with SPSS 18.0.

Results

During the study period, 2323 bacteraemia episodes with a potential uropathogen were identified and 667 fulfilled the inclusion criteria. Of these, 279 (42%) were CA, 246 (37%)

were HCA and 142 (21%) were HA. Fig. 1 shows the study recruitment flow-chart.

The distribution of the risk categories in the HCA group ($n = 246$) was as follows:

hospitalization within the previous 90 days 145 (59%), urological procedure within the previous 30 days 85 (35%), residence in a long-term care facility within the previous 30 days 50 (20%), intravenous therapy within the previous 30 days 25 (10%), home wound care within the previous 30 days 10 (4%), haemodialysis within the previous 30 days 4 (1.6%) and outpatient abdominal surgery within the 30 previous days 2 (0.8%). Sixty-four patients (25%) had more than one risk factor.

Patients with CA-BUTI and HCA-BUTI were admitted on to the following hospital wards: medical 357 (68%), surgical 94 (17.9%), intensive care 41 (7.8%) and oncology-haematology 33 (6.3%). Patients with HA-BUTI were hospitalized on the following hospital wards: medical 56 (39.4%), surgical 48 (33.8%), intensive care 17 (12%), oncology-haematology 21 (14.8%).

Clinical characteristics and outcome

In comparison to CA-BUTI, patients with HCA-BUTI were predominantly male and had a higher debilitating condition score. Furthermore, previous antimicrobial therapy was significantly more frequent in patients with HCA-BUTI than in patients with CA-BUTI. These differences did not exist when compared with HA-BUTI. Anatomical or functional urinary tract abnormalities and history of recurrent urinary infections were more frequent in the HCA group (Table 1). Specific urinary tract symptoms were less frequent in patients with HCA-BUTI compared with those with CA-BUTI. However, the latter had a higher Pitt score at presentation. Fewer differences between HCA and HA infections were found (Table 2).

The most frequently chosen empirical antimicrobials in the groups were a combination of β -lactam with a β -lactamase inhibitor (amoxicillin/clavulanate 22% and piperacillin/tazobactam 14%) followed by cephalosporins 27%, carbapenems 20% and fluoroquinolones 11%.

Inappropriate empirical therapy was significantly more frequent in HCA-BUTI (21%) and in HA-BUTI (28%) than in CA-BUTI episodes (13%) (Table 2). Hospital stay and all-cause 30-day hospital mortality were different in the three groups with a higher rate in the HCA and HA groups (Table 2).

Microbiology

Escherichia coli was the most frequent isolated microorganism in the three groups, but there were significant differences between them (82% in CA, 72% in HCA and 49% in HA,

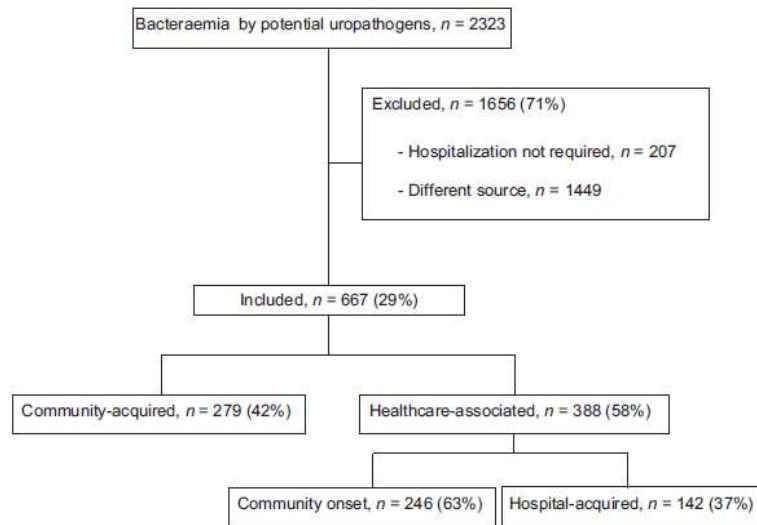


FIG. 1. Flow chart of bacteraemic urinary tract infection recruitment.

TABLE 1. Baseline demographics and underlying conditions of patients with bacteraemic urinary tract infection by the site of acquisition

	HCA n = 246	CA n = 279	p*	HA n = 142	p**
Age, median (range) years	77 (24–103)	76 (19–97)	0.04	74 (21–92)	0.09
Age, mean (SD) years	74 (13)	69 (18)	0.04	72 (12.5)	0.15
Gender, female	99 (40)	191 (69)	<0.001	47 (33)	0.16
McCabe score II–III	119 (48)	40 (14)	<0.001	67 (47)	0.82
Recurrent UTI (>2 episodes/year)	80 (33)	58 (21)	0.002	23 (16)	<0.001
Urinary tract obstruction history ^a	82 (33)	64 (23)	0.008	37 (26)	0.13
Urological neoplasm	64 (26)	26 (9)	<0.001	23 (16)	0.03
Indwelling urethral catheter	66 (27)	–	–	98 (69)	<0.001
Structural or functional urinary tract abnormalities ^b	62 (25)	17 (6)	<0.001	24 (17)	0.06
Antimicrobial therapy in the previous 90 days	146 (59)	61 (22)	<0.001	80 (56)	0.18

HCA, community-onset healthcare-associated; CA, community-acquired; HA, hospital-acquired. Data are given as numbers (%), unless otherwise indicated.
 *Comparison between HCA and CA.
 **Comparison between HCA and HA.
^aUrinary tract obstruction included calculi and prostatic enlargement.
^bDefined as any functional or anatomical abnormality of the urinary tract excluding the presence of urethral catheters or urinary tract obstruction history.

Table 3). ESBL-producing Enterobacteriaceae, isolated in 62 out of 667 episodes (9%), were present less frequently in patients with CA-BUTI (5%) than in those with HCA-BUTI (13%) and HA-BUTI (12%) episodes. Enterobacteriaceae resistant to quinolones were quite frequent in HCA-BUTI (50%) and significantly more frequent than in CA-BUTI (25%).

TABLE 2. Clinical characteristics and outcome of patients with bacteraemic urinary tract infection by the site of acquisition

	HCA n = 246	CA n = 279	p*	HA n = 142	p**
Specific urinary tract symptoms ^a	94 (38)	183 (66)	<0.001	31 (22)	0.001
Temperature >38°C	222 (90)	241 (86)	0.17	116 (82)	0.02
White blood cell count (<4000 or >12000 leucocytes/mm ³)	167 (68)	174 (63)	0.20	90 (63)	0.59
Pitt score ≥ 2	98 (40)	86 (31)	0.03	52 (37)	0.53
Severe sepsis or septic shock	91 (37)	84 (30)	0.09	45 (32)	0.29
ICU admission	28 (11)	40 (14)	0.31	16 (11)	0.97
Urological intervention required ^b	32 (13)	42 (15)	0.50	14 (10)	0.36
Inappropriate empirical therapy	51 (21)	36 (13)	0.02	40 (28)	0.10
Median length of stay (range) days	9 (1–66)	7 (0–47)	0.02	13 (0–87)	<0.001
Bacteraemia-related in-hospital mortality	12 (5)	5 (2)	0.05	13 (9)	0.10
All-cause in-hospital mortality	24 (10)	9 (3)	0.002	27 (19)	0.009
All-cause 30-day mortality	28 (11.4)	11 (3.9)	0.001	29 (20.4)	0.01

HCA, community-onset healthcare-associated; CA, community-acquired; HA, hospital-acquired. Data are given as numbers (%), unless otherwise indicated.
 *Comparison between HCA and CA.
 **Comparison between HCA and HA.
^aSpecific urinary tract symptoms included dysuria, frequency, gross haematuria, flank or abdominal pain.
^bIncluded endoscopic, percutaneous or surgical drainage, and nephrectomy.

Resistance to amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam was significantly more frequent in the HCA and HA group than in the CA group (Table 3).

ESBL-producing Enterobacteriaceae also resistant to fluorquinolones or amoxicillin-clavulanate were isolated in 93% and 81%, respectively. *P. aeruginosa* and other Enterobacteriaceae

TABLE 3. Uropathogens isolated from blood cultures of patients with bacteraemic urinary tract infection by site of acquisition

	HCA n = 246	CA n = 279	p*	HA n = 142	p**
<i>Escherichia coli</i>	176 (72)	230 (82)	0.003	70 (49)	<0.001
<i>Klebsiella</i> spp.	30 (12)	21 (8)	0.07	22 (16)	0.36
<i>Proteus</i> spp.	15 (6)	16 (6)	0.86	3 (2)	0.07
Other Enterobacteriaceae ²	9 (4)	4 (1)	0.06	14 (10)	0.02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (4)	5 (2)	0.18	23 (16)	<0.001
<i>Enterococcus</i> spp.	11 (5)	6 (2)	0.13	12 (9)	0.11
Polymicrobial bacteraemia	6 (2)	2 (1)	0.11	2 (1)	0.72
ESBL*- <i>E. coli</i>	24 (10)	10 (4)	0.004	10 (7)	0.36
ESBL*- <i>Klebsiella</i> spp.	6 (2)	2 (1)	0.15	5 (3)	0.54
ESBL*-producing Enterobacteriaceae	33 (13)	12 (5)	<0.001	17 (12)	0.68
Fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae	124 (50)	69 (25)	<0.001	51 (36)	0.006
Amoxicillin/clavulanate-resistant Enterobacteriaceae	73 (30)	52 (19)	0.003	45 (32)	0.68
Piperacillin/tazobactam-resistant Enterobacteriaceae	37 (16)	19 (7)	0.001	27 (25)	0.06

HCA, community-onset healthcare-associated; CA, community-acquired; HA hospital-acquired. Data are given as numbers (%), unless otherwise indicated.
*Comparison between HCA and CA.
**Comparison between HCA and HA. ²HCA isolates: *Enterobacter* spp. (n = 1), *Citrobacter* spp. (n = 2), *Morganella* spp. (n = 2), *Providencia* spp. (n = 2), *Serratia* spp. (n = 2). CA isolates: *Enterobacter* spp. (n = 1), *Citrobacter* spp. (n = 2), *Morganella* spp. (n = 1). HA isolates: *Enterobacter* spp. (n = 8), *Citrobacter* spp. (n = 2), *Morganella* spp. (n = 3), *Serratia* spp. (n = 1). *ESBL: extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.

such as *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. or *Serratia* spp. were more frequently isolated in patients with HA-BUTI, but not from patients in the HCA group (Table 3).

Mortality risk factors

The bivariate analysis showed that 30-day mortality was associated with age, the McCabe score II–III, an indwelling urethral catheter, the site of infection acquisition, a Pitt score ≥ 2 , severe sepsis or septic shock and *P. aeruginosa* isolation. Multivariate analysis showed age (OR 1.04; 95% CI 1.01–1.07), a McCabe score II–III (ultimately or rapidly fatal disease) (OR 3.2; 95% CI 1.8–5.5), a Pitt score ≥ 2 (OR 3.2; 95% CI 1.8–5.5) and HA-BUTI (3.4; 95% CI 1.2–9.0) as independent factors in terms of 30-day mortality. A microorganism resistant profile and inappropriate empirical therapy were not associated with 30-day mortality. (Table 4).

Discussion

Our study shows that patients with HCA-BUTI have more comorbidities, urinary tract abnormalities and recurrent UTI, and have previously received antibiotics more often than patients with CA-BUTI. They also have less specific urinary tract symptoms. Of note, the mortality rate and length of hospital stay were significantly higher in HCA-BUTI than in CA-BUTI in the bivariate analysis. This was also shown in a previous study, even after adjusting for age [16]. This might be

TABLE 4. Bivariate and multivariate analysis of predictors of all cause 30-day mortality in the 667 patients of the cohort study

	OR unadjusted (95% CI)	OR adjusted (95% CI)	p*
Age, years	1.04 (1.02–1.07)	1.04 (1.01–1.07)	0.001
Sex, male	1.8 (1.1–3.1)	1.4 (0.8–2.7)	0.20
McCabe II–III (ultimately or finally fatal disease)	4.8 (2.8–8.3)	3.2 (1.8–5.5)	0.001
Urinary tract obstruction history ^a	1.4 (0.8–2.3)	–	
Urological neoplasm	1.6 (0.8–2.9)	–	
Indwelling urethral catheter	2.9 (1.7–4.9)	1.0 (0.5–2.2)	0.74
Site of acquisition ^b			
HCA	3.1 (1.5–6.4)	1.6 (0.7–3.6)	0.23
HA	6.2 (3.0–12.9)	3.4 (1.2–9.0)	0.01
Pitt score, ≥ 2	3.3 (2.0–5.6)	3.2 (1.8–5.5)	<0.001
Severe sepsis or septic shock	3.1 (1.8–5.1)	–	
ICU admission	0.9 (0.4–1.9)	–	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.1 (1.4–6.9)	1.9 (0.7–4.8)	0.15
ESBL-Enterobacteriaceae	1.5 (0.7–3.3)	–	
ESBL- <i>Escherichia coli</i>	2.0 (0.8–4.7)	–	
ESBL- <i>Klebsiella</i> spp.	0.8 (0.1–6.6)	–	
Inappropriate empirical therapy	1.2 (0.6–2.2)	–	

HCA, community-onset healthcare-associated; HA, hospital-acquired; ESBL, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.
Variables with p < 0.10 in bivariate analysis were entered in multivariate analysis.
*It shows p-value of variables included in the final model.
^aUrinary tract obstruction included calculi and prostatic enlargement.
^bReference category: community-acquired.
Homer–Lemeshow test for goodness of fit for the logistic regression model, p 0.541.
Severe sepsis/septic shock was not included in the final model because there was a high correlation (0.7) with the Pitt bacteraemia score.

explained by the underlying chronic medical conditions and acute severity of illness as the multivariate analysis of mortality demonstrates. Other studies of bacteraemia have demonstrated an association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and mortality [26,27], but this was not the case in our series. This is probably a result of the low mortality rate of BUTI [28], and because of the sample size of our cohort, which could not be powered to detect this association. How healthcare-related acquisition of the infection might influence the risk of death is not entirely clear.

In UTI, previous antimicrobial therapy, urological procedures, the use of urinary catheters and a prolonged hospital stay have been considered risk factors for developing infections due to microorganisms other than *E. coli* and antibiotic-resistant microorganisms [29–31]. However, how the site of infection acquisition may affect the characteristics of bacteraemic UTI has not been previously assessed. In our series, the distribution of common uropathogens in the three groups shows a staggered pattern, with more *E. coli* in the CA group, as in a previous study.[16] Interestingly, in our series important differences in the frequency of antimicrobial-resistant uropathogens, including ESBL-producing, amoxicillin-clavulanic acid-resistant, and fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae, were shown. In contrast to CA-BUTI, HCA-BUTI and HA-BUTI were more frequently caused by these resistant pathogens. This may have some implications for

empirical antimicrobial therapy. In fact, empirical antibiotic therapy was more frequently inappropriate in HCA-BUTI than in CA-BUTI patients. These findings suggest that patients with HCA-BUTI should be considered different from patients with CA-BUTI to avoid treatment failure, and in some instances, higher morbidity and mortality [32]. Isolation of *P. aeruginosa* was significantly more frequent in patients with HA-BUTI, as older series had previously shown, but it was not so frequent in HCA-BUTI patients as might have been expected. Although the frequency of isolation of *Enterococcus* spp. was somewhat higher in the HA group, there were no statistical differences between the three groups.

This study confirms that patients with HCA-BUTI are under-recognized as a specific group of outpatients with invasive infection presenting clinical and microbiological differences from CA-BUTI and some similarities to HA-BUTI, as has previously been suggested in UTI [19] and in studies undertaken on bloodstream infections, pneumonia and endocarditis [10, 12, 13].

Taking these findings into account, empirical antimicrobial therapy should cover ESBL-producing, amoxicillin-clavulanic-resistant and fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae in patients with HCA-BUTI in our country, at least in severe forms. Although *P. aeruginosa* is not frequent in HCA-BUTI in our series (4%), in a previous study it was more frequent (6%) [16]. Because of this, *P. aeruginosa* probably has to be covered in the more severe cases of HCA-BUTI. This statement should be confirmed in new studies trying to define subgroups of HCA patients deserving antipseudomonals. As classically recommended, in HA-BUTI empirical antipseudomonals should be used because in this group *P. aeruginosa* is significantly more prevalent (16% in our series).

This study has some limitations. Only university tertiary-care centres participated in the study. Therefore, our results, theoretically, may not be fully extrapolated to other patient populations receiving care in other types of facilities. Another limitation is that only patients admitted to the hospital were included. Studying patients discharged from the emergency room could have added more complete information about the BUTI population. However, ambulatory patients are more difficult to study, and we focused on patients needing hospital admission.

The growing frequency of ambulatory healthcare and the higher mortality rate of HCA-BUTI means that new strategies should also be applied to this population to improve the clinical management of patients at risk of this infection.

Acknowledgements

J. Rodríguez-Baño receives funding for research from the Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III

—co-financed by the European Development Regional Fund 'A way to achieve Europe' ERDF, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

Transparency Declaration

J.P. Horcajada has served as speaker for Pfizer, Astellas, Astra-Zeneca, Novartis and MSD. J. Rodríguez-Baño has been a consultant for Wyeth, Merck, Pfizer and Roche, has served as speaker for Wyeth, Merck, Pfizer, Astra-Zeneca and GlaxoSmithKline, and has received research support from Merck and Wyeth. All other authors have no conflicts of interest.

Appendix

Other members of the ITUBRAS group

J. Gómez (Laboratori de Referència de Catalunya and Hospital del Mar, Barcelona), E. Cercenado, E. Bunshow and C. Sánchez-Carrillo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain), P. Ruiz (Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain), M. Xercavins and M. Riera (Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona, Spain), B. Mirelis (Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain), MA Pallarés (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Spain), L. Martínez and MC Fariñas (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain), M. de Cueto and A. Pascual (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain).

References

1. Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection* 2007; 35: 150–153.
2. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 678–682.
3. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles 1990–2011. Available at: http://www.sempsp.com/images/stories/recursos/noticias/2012/378_9-epine_1990-2011.pdf (last accessed 26 July 2012).
4. Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 349–52.
5. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary?. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1127–1130.
6. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW et al. Risk factors for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: e69–e72.

7. Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 927–933.
8. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 144–150.
9. Hounsom L, Grayson K, Melzer M. Mortality and associated risk factors in consecutive patients admitted to a UK NHS trust with community acquired bacteraemia. *Postgrad Med J* 2011; 87: 757–762.
10. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE et al. Healthcare-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791–797.
11. Valles J, Calbo E, Anoro E et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect* 2008; 56: 27–34.
12. Carratalà J, Mykietiak A, Fernández-Sabé N et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1393–1399.
13. Benito N, Miró JM, de Lazzari E et al. Healthcare-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150: 586–594.
14. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 45–51.
15. Sanchez GV, Master RN, Bordon J. Trimethoprim-sulfamethoxazole may no longer be acceptable for the treatment of acute uncomplicated cystitis in the United States. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 316–317.
16. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study. *J Infect* 2010; 60: 278–285.
17. Yang YS, Ku CH, Lin JC et al. 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: 194–199.
18. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136: 1237–1248.
19. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect* 2012; 64: 478–483.
20. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847–864.
21. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteremia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 7–12.
22. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. January 2012. Available at: http://www.cdc.gov/nhsn/pdf/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf (last accessed 26 July 2012).
23. Ha YE, Kang CI, Joo EJ et al. Clinical implications of healthcare associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 587–595.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement Approved standard M100-S19*. Wayne, PA: CLSI, 2009.
26. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–155.
27. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 124: 1615–1624.
28. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1600–1606.
29. Cohen-Nahum K, Saidel-Odes L, Riesenber K, Schlaeffer F, Borer A. Urinary tract infections caused by multi-drug resistant *Proteus mirabilis* risk factors and clinical outcomes. *Infection* 2010; 38: 41–46.
30. Van der Starre WR, Van Nieuwkoop C, Paltansing S et al. Risk factor for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 61: 650–656.
31. 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: 41–45.
32. Enoch DA, Phillimore N, Mlangeni DA et al. Outcome for Gram negative bacteraemia when following restrictive empirical antibiotic guidelines. *QJM* 2011; 104: 411–419.

6.2. Estudi sobre els factors de risc associats a sèpsia greu en la infecció urinària bacterièmica adquirida en la comunitat i impacte de la resistència antimicrobiana en una cohort de pacients hospitalitzats.

- Estudi de la freqüència de sèpsia greu a l'ingrés
- Estudi de les característiques dels pacients amb sèpsia greu
- Estudi dels factors de risc associats a sèpsia greu a l'ingrés
- Estudi de l'impacte de la resistència antimicrobiana en la presència de sèpsia greu a l'ingrés

Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort.

Evelyn Shaw, Natividad Benito, Jesús Rodríguez-Baño, Belén Padilla, Vicente Pintado, Esther Calbo, M Angeles Pallares, Mónica Gozalo, Patricia Ruiz-Garbajosa, Juan Pablo Horcajada, REIPI/ITUBRAS-GEIH group

Journal of Infection 2015; 70: 247-254



ELSEVIER

BIAA
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf



Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: Impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort

Evelyn Shaw^{a,*}, Natividad Benito^b, Jesús Rodríguez-Baño^c, Belén Padilla^d, Vicente Pintado^e, Esther Calbo^f, Ma Angeles Pallarés^g, Mónica Gozalo^h, Patricia Ruiz-Garbajosaⁱ, Juan Pablo Horcajada^j, on behalf of the REIPI/ITUBRAS-GEIH group, Spain^k

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, Barcelona, Spain

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona, Spain

^c Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

^d Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona, Spain

^g Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Spain

^h Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

ⁱ Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^j Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari del Mar and Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain

Accepted 15 September 2014

Available online 12 October 2014

* Corresponding author. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, FeixaLlarga s/n. L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, Spain. Tel.: + 34 93 260 73 83; fax: +34 93 260 72 74.

E-mail address: eshawp@gmail.com (E. Shaw).

^k Other members of the ITUBRAS-GEIH group: J. Gómez (Laboratori de Referència de Catalunya and Hospital del Mar, Barcelona), E. Cencenado, E. Bunshow and C. Sánchez-Carrillo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), M. Xercavins and M. Riera (Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona), B. Mirelis (Hospital de Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), R Gamallo (Complejo Hospitalario de Pontevedra), L. Martínez and M.C. Fariñas (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), M. de Cueto and A. Pascual (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.09.011>

0163-4453/© 2014 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS

Bacteraemia;
Urinary tract infection;
Severe sepsis or septic
shock;
Multidrug resistance;
Risk factors

Summary Objective: To determine risks factors associated with severe sepsis or septic shock (SS) at admission in patients with community-onset bacteraemic urinary tract infection (CO-BUTI) including the impact of multidrug-resistant (MDR) bacteria.

Methods: We analysed a prospective cohort of all consecutive episodes of CO-BUTI requiring hospitalisation in 8 tertiary hospitals of Spain between October 2010 and June 2011.

Results: Of an overall of 525 CO-BUTI episodes, 175 (33%) presented with SS at admission. MDR bacteria were isolated in 29% (51/175) of episodes with SS and in 33% (117/350) of those without SS ($p = 0.32$). The main MDR microorganism was *Escherichia coli* in both groups (25% and 28% respectively). Independent risk factors associated with SS at admission were: having fatal underlying conditions, McCabe score II/III (OR 1.90; 95%CI 1.23–2.92; $p = 0.004$), presence of an indwelling urethral catheter (OR 3.01; 95%CI 1.50–6.03; $p = 0.002$) and a history of urinary tract obstruction (OR 1.56; 95%CI 1.03–2.34; $p = 0.03$). After considering interactions, indwelling urethral catheters were a risk factor only for patients without fatal underlying conditions.

Conclusions: SS at hospital admission occurred in a third of CO-BUTI. Mainly host factors, and not the causative microorganisms or antimicrobial resistance patterns had an impact on the presence of SS.

© 2014 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Urinary tract infection (UTI) is considered to be the most common bacterial infection in the community and has recently been recognized as a major cause of community-acquired bacteraemia, accounting for 30–35% of episodes in the adult population.^{1–3} The incidence of severe sepsis or septic shock (SS) associated with this infection is not well reported in the literature; furthermore, most studies are retrospective, and some of these include cases without microbiological confirmation.^{4–6} UTI, however, has been identified as the third leading cause of SS,^{7,8} a condition associated with high morbidity and whose mortality rates can exceed 35%.^{9,10}

Although bacteraemic infections caused by MDR bacteria have been associated with higher mortality, it is far from clear whether MDR microorganisms are more virulent; some studies, in fact, have suggested that the fitness of bacteria, especially *Escherichia coli*, could be reduced when acquiring certain mechanisms of resistance.^{11,12} Few clinical studies have assessed the impact of MDR on the development of SS in patients with CO-BUTI; this is a particularly important issue since it is the leading cause of CO-bacteraemia in adults, and antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae*—the most common cause of UTI—has been dramatically increasing over the last two decades.^{13,14}

The purpose of this study was to investigate the risk factors for SS, more specifically, to analyse the impact of bacterial aetiology and antimicrobial resistance patterns on SS at admission in patients with CO-BUTI.

Material and methods

Design, setting and patients

A prospective surveillance of all consecutive BUTI episodes of adult patients (≥ 18 years) were conducted in 8 tertiary

care hospitals in Spain (total number of beds 6500, and serving a population of 3,701,600) between October 2010 and June 2011. As described elsewhere,¹⁵ BUTI episodes were identified from clinical chart review of all patients with potential uropathogens isolated in blood cultures in microbiology laboratories of each hospital which were daily reported to principal investigators. Based on a protocol with standardised definitions, local investigators verified BUTI criteria and collected epidemiological and clinical data, including presence of severe sepsis or septic shock at admission. Information required was obtained from clinical chart or by direct interview with patients or their relatives. Patients were followed for 30 days after diagnosis of bacteraemia. For the purposes of this study we selected BUTI with a community-onset (CO). Fig. 1 shows the flow chart of selected episodes.

Study variables

The main variable was presence of severe sepsis or septic shock at admission (both). Length of hospital stay and mortality at 48 h, day 7 and day 30 were also analysed.

Explanatory variables included: age, sex, site of acquisition (community-acquired or healthcare-associated), severity of underlying diseases according to the Charlson comorbidity index and the McCabe classification, urological history, clinical symptoms, Pitt Score¹⁶ assessed when the positive blood culture was collected, causative microorganisms, antibiotic susceptibility, and treatment.

Definitions

Bacteraemia associated with symptomatic UTI, following the Center for Disease Control (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN) definitions,¹⁷ was considered bacteraemic urinary tract infection (BUTI). In patients with no urinary symptoms, BUTI was diagnosed when the same uropathogen was isolated in urine and blood samples and there was no

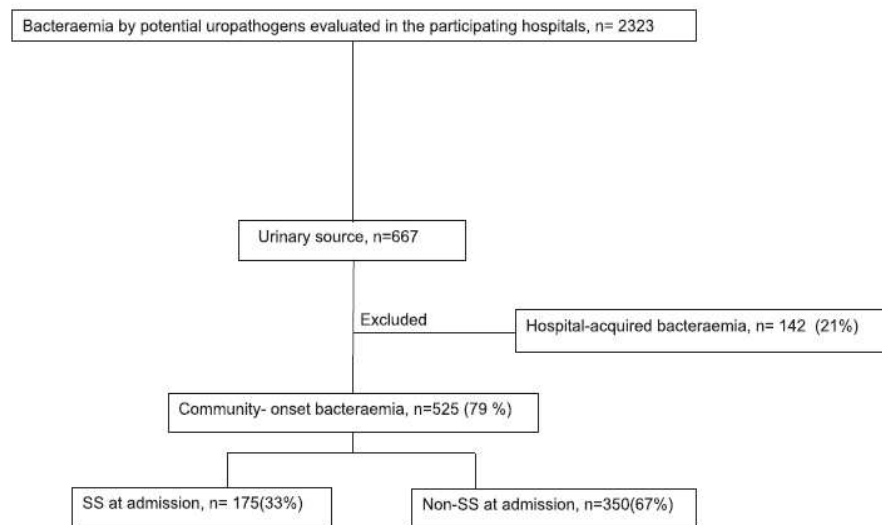


Figure 1 Flow chart of bacteraemic urinary tract infection (BUTI) included in the analysis.

other apparent source of bacteraemia. BUTI was considered to be CO when it occurred in non-hospitalised patients or in those hospitalised for less than 48 h. A CO episode was classified as (a) community-acquired (CA) BUTI if the episode was present at admission or within the first 48 h but did not fulfil any of the criteria for HCA-BUTI; or (b) healthcare-associated (HCA) BUTI, if the episode was present at admission or occurred in the first 48 h and fulfilled any of the following Friedman criteria, with the corresponding modifications¹⁸: (i) The patient had received intravenous therapy, wound care or specialised nursing care at home from qualified healthcare workers within the 30 days prior to the episode; (ii) the patient was attending a haemodialysis clinic or receiving intravenous chemotherapy during the 30 days prior to the episode; (iii) the patient had been hospitalised in an acute care hospital for 2 or more days in the 90 days preceding the current hospitalisation; (iv) the patient had been residing in a nursing home or long-term care facility for at least 30 days prior to the episode; and (v) the patient had been subjected to an invasive urinary procedure in the 30 days prior to the episode or was using a long-term indwelling urethral catheter.

The McCabe classification for underlying diseases includes 3 categories: non fatal (death is not expected to occur in the next 5 years), ultimately fatal (death is expected to occur between 3 months and 5 years), and rapidly fatal (death is expected in the next 3 month). According to the 2001 International Sepsis Definitions Conference¹⁹ and the updated surviving sepsis campaign guidelines for managing severe sepsis or septic shock,²⁰ severe sepsis was defined as sepsis associated with 1 or more organ dysfunctions or tissue hypoperfusion. Septic shock was defined as severe sepsis with persistent arterial hypotension (systolic arterial pressure below 90 mmHg or reduction in systolic blood pressure of >40 mmHg from baseline) despite adequate volume resuscitation and in the absence of other causes of hypotension. Imaging tests included echography and computerised tomography scans. Empirical treatment (administered before susceptibility tests were available)

was considered inappropriate when the causative microorganism was reported as non-susceptible (intermediate susceptibility or resistant) to the antimicrobial agent.

Microbiological studies

Bacterial identification and antimicrobial susceptibility data were obtained from routine diagnostic laboratory results. Participating laboratories followed a common working protocol, although not all of them used the same type of automated systems. However, all centres followed the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines,²¹ used identical ATCC control strains and participated in the Spanish external quality control program with comparable results. Results of this external control are available at <http://www.seimc.org/control/> for participating centres. Each laboratory implemented internal controls following CLSI recommendations for quality control.

The following antimicrobial agents were tested in all bacteria: ampicillin, amoxicillin-clavulanate, piperacillin, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tigecycline, aztreonam, amikacin, tobramycin, gentamicin, ertapenem, imipenem, meropenem, fosfomycin, and colistin. Multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) bacteria were defined according to international expert proposal definitions of acquired resistance²² on the basis of susceptibility to the antimicrobials indicated above.

Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) phenotypic production was assessed using methodologies recommended by the CLSI.²¹ Fluoroquinolone resistance was defined as resistance to ciprofloxacin.

Ethical standards

The study protocol was reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Parc de Salut

MAR, Barcelona. Therefore the study has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The Committee waived the need to obtain informed consent due to the fact that all data were analysed anonymously and the observational nature of the study.

Statistical analysis

The chi-squared or Fisher's exact tests were used to compare categorical data, and the Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test for continuous data as appropriate. Logistic regression analysis was performed to identify independent variables associated with severe sepsis or septic shock. Variables with $p < 0.1$ in univariate analysis were included in the multivariate model to control for confounding. "MDR bacteria" was maintained in the final model as a fixed variable. Interactions between variables of interest were also considered. The adequacy of the final model was tested using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. All tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant. Data were analysed using SPSS 18.0.

Results

During the study period 525 CO-BUTI episodes were identified in participating centres. Median age was 76 years, 45% were male. SS at hospital admission was detected in 175 (33%) cases: 99 with severe sepsis and 76 with septic shock. Patients with SS more often had ultimately or rapidly fatal diseases, an indwelling urethral catheter, previous history of urinary tract obstruction or hydronephrosis. Imaging

tests during hospitalisation were available for 65% of overall episodes (Table 1).

Microbiology

The aetiology and resistance patterns of isolates causing SS and non-SS episodes are shown in Table 2. *E. coli* was the most common pathogen in both groups [129 (74%) and 276 (79%) episodes in the SS and non-SS groups, respectively], followed by *Klebsiella pneumoniae* [8 (10%) vs 28 (8%), respectively] and *Proteus mirabilis* [13 (7%) vs 16 (5%)]. MDR bacteria were isolated in 168 (32%) episodes; 142 were MDR *E. coli*, 9 MDR *K. pneumoniae*, and 8 MDR *P. mirabilis*, accounting for 35%, 19%, and 27% of all *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* isolates, respectively. ESBL-producing *Enterobacteriaceae* were identified in 45 episodes (8.6%); 34 were *E. coli* (8.4% of *E. coli* isolates), 7 *K. pneumoniae* (15% of *K. pneumoniae* isolates) and 1 *P. mirabilis* (3% of *P. mirabilis* isolates). Amoxicillin/clavulanate and fluoroquinolone-resistant *E. coli* were detected in 95 and 168 isolates respectively, accounting for 23% and 41% of all *E. coli*.

Risk factors for severe sepsis or septic shock

The final regression model included McCabe classification, indwelling urethral catheter, prior history of urinary tract obstruction, MDR bacteria and the interaction between McCabe classification and indwelling urethral catheter. Ultimately or rapidly fatal diseases (OR 1.90; 95%CI 1.23–2.92, $p = 0.004$), having an indwelling urethral catheter (OR 3.01; 95%CI 1.50–6.03, $p = 0.002$) and a prior history of urinary tract obstruction (OR 1.56; 95%CI 1.03–2.34,

Table 1 Baseline and clinical characteristics of patients with community-onset bacteraemic urinary tract infections.

	Overall $N = 525$	SS $N = 175$	Non-SS $N = 350$	P^e
Age in years, median (IQR)	76 (64–83)	76 (62–83)	76 (65–83)	0.99
Male sex	235 (45)	81 (46)	154 (44)	0.62
Charlson score, median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–5)	2 (1–4)	0.83
Ultimately or rapidly fatal disease (according to McCabe classification)	159 (30)	65 (37)	94 (27)	0.01
Healthcare-associated BUTI	246 (47)	91 (52)	155 (44)	0.09
Prior history of urinary tract obstruction ^a	146 (28)	60 (34)	86 (25)	0.02
Indwelling urethral catheter	66 (13)	32 (18)	34 (10)	0.005
Structural or functional urinary tract abnormalities ^b	51 (10)	13 (7)	38 (11)	0.21
Previous invasive urinary procedure ^c	80 (15)	32 (18)	48 (14)	0.17
Specific urinary tract symptoms ^d	340 (65)	108 (62)	232 (66)	0.30
Pitt score ≥ 2	184 (35)	150 (86)	34 (10)	<0.001
Hydronephrosis in imaging test ^f	70 (13)	41 (23)	29 (8)	<0.001

Data are given as numbers (%), unless otherwise indicated.

SS: severe sepsis or septic shock.

^a Urinary tract obstruction included calculi and prostatic enlargement.

^b Defined as any functional or anatomical abnormality of the urinary tract, excluding indwelling urethral catheters or history of urinary tract obstruction.

^c Patient subjected to an invasive urinary procedure in the 30 days prior to the episode.

^d Specific urinary tract symptoms included: dysuria, frequency, gross haematuria, flank or abdominal pain.

^e Comparison between SS and non-SS.

^f Imaging tests were performed in 340 episodes (mainly in patients with prior history of urinary tract obstruction, higher Pitt score, SS at hospital admission or admitted in the ICU). For the analysis, episodes with no imaging tests were considered as not affected by hydronephrosis.

Table 2 Uropathogens isolated from blood cultures in community-onset bacteraemic urinary tract infections.

	Overall N = 525	SS N = 175	Non-SS N = 350	P
<i>Escherichia coli</i>	405 (77)	129 (74)	276 (79)	0.19
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46 (9)	18 (10)	28 (8)	0.38
<i>Proteus mirabilis</i>	29 (5.5)	13 (7)	16 (5)	0.18
Other <i>Enterobacteriaceae</i> ^a	17 (3)	5 (3)	12 (3)	0.73
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (2.5)	5 (3)	8 (2)	0.69
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (2.6)	4 (2)	10 (3)	0.86
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0)	—
Polymicrobial bacteraemia	8 (1.5)	5 (3)	3 (1)	0.12
Resistance patterns				
All isolates				
Multidrug-resistant	168 (32)	51 (29)	117 (33)	0.32
Extensively drug-resistant	2 (0.4)	2 (1.1)	0	0.11
ESBL-producing	45 (8.6)	18 (10)	27 (8)	0.32
<i>Escherichia coli</i>				
Multidrug-resistant	142 (27)	44 (25)	98 (28)	0.49
ESBL-producing	34 (6.5)	15 (9)	19 (5)	0.17
Fluoroquinolone-resistant	168 (32)	65 (35)	107 (31)	0.32
Amoxicillin/clavulanate-resistant	95 (18)	32 (18)	63 (18)	0.94
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Multidrug-resistant	9 (2)	2 (1)	7 (2)	0.72
ESBL-producing	7 (1.3)	1 (0.6)	6 (2)	0.43
Multidrug-resistant <i>Proteus mirabilis</i> ^b	8 (1.5)	3 (1.7)	5 (1.4)	1.0
Other multidrug-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>	5 (1)	1 (0.6)	4 (1.1)	0.67
Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	4 (0.8)	1 (0.6)	3 (0.8)	1.0

Data are given as number of isolates (%).

^a SS isolates: *Klebsiella oxytoca* (n = 1), *Citrobacter freundii* (n = 1), *Morganella morganii* (n = 1), *Providencia stuarti*, (n = 1), *Serratia marcescens* (n = 1). Non-SS isolates: *Klebsiella oxytoca* (n = 3), *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Citrobacter koseri* (n = 2), *Citrobacter amalonaticus* (n = 1), *Morganella morganii* (n = 2), *Providencia stuarti* (n = 1), *Serratia marcescens* (n = 1).

^b ESBL-*Proteus mirabilis* (n = 1) and XDR-*Proteus mirabilis* (n = 1).

^c XDR-*Pseudomonas aeruginosa* (n = 1).

p = 0.03) were independently associated with SS. A significant relationship was detected between an ultimately or rapidly fatal McCabe category and carrying an indwelling urethral catheter (OR: 0.30, 95%CI 0.10–0.90; p=0.03); more specifically, having an indwelling urethral catheter

increased the risk of SS, but only in patients with a non-fatal disease measured with McCabe, and not, therefore, in those with an ultimately or rapidly fatal disease. Infection due to MDR bacteria (or any resistance profile) did not predict SS. Table 3 shows the crude and adjusted OR

Table 3 Univariate and multivariate analysis of drug resistant bacteria associated with severe sepsis or septic shock in community-onset bacteraemic urinary tract infections.

	OR, unadjusted (95% CI)	OR, adjusted (95% CI)	p-value ^e
Non <i>E. coli</i> bacteria ^a	1.33 (0.87–2.03)		
Non <i>Enterobacteriaceae</i> ^b	1.12 (0.51–2.47)		
Multidrug-resistant bacteria ^c	0.82 (0.55–1.21)	0.76 (0.51–1.14)	0.19
Multidrug-resistant <i>E. coli</i>	0.86 (0.57–1.30)		
ESBL ^d -producing <i>E. coli</i>	1.37 (0.73–2.57)		
Fluoroquinolone-resistant <i>E. coli</i>	1.23 (0.85–1.79)		
Amoxicillin/clavulanate-resistant <i>E. coli</i>	1.06 (0.70–1.63)		

CI: Confidence interval.

^a Reference category: *Escherichia coli*.

^b Reference category: *Enterobacteriaceae*.

^c MDR bacteria included *Escherichia coli* (n = 142), *Klebsiella pneumoniae* (n = 9), *Proteus mirabilis* (n = 8), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 4), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), *Citrobacter koseri* (n = 1), *Morganella morganii* (n = 2), *Providencia stuarti* (n = 1).

^d ESBL: Extended-spectrum beta-lactamase.

^e p-value of adjusted ORs. The final model included McCabe score II/III, history of urinary tract obstruction, indwelling urethral catheter and interaction between McCabe II/III and indwelling urethral catheter. Hosmer–Lemeshow p = 0.92.

estimates. The Hosmer–Lemeshow test indicated a good fit for the data ($p = 0.92$). When this analysis was performed taking only the 76 episodes with septic shock into consideration, the same associations were obtained (data not shown).

Therapy and outcomes

The SS group more frequently required ICU admission and urological intervention. There was no difference in median days until the urological intervention between groups [SS group median: 1 day (IQR: 0–2); non-SS group median: 1 day (IQR: 0–4); $p = 0.9$]. Appropriateness of empirical therapy was similar for both groups. Median hospital stay was longer for the SS group and their crude mortality was also higher (Table 4).

Discussion

Severe sepsis or septic shock at admission involved 1 out of 3 adults with CO-BUTI who required hospitalisation. These patients more often had ultimately or rapidly fatal diseases, carried an indwelling urethral catheter, or had previous history of urinary tract obstruction. Conversely, SS at admission was not associated with a specific micro-organism or resistance pattern.

Previous studies providing data about SS in UTI, focussing particularly on acute pyelonephritis, reported that SS rates ranged between 4 and 62%.^{4–6,23} This wide range may partly be explained by methodological differences between studies. A recent study that used similar definitions to ours⁵ found that 26% of patients with community-acquired bacteraemic pyelonephritis presented with septic shock.

Older age has been associated with a higher risk of developing SS.^{9,10} In our study, age was not a predictor of SS; however, we only included hospitalised patients and so younger patients with BUTI may have been underrepresented.

Of the factors associated with an increased risk of SS in this study, urinary tract obstruction and an indwelling urethral catheter have previously been associated with

sepsis and septic shock.^{5,24–26} Interestingly, these two factors were identified as independent factors for SS in our study, although carrying an indwelling urethral catheter was an independent risk factor only in patients without severe underlying conditions, measured according to McCabe categories. This finding could mean that patients with a severe underlying disease can develop SS with no further predisposing factors being necessary.

MDR bacteria were not associated with SS in this study; in fact, there were no differences of antimicrobial resistance patterns or causative microorganisms between patients with or without SS. While most studies concerning the virulence and severity of infection have been performed on *E. coli* infections, we included all etiologic agents that cause CO-BUTI. Because of this, we did not analyse virulence genes or phylogenetic groups. However, given that the most frequent pathogen in this study was *E. coli*, our results would be consistent with other studies, which found low virulence profiles in some phylogenetic groups of antibiotic-resistant *E. coli*, including ESBL-producers.^{11,12,27,28} Our data also highlight the importance of host factors in determining SS, as has been suggested previously for *E. coli* bacteraemia infections.²⁹

The 30-day mortality rate across the whole cohort was 7%, similar to other mortality rates reported for UTI, which ranged from 4% to 16%.^{4,30,31} Although mortality rates in bacteraemic UTI are usually considered lower than for other sources of bacteraemia, the differences in mortality rates between patients presenting with or without SS are so important that it should always be considered. Early death was particularly frequent among patients with SS, with 15 of the 22 deaths occurring in the first 7 days.

The study has some limitations. Firstly, the design of the study excluded patients with BUTI who did not require hospitalisation because the lack of follow up. Secondly, we did not study the genetic or the virulence factors of bacteria; however, the importance of virulence factors in *E. coli* causing UTI is well established, although not for causing SS. Lastly, we did not collect information concerning whether patients had initiated oral antibiotic therapy before they arrived at the hospital, a factor which might have influenced the presence of SS at admission.

Table 4 Therapy and outcomes of community-onset bacteraemic urinary tract infections.

	Overall $N = 525$	SS $N = 175$	Non-SS $N = 350$	P^b
ICU admission	68 (13)	66 (38)	2 (1)	<0.001
Urological intervention required ^a	74 (14)	43 (25)	31 (9)	<0.001
Inappropriate empirical therapy	87 (17)	31 (18)	56 (16)	0.62
Median length of stay, in days (IQR)	8 (5–14)	10 (6–16)	7 (5–12)	<0.001
All-cause 48-h mortality	7 (1.3)	7 (4)	0 (0)	<0.001
All-cause 7-day mortality	17 (3.2)	15 (8.6)	2 (0.6)	<0.001
All-cause 30-day mortality	39 (7.4)	22 (12.6)	17 (4.9)	0.001

Data are given as numbers (%), unless otherwise indicated.

SS: severe sepsis or septic shock.

^a Included endoscopic, percutaneous or surgical drainage, and nephrectomy.

^b Comparison between SS and non-SS.

Conclusions

SS at hospital admission occurred in a third of CO-BUTI episodes requiring hospitalisation. Results suggest that host factors, and not the causative microorganisms or antimicrobial resistance patterns, were associated with SS. These host factors included: severity of underlying disease, having a prior history of urinary obstruction and an indwelling urinary catheter, this last factor in patients without fatal underlying conditions. These findings should be taken into account when patients with suspected bacteraemic UTI are first assessed, because they may enable an earlier detection of clinical deterioration and implementing a more aggressive clinical care bundle. The possible impact of other host and pathogen-associated determinants, such as virulence factors, should be further studied.

Authorship/contributions

All investigators had given final approval of the submitted manuscript.

Study conception and design: ES, JPH, PRG. Analysis of data: ES, NB, JRB. Writing of the manuscript: ES, NB, JPH, JRB. Contributed to supplying data and critical revision of the manuscript: PRG, BP, VP, MAP, EC, MG.

Transparency declaration

J.P. Horcajada has been a consultant for Pfizer, Novartis, MSD and Basilea and has served as speaker for Pfizer, Astellas, Astra-Zeneca, Novartis and MSD. N. Benito has been a consultant for MSD and Pfizer. J. Rodríguez-Baño has been a consultant for Wyeth, Merck, Pfizer and Roche, has served as speaker for Wyeth, Merck, Pfizer, Astra-Zeneca and GlaxoSmithKline, and has received research support from Merck and Wyeth.

All other authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

JP Horcajada receives funding for research from Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III FIS PI13/00984 and from Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Proyectos de Investigación Clínica Independiente EC10-165 and EC11-467.

J. Rodríguez-Baño receives funding for research from Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III – co-financed by the European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” ERDF, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015) and FIS 10/02021.

References

1. Hounsom L, Grayson K, Melzer M. Mortality and associated risk factors in consecutive patients admitted to a UK NHS trust with community acquired bacteraemia. *Postgrad Med J* 2011;87:757–62.
2. Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, Dueñas G, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a

3. prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med* 2011;39:1675–82.
3. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuno E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1408–13.
4. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci* 2006;332:175–80.
5. Lee JH, Lee YM, Cho JH. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother* 2012;18:130–3.
6. Yamamoto Y, Fujita K, Nakazawa S, Hayashi T, Tanigawa G, Imamura R, et al. Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi. *BMC Urol*. 2012;12:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-12-4>.
7. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet BEPISSEPSIS Study Group. EPISSEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580–8.
8. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284–9.
9. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
11. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Sahn DF, Karlowski JA. Virulence characteristics and phylogenetic background of multidrug-resistant and antimicrobial-susceptible clinical isolates of *Escherichia coli* from across the United States, 2000–2001. *J Infect Dis* 2004;190:1739–44.
12. Horcajada JP, Soto S, Gajewski A, Smithson A, Jimenez de Anta MT, Mensa J, et al. Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *J Clin Microbiol* 2005;43:2962–4.
13. Alós JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(Suppl. 4):3–8.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC; 2012.
15. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:962–8.
16. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteremia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:7–12.
17. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. January, 2014 http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf (last accessed on the 20th of May, 2014).
18. 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.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
 20. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
 21. CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement*. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
 22. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–81.
 23. Christoph F, Weikert S, Müller M, Müller K, Schrader M. How septic is urosepsis? Clinical course of infected hydronephrosis and therapeutic strategies. *World J Urol* 2005;23:243–7.
 24. Wagenlehner FM, Pilatz A, Weidner W. Urosepsis from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:51–7.
 25. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15:247–56.
 26. Kunin CK. Urinary-catheter-associated infections in the elderly. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28S:578–81.
 27. Jauréguy F, Carbonnelle E, Bonacorsi S, Clec'h C, Casassus P, Bingen E, et al. Host and bacterial determinants of initial severity and outcome of *Escherichia coli* sepsis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:854–62.
 28. Rodríguez-Baño J, Mingorance J, Fernández-Romero N, Serrano L, López-Cerero L, Pascual A. Outcome of bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: impact of microbiological determinants. *J Infect* 2013;67:27–34.
 29. Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther PL, Branger C, Mentré F, et al. Host factors and portal of entry outweigh bacterial determinants to predict the severity of *Escherichia coli* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2011;49:777–83.
 30. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study. *J Infect* 2010;60:278–85.
 31. Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all cause mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:e50–5.

7. DISCUSSIÓ

7.1. Característiques de les bacterièmies d'origen urinari associades a cures sanitàries, comunitàries i adquirides en l'hospital en una cohort de pacients hospitalitzats en l'era de les resistències antibiòtiques

Aquest estudi ha avaluat si les ITUB-ACS tenen característiques epidemiològiques, clíniques i microbiològiques diferents a les ITUB-CO i semblants a les ITUB-H. Un fet d'important rellevància a l'hora de decidir la teràpia antibiòtica empírica. També ha explorat quins són els factors relacionats amb la mortalitat als 30 dies en una època en que les *Enterobacteraceae* resistents estan en augment.

Els pacients amb ITUB-ACS són més grans i tenen més comorbiditat que els pacients amb ITUB-CO, un fet que coincideix amb altres estudis (Kollef MH 2005, Shorr AF 2006, Carratalà J 2007). Aquestes diferències d'edat i comorbiditat no es troben quan els comparem amb els pacients amb ITUB-H. Els pacients també tenen més freqüentment història d'infeccions de repetició o uropatia obstructiva i han rebut antibiòtics en els 90 dies previs.

Una idea general que tenim sovint és que la ITU és una infecció que afecta sobretot a dones. En l'estudi, les dones van ser el sexe més freqüent només en les ITUB-CO. Les ITUB-ACS i les ITUB-H van ser més freqüents en homes. Aquest augment d'homes en la ITU pot explicar-se perquè, les ITU són més freqüents en dones quan parlem d'ITU no complicada, mentre que en les ITU complicades, que van ser més freqüents en el grup ACS i hospitalari, les diferències de sexe no són tan marcades (Elhanan G 1997, Alós JI 2005, Ha YE 2011). Un altre factor que explicaria la major afectació d'homes, és que les diferències de sexe en la ITU

disminueixen amb l'edat. Un exemple molt clar es pot veure en l'estudi poblacional de Hassan i col. a on l'incidència d'ITUB en pacients majors de 80 anys va ser molt més freqüent en homes (Al-Hassan 2010).

Els pacients amb ITUB-CO van presentar, en major proporció, simptomatologia urinària, una dada que va ser significativament menor en els altres 2 grups. Si considerem que els pacients en aquests 2 grups eren més grans i molts portaven una sonda urinària, fins el 70% dels pacients del grup ITUB-H, aquest resultat estaria d'acord amb l'esperat, ja que l'edat i ser portador de sonda urinària són dos factors que han estat associats prèviament amb l'absència de símptomes urinaris en l'avaluació del pacient amb ITU. (Tambyah PA 2000, Foxman B 2002, Chin BS 2011, Nicolle LE 2014). A banda d'aquesta absència de símptomes urinàries inicials, l'estudi no va trobar diferències significatives entre grups pel que fa a la presència de sèpsia greu, la necessitat d'ingrés a UCI o la necessitat d'intervenció urològica. La qual cosa fa pensar que el lloc d'adquisició de la infecció no influeix en el comportament clínic de la malaltia.

En l'anàlisi microbiològica, l'*E.coli* va ser el microorganisme més freqüent en tots els grups, encara que el percentatge va disminuir en les ITUB-ACS i, sobretot, en les ITUB-H. Les formes d'ITUB-H es van associar més a altres *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus*. Respecte als perfils de resistència, els percentatges més alts d'*Enterobacteriaceae* resistents (que inclou les productores de BLEE, resistents a ciprofloxacino i resistents a amoxicil·lina-clavulànic) es van trobar en el grup d'ITUB-ACS i d'ITUB-H. Uns resultats que confirmen que ITUB-ACS és diferent des del punt de vista etiològic a les ITUB-CO, i és semblant a les ITUB-H.

Altres estudis que han analitzat la microbiologia i els patrons de resistència en la ITU adquirida en la comunitat, també han trobat que les ITU-ACS estan produïdes per soques més resistents (Khawcharoenporn T 2010, Ha YE 2011, Kang CI 2011, Aguilar-Duran S 2012), encara que només un d'aquests estudis va incloure en l'anàlisi episodis d'ITU d'adquisició hospitalària (Aguilar-Duran S 2012).

En contra de la nostra hipòtesi inicial, basada en els resultats d'una cohort de pacients amb ITU hospitalitzats molts d'ells sense bacterièmia (Aguilar-Duran S 2012), la *Pseudomonas aureginosa* no va ser un microorganisme freqüent en les ITUB-ACS. Aquest resultat reforça l'observació prèvia de Lau i col. que les formes d'ITU no bacterièmiques són les que s'associaven a microorganismes diferents a *E.coli*, i a microorganismes més resistents, un fet que no s'observava en les formes bacterièmiques (Lau SM 2004).

Voldria destacar que el 20% dels pacients amb ITUB-ACS de l'estudi va rebre una teràpia antibiòtica empírica inadequada, una xifra significativament major que la del grup d'ITUB-CO. Aquesta informació resulta d'especial importància si considerem que l'administració d'un tractament antibiòtic empíric inadequat s'associa a una major mortalitat dels pacients infectats (Ibrahim EH 2000, Vallés J 2003, Kumar A 2009).

L'estada hospitalària en el grup d'ITUB-ACS va ser major a la del grup d'ITUB-CO i menor a la del grup d'ITUB-H. Aquestes diferències podrien explicar-se pel fet que aquests pacients tenien major edat i major comorbiditat, dos factors que retardarien la seva recuperació. Cal destacar que alguns autors han observat una

associació entre la durada de l'estada hospitalària i rebre un tractament antibiòtic empíric inadequat, un fet que va ser més freqüent en els grups d'ITUB-ACS i d'ITUB-H (Lautenbach 2001, Yang YS 2010, Lee SS 2011).

La mortalitat als 30 dies en l'estudi va variar entre el 4% en les ITUB-CO fins al 20% en les ITUB-H, unes xifres que són semblants a les descrites en la literatura (Al Hassan 2010, Chin BS 2011, Lee JH 2012). Cal ressaltar, que entre els factors de risc associats a mortalitat en l'estudi, no es troben ni el microorganisme responsable ni rebre un tractament empíric inadequat. En aquest sentit, altres treballs que han analitzat l'impacte de la resistència antibiòtica sobre la mortalitat, encara que amb resultats diferents, tampoc han trobat associació entre resistència antibiòtica i mortalitat (Klevens RM 2008, Yang YS 2010, Lye DC 2011, Lee JC 2011) Un fet que aniria a favor de la pèrdua de factors de virulència descrita en els microorganismes resistents (Johnson JR 2004, Horcajada JP 2005).

Què la inadequació antibiòtica no s'hagi associat a un increment de la mortalitat en aquest estudi, es podria explicar amb els resultats d'altres publicacions. Un estudi multicèntric que va analitzar l'impacte de la inadequació antibiòtica en més de 300 bacterièmies produïdes per Enterobacteries productores de BLEE va trobar que l'associació entre inadequació antibiòtica i mortalitat només es complia en els pacients amb sèpsia severa o xoc sèptic (SS) i no en els pacients sense aquesta condició (Peralta 2012). Un altre estudi que va analitzar exclusivament les bacterièmies produïdes per bacils gram negatiu fora de les unitats de cures intensives de l'hospital va veure que la inadequació antibiòtica en aquests grup de

pacients no s'associava a un increment de mortalitat. Cal destacar que la majoria de les bacterièmies eren d'origen urinari (Marschall J 2008).

Un altre factor que també podria influir en la falta d'associació entre la inadequació de la teràpia antibiòtica empírica i la mortalitat podria ser la baixa mortalitat en el global de la cohort. Encara que aquest factor perd força si considerem que aquest fet ha estat observat per altres autors en estudis basats en pacients amb infeccions urinàries.(Yang YS 2010, Lee SS 2011, Lee JC 2011, Lye DC 2011) .

Voldria destacar que en el 30% d'episodis d'ITUB que van presentar SS, la inadequació de l'antibiòtic empíric tampoc va ser un factor de risc de mortalitat (veure annexes). Un fet que porta a pensar que en les infeccions de focus urinari, un focus considerat de baix risc per tenir una mala evolució (Lefort A 2011, Lye DC 2011, Leligdowicz A 2014), l'aplicació d'altres mesures concomitants a la teràpia antibiòtica empírica permet controlar la severitat de la infecció.

Finalment vull dir que l'estudi confirma que l'ITUB-ACS és un grup d'infeccions urinàries amb una epidemiologia, microbiologia i evolució pròpia. Un fet que cal considerar sobretot durant el maneig inicial del pacient. D'altra banda la mortalitat associada a la ITUB depèn de factors relacionats amb l'hoste i de la severitat de la malaltia en el moment de la presentació sense que tingui una influència rellevant l'adequació de l'antibiòtic inicial.

7.2. Factors de risc associats a sèpsia greu en la infecció urinària bacterièmica adquirida en la comunitat i impacte de la resistència antimicrobiana en una cohort de pacients hospitalitzats

Aquest estudi descriu les característiques dels pacients amb ITUB, que ingressen a l'hospital amb sèpsia greu o xoc sèptic i defineix quins són els seus factors de risc així com la influència dels microorganismes resistents.

Els resultats de l'estudi mostren que el 33% de pacients amb ITUB que ingressen en els nostres hospitals presenten un quadre de sèpsia greu o xoc (SS). Hi ha pocs estudis en la literatura que analitzin la freqüència de SS associada a ITU i entre ells les xifres varien des del 4% fins al 62%. Aquesta variabilitat podria explicar-se per la naturalesa retrospectiva dels treballs i que alguns d'ells inclouen en l'anàlisi episodis que no tenen confirmació microbiològica (Christoph F 2005, Hsu CY 2006, Lee JH 2012, Yamamoto Y 2012). Voldria destacar, però, l'estudi de Lee i col. que analitza una població de pacients amb pielonefritis bacterièmica microbiològicament confirmada, i troba que el 26% dels casos presenten xoc sèptic. Aquestes dades juntament amb els resultats del present estudi suggereixen que la ITUB es presenta com una forma severa de malaltia almenys en una quarta part de pacients.

Clàssicament, el desenvolupament de SS es considera que és més freqüent amb l'augment de l'edat i que afecta més als homes, sobretot en els grups de pacients més joves (Angus DC 2001, Martin GS 2003). Encara que aquest estudi no va mostrar diferències d'edat entre els grups. Una possible explicació, és que la cohort estudiada només inclou pacients amb ITUB que requereixen ingrés hospitalari amb la qual cosa les persones més joves, que molts cops s'estabilitzen en el servei

d'urgències sense necessitat d'ingrés estarien poc representades. El sexe tampoc va ser diferent entre els grups, de fet encara que amb poca diferència respecte als homes, les dones van presentar SS amb més freqüència. Que la SS és més freqüent en dones quan el focus és urinari és un fet que ja es va observar en un estudi que va analitzar més de 12 milions d'episodis de sèpsia en els EEUU. Els autors van mostrar que les diferències de sexe clàssicament descrites en la SS depenia en part de l'origen de la infecció (Esper AM 2006)

Els pacients amb una infecció relacionada amb l'assistència sanitària van tenir una tendència a presentar més SS, encara que les diferències no van ser significatives. Aquesta dada, probablement està relacionada amb el fet de que molts d'aquests pacients tenien comorbiditat debilitant, un factor de risc independent per presentar SS. En l'estudi d'Esper i col., els autors varen trobar que el percentatge d'òrgans disfuncionants augmentava en relació a la comorbiditat, és a dir a major severitat de comorbiditat més probabilitat de SS, un resultat que s'explicaria per una disminució de la reserva fisiològica en aquests pacients (Esper AM 2006),

A la literatura, l'obstrucció de la via urinària és el factor de risc més freqüentment associat amb el desenvolupament de SS en pacients amb ITU, essent la desobstrucció de la via urinària un tractament d'elecció (Lee JH 2012, Wagenlehner F 2013, Nishiguchi. S 2014). En el present estudi, tenir història prèvia d'uropatia obstructiva, va ser un factor de risc independent per presentar SS, una dada que resulta fàcil de recollir durant l'interrogatori del pacient. El drenatge de la via urinària es va realitzar en un 25% del pacients amb SS, un nombre que va ser significativament més freqüent que en el grup sense SS. No obstant, fins un 75% de

pacients amb SS no van necessitar desobstrucció de la via urinària, un fet que reforça la idea de la existència d'altres factors determinants de formes severes d'ITUB

Les ITU associades a sonda urinària es considera que són bacterièmiques en menys del 3% dels casos. Malgrat això, portar una sonda urinària és un factor de risc de bacterièmia i s'ha associat a formes greus de SS (Kunin CM 2006, Bahagon Y 2007, Ortega M 2013, Nicolle LE 2014). De forma interessant, ser portador de sonda urinària ha resultat ser un factor de risc independent per presentar SS en aquest estudi, encara que només en pacients sense malalties de base debilitants. Això porta a pensar que la sonda urinària augmenta el risc de ITU greu només en hostes amb un sistema immune conservat, tenint menys rellevància en pacients amb una reserva immunitària disminuïda.

Hom també podria especular que en realitat les infeccions dels pacients amb SS i sonda urinària del grup amb comorbiditat menys severa del nostre estudi tenien un grup filogenètic d'*E.coli* més virulent. De fet en l'estudi de Jauréguy i col. realitzat en més de 150 bacterièmies produïdes per *E.coli*, els pacients del grup d'immunocompetents tenien amb més freqüència un grup que expressava més factors de virulència, el grup filogenètic B2 (Jauréguy F 2007). Si això fos així, la sonda urinària estaria actuant com un factor de confusió i el responsable real de la SS seria el tipus de microorganisme. Per desgràcia aquesta és una dada que no ha estat analitzada en l'estudi.

Múltiples estudis han estudiat la influència de la resistència antibiòtica sobre l'evolució de la malaltia, amb resultats dispars a favor i en contra (Lautenbach E 2001, Klevens RM 2008, Yang YS 2010, Kang CI 2011, Zahar JR 2011, Lye DC 2011, Rodríguez-Baño J 2012). En el present estudi, tenir una infecció per una soca resistent no s'ha associat a tenir una forma clínica més greu de la malaltia. Uns resultats que podrien explicar-se pel fet que les soques resistents d'*E.coli*, el principal bacteri causant d'ITUB en aquest estudi, expressen un menor nombre de factors de virulència quan s'han comparat amb soques sensibles.(Johnson JR 2004, Horcajada JP 2005). De fet, en l'estudi de Lefort i col. la severitat de la bacterièmia per *E.coli* es va associar a factors dependents de l'hoste com ara l'edat o la comorbiditat, i a la porta d'entrada de la infecció i no es va associar a factors bacterians (Lefort A 2011).

Entre els pacients amb SS només el 38% van ingressar en una unitat de cures intensives, una xifra que sembla baixa si parlem de formes greus de la malaltia. No obstant això podria explicar-se per varies circumstàncies. Una, els serveis d'urgències en els hospitals espanyols disposen de les eines necessàries per estabilitzar aquestes infeccions sense necessitat d'ingrés posterior a una unitat de cures intensives. De fet, dins de les causes de SS, el focus urinari s'associa a la millor evolució (Lefort A 2011, Park DW 2012, Leligdowicz A 2014). Dos, els criteris d'ingrés en UCI han estat diferents en els diferents hospitals participants, i en alguns casos la decisió d'ingrés ha estat condicionada per la presència de malalties de base severes. En l'estudi, 65 de 175 pacients amb SS tenien un índex de McCabe II/III i entre ells 15/65 tenien una supervivència esperada de menys de 3 mesos.

L'estudi no va trobar diferències entre els grups pel que fa al percentatge de tractaments inadequats. Els tractaments antibiòtic empírics més utilitzats en la cohort van ser la combinació de β etalactàmic + β etalactamasa 36% (amoxicil·lina-clavulànic 23% i piperacil·lina tazobactam 13%) seguides de les cefalosporines 31%, carbapènemics 19% i quinolonas 9%. Els carbapènemics es van utilitzar en el 30% de pacients amb SS i en un 14% dels pacients sense SS.

La mortalitat associada a SS de focus urinari és més baixa que l'observada en altres focus d'infecció (Hsu CY 2006, Yamamoto Y 2012, Leligdowicz A 2014). Un fet que també es reflecteix en el present estudi, amb una mortalitat global del 13%. No obstant, si analitzem les dades amb atenció es pot veure que dins dels pacients amb SS la majoria de les morts van tenir lloc en els 7 primers dies de la infecció. Una mortalitat que va ser 14 cops més alta que l'observada en els 7 primers dies en el grup sense SS. Destacar que en els últims anys s'ha demostrat una disminució de la mortalitat relacionada amb la SS (Stevensoon EK 2014, Kaukonen KM 2014, Prescott HC 2015), una millora que està en relació amb un millor maneig clínic de la malaltia en especial en les primeres hores (Dellinger RP 2013, Levy MM 2015).

Finalment voldria ressaltar algunes limitacions de l'estudi. L'estudi no recull els dies des de l'inici dels símptomes d'UTI fins a la consulta a urgències, ni els pacients que havien rebut tractament antibiòtic previ a la consulta. Dos factors que influïrien en la presència o no de SS en el moment de la valoració.

I també algunes fortaleces. Aquest és el primer estudi prospectiu que descriu els factors de risc de SS en infeccions d'origen urinari, una patologia que ha d'anar en

augment si considerem que la població que ingressa en els hospitals és cada cop més gran i presenta més comorbiditat. Conèixer quins pacients tenen més probabilitat de desenvolupar formes greus ha de permetre millorar l'actuació mèdica en les primeres hores en especial en els pacients de més risc.

Els resultats també permeten veure que els microorganismes més resistents no tenen per què donar lloc a les formes clíniques més severes, un aspecte a considerar en l'elaboració de protocols en una època en que realitzar bones polítiques antibiòtiques en els hospitals és prioritari.

8. CONCLUSIONS

8.1. Característiques de les bacterièmies d'origen urinari associades a cures sanitàries, comunitàries i adquirides en l'hospital en una cohort de pacients hospitalitzats en l'era de les resistències antibiòtiques

1. Els pacients amb ITUB-ACS són diferents als que tenen ITUB-CO, són més grans, tenen més comorbiditat i sovint presenten una forma d'infecció complicada. Unes característiques que són similars al grup d'ITUB-H
2. En les ITUB-ACS els quadres clínics no són més greus ni requereixen teràpies més agressives a les ITUB-CO o les ITUB-H
3. L'*E.coli*, a l'igual que en les ITUB-CO, és el principal microorganisme causant de les ITUB-ACS, però les soques presenten amb més freqüència resistència als antibiòtics més habituals. Altres Enterobacteries i *Pseudomonas aeruginosa* són més freqüents en les ITUB-H
4. L'estada i la mortalitat són més altes en les ITUB-ACS que en les ITUB-CO i a la vegada són menors a les observades en les ITUB-H
5. Les teràpies antibiòtiques empíriques inadequades són més freqüents en el grup de ITUB-ACS que en el grup de ITUB-CO. Sense que hi hagi diferències amb el grup d'ITUB-H.
6. Aquests resultats fan que es pugui considerar les ITUB-ACS com un grup d'infeccions amb característiques epidemiològiques, microbiològiques i una evolució pròpies.

7. La mortalitat en les ITUB s'associa a factors de l'hoste com l'edat o la comorbilitat i a la severitat amb que es presenta la malaltia. Mentre que la resistència antibiòtica o la teràpia antibiòtica empírica inadequada no es van associar a una major mortalitat.

8.2. Factors de risc associats a sèpsia greu en la infecció urinària bacterièmica adquirida en la comunitat i impacte de la resistència antimicrobiana en una cohort de pacients hospitalitzats

1. Les formes greus en les ITUB es presenten en 33% dels pacients procedents de la comunitat.
2. Presentar SS a l'ingrés s'associa a la comorbiditat basal del pacient, a tenir patologia obstructiva i a ser portador de sonda urinària, però aquesta última només en pacients sense comorbiditat severa.
3. Ni els patrons de resistència ni els tipus de microorganisme causant s'associen a les formes més severes de les ITUB

9. BIBLIOGRAFIA

Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44:927-33

Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012; 64:478-83

Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study. *J Infect.* 2010; 60:278-85

Alós JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 ;23 Suppl 4:3-8

Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinario. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin (Barc).* 2008; 130:481-6

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29:1303-10

Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med Intensiva* 2015 Mar 6. pii:S0210-5691(15)00024-8

Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:349-52

Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1393-9

Caterino JM, Ting SA, Sisbarro SG, Espinola JA, Camargo CA Jr. Age, nursing home residence, and presentation of urinary tract infection in U.S. emergency departments, 2001-2008. *Acad Emerg Med.* 2012; 19:1173-80

Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58:330-9

Chen LF, Chiu CT, Lo JY, Tsai SY, Weng LS, Anderson DJ, et al. Clinical Characteristics and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Hospitalized Patients with Community Acquired Urinary Tract Infections at a Regional Hospital in Taiwan. *Healthc Infect.* 2013; 19:20-25

Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; 52:e50-5

Christoph F, Weikert S, Müller M, Miller K, Schrader M. How septic is urosepsis? Clinical course of infected hydronephrosis and therapeutic strategies. *World J Urol.* 2005; 23:243-7

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41:580-637

Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect.* 1997; 35:283-8

European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2013. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2014

Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34:2576-82.

Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002; 137:791-7

Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002; 113:5S-13S

Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1659-65

Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28:88-96

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

Horcajada JP, Soto S, Gajewski A, Smithson A, Jiménez de Anta MT, Mensa J, et al. Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:2962-4

Hounsom L, Grayson K, Melzer M. Mortality and associated risk factors in consecutive patients admitted to a UK NHS trust with community acquired bacteraemia. *Postgrad Med J*. 2011; 87:757-62

Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci*. 2006; 332:175-80

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000; 118:146-55

Jauréguy F, Carbonnelle E, Bonacorsi S, Clec'h C, Casassus P, Bingen E, et al. Host and bacterial determinants of initial severity and outcome of *Escherichia coli* sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:854-62

Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Sahm DF, Karlowsky JA. Virulence characteristics and phylogenetic background of multidrug-resistant and antimicrobial-susceptible clinical isolates of *Escherichia coli* from across the United States, 2000-2001. *J Infect Dis*. 2004; 190:1739-44

Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:760-6

Kang CI, Chung DR, Son JS, Ko KS, Peck KR, Song JH. Clinical significance of nosocomial acquisition in urinary tract-related bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Am J Infect Control*. 2011; 39:135-40

Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014; 311:1308-16

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

Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP; National Nosocomial Infections Surveillance System. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:927-30

Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest.* 2005; 128:3854-62.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34:1589-96

Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection.* 2007; 35:150-3

Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009; 136:1237-48

Kunin CM. Urinary-catheter-associated infections in the elderly. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28 Suppl 1:S78-81

Lau SM, Peng MY, Chang FY. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004; 37:185-91

Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:1162-71

Lee JC, Lee NY, Lee HC, Huang WH, Tsui KC, Chang CM, et al. Clinical characteristics of urosepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* and their emergence in the community. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012; 45:127-33

Lee JH, Lee YM, Cho JH. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother.* 2012; 18:130-3

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

Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther PL, Branger C, Mentré F, et al. Host factors and portal of entry outweigh bacterial determinants to predict the severity of *Escherichia coli* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2011; 49:777-83

Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189:1204-13

Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:919-24

Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015; 43:3-12

Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee TE, Yong HC, Fisher DA, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:502-8

Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:1376-83

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348:1546-54

Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 ; 15:247-56

Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Clinical Microbiology Newsletter* 2002; 24: 135-140

Nicolle LE; AMMI Canada Guidelines Committee*. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005; 16:349-60

Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014; 3:23

Nishiguchi S, Branch J, Suganami Y, Kitagawa I, Tokuda Y. Effectiveness of early ureteric stenting for urosepsis associated with urinary tract calculi. *Intern Med.* 2014; 53:2205-10

Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Pitart C, et al. Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic catheter-acquired urinary tract infection in a single institution from 1991 to 2010. *J Infect.* 2013; 67:282-7

Park DW, Chun BC, Kim JM, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012; 27:1308-14

Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:245

Prescott HC, Kepreos KM, Wiitala WL, Iwashyna TJ. Temporal Changes in the Influence of Hospitals and Regional Healthcare Networks on Severe Sepsis Mortality. *Crit Care Med.* 2015 Mar 23. [Epub ahead of print]

Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J, Köves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol.* 2011; 8:449-68

Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med.* 2011; 39:1675-82

Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:1408-13

Rodríguez-Baño J, Mingorance J, Fernández-Romero N, Serrano L, López-Cerero L, Pascual A; ESBL-REIPI Group. Virulence profiles of bacteremic extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: association with epidemiological and clinical features. *PLoS One.* 2012; 7:e44238

Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med.* 2006; 34:2588-95

Spoorenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher ME, Geerlings SE. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:O476-9

Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42 :625-31

Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000 13; 160:678-82

Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 2003; 123:1615-24

Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW, Becker MJ, Groeneveld GH, Jansen CL, et al. Risk factors for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50:e69-e72.

Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38 Suppl 2:45-9

Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol.* 2013; 20:963-70

Yamamoto Y, Fujita K, Nakazawa S, Hayashi T, Tanigawa G, Imamura R, et al. Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi. *BMC Urol.* 2012;12:4

Yang YS, Ku CH, Lin JC, Shang ST, Chiu CH, Yeh KM, et al. 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; 43:194-9

Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011; 39:1886-95

10. ANNEXES

10.1. ANÀLISI BIVARIDA I MULTIVARIADA DELS FACTORS ASSOCIATS A MORTALITAT ALS 30 DIES EN 220 PACIENTS AMB SÈPSIA GREU.

	OR no ajustada	OR ajustada	p-valor[#]
	IC95%	IC95%	
Edat, anys	1,04 (1,01-1,08)	1,04 (1,01-1,08)	0,03
Sexe, masculí	1,7 (0,8-3,4)	1,1 (0,5-2,4)	0,8
McCabe II-III (malaltia últimament o ràpidament fatal)	4,1 (1,9-8,6)	2,4 (1,0-5,4)	0,04
Història d'obstrucció urinària ^a	1,2 (0,5-2,4)	---	
Neoplasia urològica	1,4 (0,6-3,2)	---	
Sonda urinària	2,2 (1,1-4,6)	1,0 (0,5-2,2)	0,74
Lloc d'adquisició ^b			
ITUB-ACS	2,8 (1,0-7,4)	1,8 (0,6-5,3)	0,25
ITUB-H	7,9 (2,8-22,0)	4,8 (1,6-14,7)	0,005
Ingrés a UCI	2,6 (1,1-5,9)	---	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,7 (2,3-25,8)	5,2 (1,4-19,9)	0,02
Enterobacteriaceae-BLEE*	1,7 (0,6-4,2)	---	
Enterobacteriaceae-cipro R	1,0 (0,4-1,9)	---	
Enterobacteriaceae-amoxiclav R	0,9 (0,4-2,1)	---	
Antibiòtic empíric inadequat	1,6 (0,2-15,4)	---	

NOTES: ITUB-ACS, infecció de tracte urinari bacterièmica (ITUB) associada a cures sanitàries; ITUB-H, ITUB adquirida a l'hospital. Les variables amb p-valor < 0,10 en l'anàlisi bivariada s'inclouen en la multivariada. [#] Mostra el p-valor de les variables

incloses en el model final.^a L'obstrucció urinària inclou càlculs i hipertròfia prostàtica.

^bCategoria de referència: ITUB d'adquisició comunitària. *BLEE: β -lactamasa de espectre estès. Test de Homer-Lemeshow del model final, $p= 0,44$

10.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

No olvide consultar el manual del investigador

A.- Identificación y datos demográficos

Código Centro (CC) (2 cifras): __

Sexo (S): Hombre Mujer

Mes y año de nacimiento (mm/aaaa): ___/____

Fecha Bacteriemia (FB) (dd/mm/aaaa): ___/___/____

B.- Datos Basales

B.1.-Fecha de ingreso en el hospital (dd/mm/aaaa): ___/___/____

Fecha de alta/éxito (dd/mm/aaaa): ___/___/____

Servicio de ingreso: _____

B.2.-Índice de Charlson modificado (ICH), puntuación total: _____
(señalar en la tabla con un circulo)

DM no complicada	(1)	DM complicada	(2)
EPOC	(1)	Enfermedad renal	(2)
IAM	(1)	Neoplasia hematológica	(2)
ICC	(1)	Hemiplejia/AVC	(2)
Vasculopatía periférica	(1)	Neoplasia no M1	(2)
Demencia	(1)	Enfermedad hepática grave	(3)
Enfermedad tejido conectivo	(1)	Neoplasia M1	(6)
Úlcus	(1)	SIDA	(6)
Enfermedad hepática leve	(1)		

B.3.- Mc Cabe:

Crónica

Últimamente fatal (1-5 años)

Rápidamente fatal (< 1 año)

B.4.-Historia urológica:

Infecciones urinarias de repetición (>2/año) No Sí NS/NC

Enfermedad urológica obstructiva activa (p.e litiasis-HBP...) No Sí NS/NC

Antecedentes de neoplasia urológica, No Sí NS/NC

especificar tipo: _____

B.4.-Historia urológica:

Tiene una neoplasia urológica activa	No	Sí	NS/NC
especificar tipo: _____			
Portador de sonda urinaria	No	Sí	NS/NC
en caso afirmativo el sondaje es:			
permanente <input type="checkbox"/> transitoria <input type="checkbox"/> intermitente <input type="checkbox"/>			
si sonda permanente, donde se recambia habitualmente:			
domicilio <input type="checkbox"/> centro hospitalario <input type="checkbox"/> ambulatorio <input type="checkbox"/>			
Portador de otros catéteres urinarios:			
Nefrostomía	No	Sí	NS/NC
Ureterostomía	No	Sí	NS/NC
Pig-tail	No	Sí	NS/NC
Cistostomía	No	Sí	NS/NC
Otros, especificar: _____			
Otras alteraciones urológicas,anatómicas importantes (p.e. neovejiga): _____			

B.5.-Antibióterapia los 3 meses previos:

No Sí NS/NC

En caso de haber recibido tratamiento antibiótico previo especificar el antibiótico:

- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____

C.- Datos bacteriemia

C.1.- Adquisición de la bacteriemia

- | | | |
|--|----|----|
| 1. Comunitaria (al ingreso o <48h de ingreso en el centro) | No | Sí |
| 2. Relacionado Sistema Sanitario (último mes) | No | Sí |
| Hemodiálisis u otro tipo de diálisis | No | Sí |
| Centros geriátricos o socio sanitarios | No | Sí |
| Tto IV o Nutrición Parenteral Domiciliaria-H Día | No | Sí |
| Curas-procedimientos urológicos ambulatorios | No | Sí |
| Otras curas ambulatorias (heridas, estomas...) | No | Sí |
| Cirugía abdominal ambulatoria | No | Sí |
| Ingreso hospitalario anterior >48 horas (3 meses previos) | No | Sí |
| 3. Nosocomial (ingresado en el centro > 48 horas) | No | Sí |

C.2.- Bacteriemia secundaria a ITU segura probable

C.3.- Clínica específica ITU bacteriémica

Síndrome miccional	No	Sí
Tacto rectal doloroso	No	Sí
Puño percusión lumbar positiva	No	Sí
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	No	Sí
Sepsis	No	Sí
Sepsis grave	No	Sí
Shock séptico	No	Sí
No clínica específica	<input type="checkbox"/>	

C.4.- Score de Pitt (día de la bacteriemia), puntuación total: _____

Tª Oral	≤ 35 o $\geq 40^{\circ}$	2
	35,1-36 ó 39-39,9	1
	36,1-38,9	0
Hipotensión (TAS <90 o drogas vasoactivas)		2
Ventilación mecánica		2
Fallo cardíaco		4
Nivel consciencia	Alerta	0
	Desorientación	1
	Estupor	2
	Coma	4

C.5.- Analítica en el episodio

Leucocitos en sangre (células x 10^3): _____

Leucocitos en orina (células x campo o leucocitos /uL):
(especificar unidades)

C.6.- Ecografía renal/TAC abdominal/ Urografía endovenosa durante el ingreso

(especificar exploración)

No

Sí
Enumerar alteraciones _____

C.7.- Procedimiento urológico durante el ingreso

No

Sí
diagnóstico terapéutico

Explicar procedimiento _____

C.8.- Muestras clínicas en el momento de la bacteriemia

Urinocultivo	positivo	negativo	No realizado	Hemocultivo:
Microorganismo 1 (especificarUFC)	_____	_____	_____	Microorganismo 1 _____
Microorganismo 2 (especificarUFC)	_____	_____	_____	Microorganismo 2 _____
Microorganismo 3 (especificarUFC)	_____	_____	_____	Microorganismo 3 _____

Antibiograma urinocultivo

	Microorganismo 1				Microorganismo 2				Microorganismo3			
Ampicilina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Amoxi-clavulánico	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cefazolina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cefotaxima	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Ceftazidima	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cefepime	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cotrimoxazol	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Ciprofloxacino	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Gentamicina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Amikacina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Piper-tazobactam	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Imipenem	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Aztreonam	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Colistina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Vancomicina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)

Antibiograma hemocultivo

	Microorganismo 1				Microorganismo 2				Microorganismo3			
Ampicilina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Amoxi-clavulánico	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cefazolina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cefotaxima	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Ceftazidima	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cefepime	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Cotrimoxazol	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Ciprofloxacino	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Gentamicina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Amikacina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Piper-tazobactam	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Imipenem	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Aztreonam	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Colistina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)
Vancomicina	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)	(S)	(I)	(R)	(NC)

D.- Datos de tratamiento

Antibioterapia durante la bacteriemia:

	Antibiótico	Fecha inicio dd/mm/aaaa	Adecuado	
Empírico	1		No	Sí
	2		No	Sí
	3		No	Sí
Dirigido	1		No	Sí
	2		No	Sí
	3		No	Sí

E.- Evaluación a las 48-72 horas

Clínica

Afebril	No	Sí
Persisten signos/síntomas de sepsis atribuibles a la bacteriemia	No	Sí
Muerte	No	Sí
En caso de muerte, está relacionada con la bacteriemia	No	Sí
Fecha de la muerte (dd/mm/aaaa) ___/___/_____		

No hay control

Microbiológica

positivo negativo no hay control

Urinocultivo			
Hemocultivo			

Seguimiento microbiológico

Se realizarán hemocultivos cada 72 horas si el paciente persiste febril y/o los últimos hemocultivos son positivos.

Fecha de hemocultivos negativos: ___/___/_____

F.- Evaluación clínica al alta

<i>Durante el ingreso el paciente ha requerido ingreso en UCI</i>	No	Sí
Situación al alta		
Curación	No	Sí
Mejoría clínica	No	Sí
Muerte	No	Sí
En caso de muerte, está relacionada con la bacteriemia	No	Sí
Fecha de la muerte (dd/mm/aaaa) ___/___/_____		

10.3. MANUAL DEL INVESTIGADOR

Infecciones urinarias bacteriémicas relacionadas con la asistencia sanitaria (ITUB-RAS) que ingresan en hospitales de agudos: Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, y pronóstico. Comparación con las de origen comunitario e intrahospitalario

Manual del investigador

Índice

Definiciones del estudio	4
Guía para la cumplimentación del cuaderno de recogida de datos	6

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Se deben incluir todos los enfermos ingresados o que ingresan, de forma consecutiva y que presentan una ITU bacteriémica segura o probable y que tienen más de 18 años.

Aquellos pacientes en los que se aísla un potencial uropatógeno en sangre pero no se incluyen en el estudio, se deben registrar como no incluidos anotando el motivo por el que no se han incluido y guardar el número de historia clínica.

Los microbiólogos del hospital participante identificarán los episodios de bacteriemia por potenciales uropatógenos y avisarán a diario a los clínicos que tras valoración del episodio decidirán si es un caso a incluir o no en el estudio.

NOTA: es muy importante que se cumplimenten todos los apartados del cuaderno de recogida de datos y todos los ítems de cada uno de estos apartados.

DEFINICIONES DEL ESTUDIO

Infeción urinaria bacteriémica

Se considerará bacteriemia secundaria a ITU segura,

- la presencia de al menos un hemocultivo positivo para un uropatógeno y aislamiento en orina de ese mismo uropatógeno, en ausencia de otro foco aparente.
- la presencia de al menos un hemocultivo positivo para un uropatógeno en presencia de datos clínicos de origen urinario, aunque el urocultivo sea negativo, en ausencia de otro foco aparente.

Se consideran datos clínicos de origen urinario la presentación aguda de uno o más de los siguientes síntomas: disuria, hematuria, polaquiuria, urgencia miccional, retención urinaria, dolor suprapúbico o en el flanco o área lumbar, o fiebre con sedimento urinario patológico con o sin clínica urinaria.

En el paciente portador de cualquier tipo de catéter urinario sin síntomas urinarios, o en aquellos pacientes que presenten una condición que pueda impedir referir los síntomas urinarios, el hemocultivo positivo para un uropatógeno con evidencia de sepsis sin otra focalidad infecciosa evidente se considerará bacteriemia de probable origen urinario.

Se considerará:

Infeción urinaria bacteriémica adquirida en la comunidad (ITUB-CO):

Cuando la ITU está presente en el momento de ingreso hospitalario o dentro de las primeras 48 horas de admisión y los pacientes no presentan los criterios de infección relacionada con la asistencia sanitaria.

Infeción urinaria bacteriémica relacionada con la asistencia sanitaria (ITUB-RAS)

Aquella ITU bacteriémica que se consideraría comunitaria y cumple alguna de las siguientes circunstancias:

1. Haber recibido curas especializadas en el domicilio o a nivel ambulatorio del sistema genitourinario, procedimientos invasivos del tracto urinario, colocación de dispositivos urológicos, curas de heridas de cualquier localización, cirugía abdominal ambulatoria, diálisis, o medicación intravenosa dentro de los 30 días previos al desarrollo de la bacteriemia.
2. Haber estado hospitalizado en un hospital de agudos durante 2 o más días en los 90 días previos.

3. Residir en una residencia de ancianos o centro socio-sanitario.

Infección urinaria bacteriémica adquirida en el hospital (ITUB-H):

Cuando la ITU sea diagnosticada a partir de las 48h de ingreso hospitalario. El paciente que proviene de otro centro (traslado interhospitalario) se considera ITU-BIH.

Se considera que han pasado 48 h del ingreso: cuando el paciente ha pasado 3 noches o más en el hospital.

Herida de cualquier localización: se considera aquella herida que requiere curas por personal entrenado al tener cierta complejidad (ya sea personal sanitario o familiares del paciente), si no se cumple esta condición no se considerará este antecedente.

Uropatógeno: se considera de potencial origen urinario el aislamiento en sangre de cualquiera de estos patógenos con lo que **se deberán investigar todos los casos.**

Escherichia coli

Klebsiella spp

Proteus spp

Morganella spp

Providencia spp

Citrobacter spp

Acinetobacter spp

Serratia spp

Pseudomonas aeruginosa

Enterococcus spp

Enterobacter spp

Streptococcus agalactiae

Staphylococcus saprophyticus

Guía para la cumplimentación del cuaderno de recogida de datos.

A- Identificación y datos demográficos:

El código de identificación del paciente lo rellena el centro coordinador.

Fecha de bacteriemia = fecha de los hemocultivos positivos.

B- Datos basales:

B-1. Fecha de alta /exitus: señalar si la fecha es de alta o de exitus.

Servicio de ingreso, en los casos que vienen de la calle, se registrará el servicio donde ingresa el paciente con la bacteriemia. En los casos ya ingresados en el hospital, se registrará el servicio donde está el paciente en el momento de la bacteriemia.

B-2. Índice de Charlson modificado, escala de comorbilidad diseñada para predecir la mortalidad a largo plazo en función de las patologías crónicas asociadas. Si el paciente presenta alguna de las condiciones señaladas se le asigna la puntuación que se adjunta entre paréntesis. El valor total es la suma de estas puntuaciones:

p.e: paciente con SIDA y diabetes (DM) no complicada: Charlson 6+1 =7

B-3. Índice de Mc Cabe, permite clasificar un enfermo con sepsis en distintos grupos de riesgo según las patologías crónicas asociadas.

- Crónica (no fatal): no se prevé la muerte por sus enfermedades asociadas en los próximos 5 años.
- Últimamente fatal: se prevé la muerte por sus enfermedades asociadas entre el año y los 5 años próximos.
- Rápidamente fatal: se prevé la muerte por sus enfermedades asociadas antes de 1 año.

B-4. Historia urológica, se define:

- Sondaje permanente, paciente con sondaje \geq a 30 días.
- Sondaje transitorio, paciente con sondaje $<$ a 30 días. *No se considera sondaje transitorio aquellos pacientes en los que se realiza el sondaje para obtener muestra de orina con finalidad diagnóstica, sin dejarse la sonda.*

B-5. Antibioterapia los 3 meses previos, se recogerán todos los antibióticos que el paciente haya tomado en los 3 meses previos a través de entrevista directa con el paciente y/o sus familiares. En los casos en los que haya

habido ingreso hospitalario previo, siempre que sea posible, se revisará la historia clínica para recoger esta información.

C- Datos de la bacteriemia

C-1. Adquisición de la bacteriemia, las definiciones se encuentran en las páginas 4 y 5 de este manual.

Otras curas ambulatorias, incluye todas aquellas heridas que requieran curas por personal entrenado al tener cierta complejidad (ya sea personal sanitario o familiares del paciente)

C-2. Bacteriemia secundaria a UTI, segura o probable. Las definiciones se encuentran en la página 4 de este manual.

C-3. Clínica específica ITU bacteriémica, definiciones

- Sd miccional: presencia de cualquiera de las siguientes, disuria, polaquiuria, micción imperiosa, dolor suprapúbico.
- Sepsis: paciente que cumple 2 o + de las siguientes condiciones y hay sospecha o evidencia clínica de un foco infeccioso.

$T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$

Frecuencia cardiaca $> 90x'$

Frecuencia respiratoria $> 20x'$ o $\text{PaCO}_2 < 32$

Leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$, $< 4.000/\text{mm}^3$ ó $> 10\%$ de formas inmaduras en sangre.

- Sepsis grave: sepsis + una disfunción orgánica (función alterada de cualquier órgano) o hipotensión o hipoperfusión (se puede medir como acidosis láctica, oliguria, alteración aguda del estado mental)
- Shock séptico: hipotensión mantenida en una sepsis grave a pesar de administrar fluidoterapia de forma adecuada.

Hipotensión mantenida se define por presencia durante al menos una hora de una $\text{PAS} < 90$ o bien una reducción de $\geq 40 \text{ mmHg}$ de la basal en ausencia de otras causas de hipotensión.

El paciente que recibe drogas vasoactivas o inotrópicas puede no presentar hipotensión a medida que manifiesta alteraciones de hipoperfusión o disfunción orgánica, en estos casos se considerará shock.

NOTA: Ver criterios de Levy MM Crit Care Med 2003 (final del documento)

C-4. Score de Pitt, mide la severidad de la bacteriemia. Los datos deben recogerse el día en que tiene lugar la bacteriemia. La puntuación final es la suma de las puntuaciones de cada parámetro del cuadro.

C-5. Analítica, se recogerán los resultados del momento que el paciente presenta la bacteriemia o si no se dispone de estos datos, se considerará el del análisis más cercano en el tiempo, siempre que no esté separado más de 24 horas del episodio. *En caso de no disponer de estos datos se dejará el recuadro en blanco.*

C-6. Ecografía renal/TC abdominal/Urografía endovenosa, se harán constar los resultados de estas pruebas si se han realizado con la intención de estudiar mejor la bacteriemia. Se especificarán las alteraciones observadas. En caso de que no hayan alteraciones se pondrá: normal

C-7. Procedimiento urológico durante el ingreso, aquí se registrará si durante el ingreso el paciente ha requerido algún procedimiento, sondaje, urostomía, punción suprapúbica con intención diagnóstica o terapéutica.

C-8. Muestras clínicas, recoge información sobre el urinocultivo y los hemocultivos realizados en el momento de la bacteriemia. En todos los casos se especificaran las unidades formadoras de colonias (UFC) de todos los microorganismos aislados en la orina. Antibiograma, se deberán rellenar todas las filas especificando si es sensible (**S**), de sensibilidad intermedia (**I**), resistente (**R**) o si no se dispone de esa información (**NS/NC**).

D- Datos de tratamiento

Antibioterapia durante la bacteriemia, se recogerán los datos referentes al episodio actual. Se incluirán todos los antibióticos prescritos de manera empírica (antes de conocer el resultado del antibiograma) y de manera dirigida (según antibiograma).

Se considera **antibioterapia adecuada** cuando el microorganismo aislado es sensible al antibiótico utilizado según antibiograma. En caso de pacientes alérgicos a β -lactámicos se considerará adecuado el uso de un antibiótico alternativo que por antibiograma sea sensible. Cuando la sensibilidad sea *intermedia* se considerará el **antibiótico inadecuado**.

E- Evaluación clínica y microbiológica a las 48/72 horas

A las 48/72h de la bacteriemia *el investigador deberá realizar una evaluación clínica y microbiológica del paciente*. La evaluación microbiológica consistirá **en realizar 2 hemocultivos de control y 1 urinocultivo si el inicial era positivo** (en casos de urocultivo inicial negativo, éste no se repetirá)

Muerte relacionada con la bacteriemia: se considerará como tal, cuando el clínico que evalúa el paciente en el momento de la muerte, registra el cuadro infeccioso como causa de esta muerte.

Seguimiento microbiológico

Si el paciente persiste febril y/o los hemocultivos son positivos a las 72h de iniciado el tratamiento se deberán solicitar nuevos hemocultivos cada 72h hasta que éstos sean negativos.

F- Evaluación al alta

Se hará constar si el paciente ha requerido en algún momento ingreso en UCI a causa de la bacteriemia.

Evaluación clínica

Curación: al alta el paciente está asintomático (no fiebre ni sintomatología de infección).

Mejoría clínica: el paciente está mejor pero persiste algún síntoma asociado a la enfermedad en el momento del alta.

Muerte relacionada con la bacteriemia: cuando el clínico que evalúa el paciente en el momento de la muerte, registra el cuadro infeccioso como causa de esta muerte.

DATOS GENERALES DEL HOSPITAL

En este apartado se registra el código del hospital, que se encuentra en la tabla que hay a continuación.

Caso incluido número: es el número de paciente consecutivo incluido en cada hospital.

También se especificará el número de casos de bacteriemias por potenciales uropatógenos no incluidos y el motivo de no inclusión.

Responder este apartado es muy importante para la validez del estudio.

CÓDIGO DE LOS CENTROS PARTICIPANTES

Hospital	Ciudad	Código	Investigadores
Hospital Gregorio Marañón	Madrid	03	Belén Padilla Emilia Cercenado
Hospital del Mar	Barcelona	04	Juan Pablo Horcajada Julià Gómez Martínez
Hospital Marqués de Valdecilla	Santander	05	Luis Martínez M Carmen Fariñas
Hospital Ramón y Cajal	Madrid	07	Vicente Pintado Patricia Ruiz
Hospital de Sant Pau	Barcelona	08	Natividad Benito Beatriz Mirelis
Hospital Virgen Macarena	Sevilla	09	Jesús Rodríguez Baño Álvaro Pascual
Complejo Universitario de Pontevedra	Pontevedra	10	M ^a de los Angeles Pallarés M ^a Rocío Gamallo
Hospital Mútua de Terrassa	Terrassa (BCN)	11	Esther Calbo Mariona Xercavins

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

Mitchell M. Levy, MD, FCCP; Mitchell P. Fink, MD, FCCP; John C. Marshall, MD; Edward Abraham, MD; Derek Angus, MD, MPH, FCCP; Deborah Cook, MD, FCCP; Jonathan Cohen, MD; Steven M. Opal, MD; Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, PhD; Graham Ramsay, MD; For the International Sepsis Definitions Conference

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis

Infection, ^a documented or suspected, and some of the following: ^b
General variables
Fever (core temperature >38.3°C)
Hypothermia (core temperature <36°C)
Heart rate >90 min ⁻¹ or >2 SD above the normal value for age
Tachypnea
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance (>20 mL/kg over 24 hrs)
Hyperglycemia (plasma glucose >120 mg/dL or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes
Inflammatory variables
Leukocytosis (WBC count >12,000 μL ⁻¹)
Leukopenia (WBC count <4000 μL ⁻¹)
Normal WBC count with >10% immature forms
Plasma C-reactive protein >2 SD above the normal value
Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value
Hemodynamic variables
Arterial hypotension ^b (SBP <90 mm Hg, MAP <70, or an SBP decrease >40 mm Hg in adults or <2 SD below normal for age)
SvO ₂ >70% ^b
Cardiac index >3.5 L·min ⁻¹ ·M ^{-2.3}
Organ dysfunction variables
Arterial hypoxemia (PaO ₂ /F _{IO} ₂ <300)
Acute oliguria (urine output <0.5 mL·kg ⁻¹ ·hr ⁻¹ or 45 mmol/L for at least 2 hrs)
Creatinine increase >0.5 mg/dL
Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT >60 secs)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count <100,000 μL ⁻¹)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dL or 70 mmol/L)
Tissue perfusion variables
Hyperlactatemia (>1 mmol/L)
Decreased capillary refill or mottling

WBC, white blood cell; SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

^aInfection defined as a pathologic process induced by a microorganism; ^bSvO₂ sat >70% is normal in children (normally, 75–80%), and CI 3.5–5.5 is normal in children; therefore, NEITHER should be used as signs of sepsis in newborns or children; ^cdiagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature >38.5 or <35°C), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.

10.4. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica
Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2010/4000/I titulado *"Infecciones urinarias bacteriémicas relacionadas con la asistencia sanitaria (ITU-BRAS) que ingresan en hospitales de agudos: características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, y pronóstico. Comparación con las de origen comunitario e intrahospitalario"* propuesto por el Dr. Juan Pablo Horcajada Gallego del Servei Medicina Interna del Hospital Mar.

y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el hospital del Mar por el Dr. Juan Pablo Horcajada Gallego como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 7 de Septiembre de 2010.

Lo que firmo en Barcelona, a 27 de Septiembre de 2010

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado:
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

