



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

**IMPACTE CLÍNIC I ECONÒMIC DE LES INFECCIONS URINÀRIES
PER E.COLI BLEE I DE L'APLICACIÓ D'UN PROGRAMA
D'OPTIMITZACIÓ D'ANTIMICROBIANS (PROA) EN EL SEU
ABORDATGE TERAPÈUTIC**

Tesi presentada per:

Erika Esteve Palau

Directors:

Juan Pablo Horcajada Gallego

Santiago Grau Cerrato

Tutor:

Adolfo Díez Pérez

Programa Doctorat Medicina

ACRÒNIMS I ABREVIACIONS

A/C: Amoxicil·lina / àcid Clavulànic

BLEE: Beta Lactamasa d'Espectre Estès

BLIBL: Beta-Lactàmics amb Inhibidors de Beta-Lactamases

CDC: Centers for Diseases Control and Prevention

DEO: Dies d'Estada Hospitalària

ECDC: European Centers for Diseases Control and Prevention

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCGAP: ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship

FDA: Food and Drug Administration

GEIH: Grupo Español de Infección Hospitalaria

HAD: Hospitalització a Domicili

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IRAS: Infecció Relacionada amb l'Assistència Sanitària

P/T: Piperacil·lina / Tazobactam

RESUM

Les betalactamases d'espectre estès (BLEE) són enzims produïts per bacils gramnegatius capaços d'hidrolitzar l'anell betalactàmic inactivant certs antibiòtics com les oximino-cefalosporines i monobactams, i són inhibides per inhibidors de betalactamases com l'àcid clavulànic, el sulbactam, el tazobactam o l'avibactam. A més, els microorganismes productors d'aquestes betalactamases, sovint presenten co-resistència a altres antibiòtics. Aquesta peculiaritat redueix les opcions terapèutiques en les infeccions produïdes per bacteris productors de BLEE, la qual cosa es correlaciona amb uns pitjors resultats clínics. La prevalença d'enterobacteris productors de BLEE ha anat en augment en els darrers anys, tant a Espanya com a la resta d'Europa, objectivant-se igualment un increment en les soques d'adquisició comunitària. Aquesta situació dificulta el tractament de les infeccions urinàries produïdes per enterobacteris productors de BLEE i resulta en un major consum de recursos sanitaris. Resulta imprescindible un abordatge multidisciplinar per aquest tipus d'infeccions, de cara a optimitzar-ne el maneig per assegurar l'èxit terapèutic, tenint en compte l'impacte ecològic que poden tenir els tractaments antibiòtic, així com assegurar l'ús de tractaments cost-efectius. Per a tal efecte, en els darrers anys s'han anat implementat arreu de l'Estat els Programes d'Optimització d'Antimicrobians (PROA).

El present treball ha focalitzat en l'impacte clínic i econòmic que han tingut les infeccions urinàries per *E.coli* productor de BLEE a l'Hospital del Mar de Barcelona en els darrers anys, així com l'impacte que la implementació d'un Programa d'Optimització d'Antimicrobians ha tingut en les mateixes, tant en termes clínics com econòmics.

Es van analitzar les infeccions urinàries per *E.coli* productor de BLEE que van requerir hospitalització entre agost de 2010 i juliol de 2013 mitjançant un estudi de cohorts retrospectiu, observant-se una pitjor evolució clínica comparat amb les produïdes per *E.coli* no BLEE (major fracàs clínic al 7è dia; $p = 0.002$), a més de suposar un increment en els costos atribuïts a les mateixes (4980€ vs 2612€ per episodi).

Amb aquestes dades, es va decidir avaluar l'impacte que la progressiva implementació d'un PROA estava tenint en aquestes infeccions. Per aquest propòsit, es van revisar tots els pacients amb diagnòstic d'infecció urinària per *E.coli* BLEE que havien consultat a l'Hospital del Mar entre gener de 2014 i desembre de 2015, i es va avaluar l'impacte clínic i econòmic que havien tingut els casos en els quals s'havia realitzat algun tipus d'intervenció comparat amb els que no l'havien rebut. Les intervencions per part de l'equip de PROA van tenir un impacte positiu quant a curació clínica ($p = 0.008$). No es va poder demostrar que aquestes intervencions tinguessin un impacte econòmic en les infeccions urinàries per *E.coli* BLEE.

SUMMARY

Extended-spectrum betalactamases (ESBL) are enzymes produced by gram-negative bacilli capable of hydrolyzing the betalactamic ring by inactivating certain antibiotics such as oximinum-cephalosporins and monobactams, and are inhibited by betalactamase inhibitors such as clavulanic acid, sulbactam, tazobactam or avibactam. In addition, the microorganisms producing these betalactamases often present co-resistance to other antibiotics. This peculiarity reduces the therapeutic options in infections produced by ESBL-producing bacteria, which correlates with worse clinical outcomes. The prevalence of ESBL-producing enterobacteria has been increasing in recent years, both in Spain and in the rest of Europe, with an increase in community strains. This situation hinders the treatment of urinary infections produced by ESBL-producing enterobacteria and results in a greater consumption of health resources. A multidisciplinary approach for these infections is essential, in order to optimize its management to ensure therapeutic success, taking into account the ecological impact that antibiotic treatments can have on them, as well as ensuring the use of cost effective treatments. For this purpose, in recent years, Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) have been implemented throughout the Country.

The present work has focused on the clinical and economic impact that ESBL-producing *E.coli* urinary tract infections had at the Hospital del Mar in Barcelona in recent years, as well as the impact of the implementation of an ASP in these infections, both clinical and economic.

We analysed the episodes of urinary tract infections caused by ESBL-producing *E.coli* that required hospitalization between August 2010 and July 2013 by a retrospective cohort study, showing a poorer clinical outcome compared to non-ESBL-producing *E.coli* infections (higher clinical failure at day 7; $p = 0.002$), as well as an increase in the attributable costs (€ 4980 versus 2612 € per episode).

With these results, we decided to analyse the impact that the progressive implementation of an ASP was having on these infections. For this purpose, all patients diagnosed with urinary tract infection by ESBL *E.coli* who had consulted at Hospital del Mar between January 2014 and December 2015 were reviewed, and assessed the clinical and economic impact that ASP interventions had on them. The interventions by

the ASP team had a positive impact on clinical cure ($p = 0.008$). It was not possible to demonstrate an economic impact of these interventions on ESLB *E.coli* urinary tract infections.

INDEX

1	INTRODUCCIÓ.....	1
1.1	Les infeccions urinàries produïdes per <i>E.coli</i> productor de BLEE	1
1.1.1	Què són les BLEE.....	1
1.1.2	Epidemiologia de les BLEE	4
1.1.3	Impacte clínic i econòmic de les BLEE	7
1.2	Els Programes d'Optimització d'ús d'Antimicrobians (PROA).....	7
1.2.1	Història dels PROA	8
1.2.2	Impacte clínic i econòmic dels PROA	10
1.2.3	PROA i <i>E.coli</i> BLEE	11
2	HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS.....	13
3	MATERIAL I MÈTODES.....	15
3.1	Primera part: Estudi de cohorts emparellades	15
3.1.1	Inclusió de casos i controls	15
3.1.2	Dades recollides i variables analitzades	16
3.1.3	Definicions	17
3.1.4	Anàlisis estadístiques.....	19
3.2	Segona part: Estudi observacional retrospectiu	19
3.2.1	Selecció de pacients.....	19
3.2.2	Recopilació de dades i variables analitzades	20
3.2.3	Definicions	21
3.2.4	Anàlisis estadístiques.....	24
4	RESULTATS.....	25
4.1	Primera part: Estudi de cohorts emparellades	25
4.1.1	Característiques dels pacients	25
4.1.2	Infeccions per <i>E.coli</i> BLEE vs. no BLEE	28
4.1.3	Anàlisi de l'impacte econòmic	29
4.2	Segona part: Estudi observacional retrospectiu	32
4.2.1	Característiques dels pacients i les mostres	32
4.2.2	Característiques de les recomanacions	34
4.2.3	Factors rellevants en l'evolució dels pacients	35
4.2.4	Impacte econòmic del PROA	38
5	DISCUSSIÓ.....	41
5.1	Impacte clínic i econòmic de la producció de BLEE en les ITU per <i>E. Coli</i>	41
5.1.1	Impacte clínic de les ITU per <i>E.coli</i> BLEE.....	41
5.1.2	Impacte econòmic de les ITU per <i>E.coli</i> BLEE	47
5.1.3	Relació amb l'hospitalització a domicili i el tractament antibiòtic domiciliari endovenós. 48	
5.2	Desenvolupament d'un PROA i enfoc a ITU per <i>E.coli</i> BLEE.....	51
5.2.1	Impacte clínic del PROA en les ITU per <i>E.coli</i> BLEE.....	51
5.2.2	Impacte econòmic del PROA en les ITU per <i>E.coli</i> BLEE	54
5.3	Possibilitats d'intervenció d'un PROA en les ITU per <i>E.coli</i> BLEE	56
5.3.1	Factors de risc d'adquisició d' <i>E.COLI</i> BLEE.....	56
5.3.2	Diagnòstic precoç de les BLEE.....	58

5.3.3	Optimització del tractament.....	61
5.3.4	Profilaxi antibiòtica en cirurgia	85
5.3.5	Altres estratègies preventives	86
5.4	Limitacions i futurs estudis.....	88
6	CONCLUSIONS.....	90
7	LÍNIES DE FUTUR.....	92
8	BIBLIOGRAFIA	94
9	ANNEXES	138

1 INTRODUCCIÓ

1.1 Les infeccions urinàries produïdes per *E.coli* productor de BLEE

Les infeccions de tracte urinari (ITU) són les infeccions més freqüentment observades en la pràctica clínica¹, així com les infeccions d'adquisició hospitalària més habituals, i *Escherichia coli* n'és el bacteri principalment implicat²⁻⁴.

En les darreres dècades s'ha produït un increment en la taxa de resistències dels uropatògens front els antimicrobians utilitzats habitualment, fet que ha obligat a modificar les recomanacions de tractament empíric en les infeccions urinàries. Cada cop són més freqüents les publicacions en relació a soques clíniques d'*E.coli* productor de beta-lactamases d'espectre estès, les quals confereixen resistència a les cefalosporines de tercera generació i a aztreonam. A més, un fet remarcable és que aquestes soques no només s'aïllen en l'entorn hospitalari, sinó que cada cop més en infeccions relacionades amb l'assistència sanitària i d'adquisició comunitària^{5,6}.

1.1.1 Què són les BLEE

Les beta-lactamases d'espectre estès (BLEE) són enzims produïts per bacils gramnegatius capaços d'hidrolitzar l'anell beta-lactàmic inactivant certs antibiòtics com les oximinocefalosporines (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) i monobactams (aztreonam), però no cefamicines (cefoxitina) ni carbapenems, i són inhibides per inhibidors de les beta-lactamases com l'àcid clavulànic, el sulbactam, el tazobactam o l'avibactam. A més, els gens que codifiquen aquests enzims es troben en elements mòbils

que faciliten la seva disseminació i amb freqüència presenten co-resistència a altres antibacterians com aminoglucòsids, cotrimoxazol i quinolones⁷⁻¹⁰. La major part d'elles han evolucionat com a resultat de mutacions en el centre actiu de les beta-lactamases plasmídiques clàssiques TEM-1, TEM-2 i SHV-1 (més prevalents als anys 80 i principis dels 90) i, en els darrers anys, han cobrat importància uns nous tipus de BLEE plasmídiques denominades CTX-M o cefotaximases, que es caracteritzen per conferir resistència d'alt nivell a cefuroxima, cefotaxima i cefepima, sense pràcticament incrementar la concentració mínima inhibidora (CMI) de la ceftazidima, ja que l'activitat hidrolítica front aquesta és mínima comparada amb altres cefalosporines. Actualment, es coneixen més de tres-cents tipus de BLEE, la qual cosa dóna una idea de la gran diversificació evolutiva que han sofert aquests enzims degut, essencialment, a la pressió selectiva dels antibiòtics. Aquestes es classifiquen en base a la seva seqüència aminoacídica, la major part d'elles descrites per primer cop a països Europeus¹¹. A més de les BLEE clàssiques, de naturalesa plasmídica, existeixen una sèrie de microorganismes que produeixen beta-lactamases cromosòmiques que, en el cas d'una hiperproducció, confereixen fenotips de resistència similars als que determinen les BLEE (*Yersinia enterocolítica*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter* diversos i diferents espècies del gènere *Kluyvera*). CTX-M deriva, precisament, de la beta-lactamasa cromosòmica de *Kluyvera*.

Tipus de β - lactamases d'espectre estès*			
BLEE	β -lactamasa relacionada	Pais d'origen	Espècies en les quals es van detectar
TEM	TEM-1, TEM-2	França (1985)	<i>Enterobacteriaceae</i>
SHV	SHV-1/LEN	Alemanya (1983)	<i>Enterobacteriaceae</i>
CTX-M	KLUA <i>Kluyvera</i>	Diversos	<i>E.coli, Salmonella spp.</i>
OXA	OXA-10	Turquia / França	<i>P.aeruginosa</i>
PER		França 1991	<i>P.aeruginosa</i>
VEB	PER	Vietnam / Tailàndia	<i>E.coli</i>
TLA	CME-1	Mèxic (1991)	<i>E.coli</i>
GES-1	<i>Y.enterocolitica</i>	Guayana / Sudàfrica	<i>K.pneumoniae, P.aeruginosa</i>
BES	Amp A	Brasil (1996)	<i>S.marcescens</i>
SFO	<i>S.fonticola</i>	Japó (1988)	<i>E.cloacae</i>
IBC	<i>Y.enterocolitica</i>	Grècia (1999)	<i>E.cloacae</i>
BEL	GES-1	Bèlgica (2004)	<i>P.aeruginosa</i>

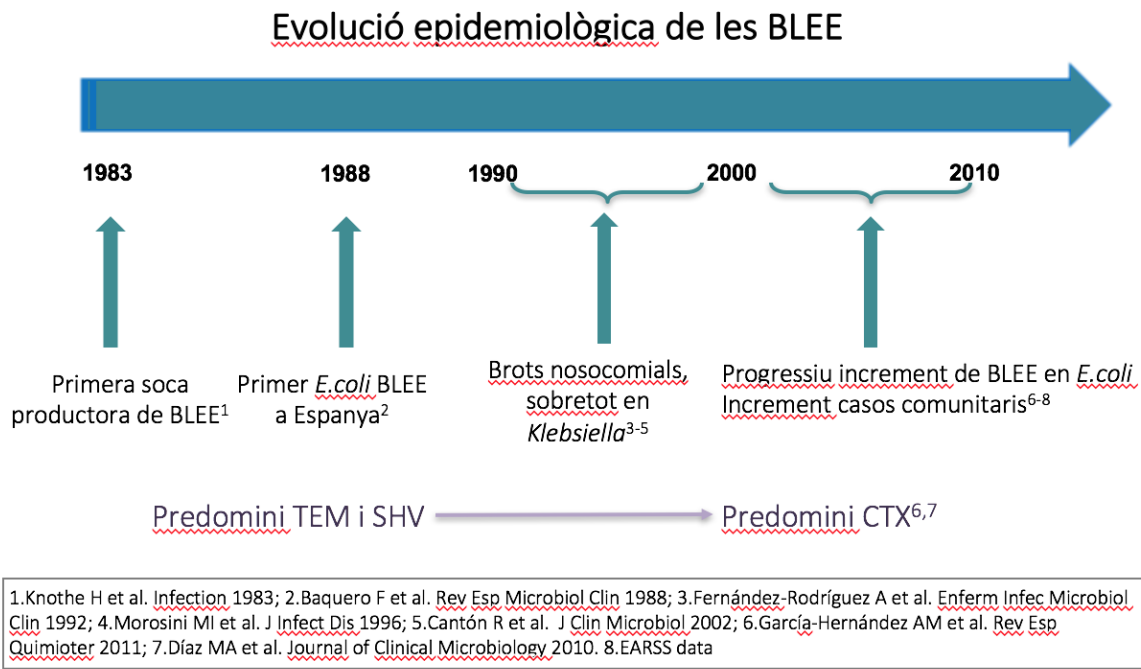
*García-Vázquez E. i col. Rev Esp Quimioter 2011;24(2):57-66

El fet que aquests microorganismes productors de BLEE sovint continguin plàsmids que confereixen resistències a altres antibiòtics, fan que en molts casos l'única opció de tractament sigui un carbapenem, reduint, per tant, les opcions de tractament, tant empíric com dirigit, i associant-se a un pitjor pronòstic^{12,13}.

Els principals factors de risc d'adquisició de BLEE són la presa d'antibiòtic previ (principalment beta-lactàmics i fluoroquinolones)¹³⁻²¹, l'hospitalització recent^{13,15,16,18,20,22}, els catèters urinaris^{13-16,20}, l'edat avançada^{13,18} i les comorbilitats^{13-15,22}. Un estudi realitzat per Rodriguez-Baño i col. en infeccions d'adquisició comunitària per *E.coli* BLEE, principalment d'origen urinari, mostrava com a principals factors de risc per l'adquisició de les mateixes una edat superior a 60 anys, sexe femení, diabetis mellitus, infeccions urinàries de repetició, relació amb l'assistència sanitària i l'ús previ d'antibiòtics²³.

1.1.2 Epidemiologia de les BLEE

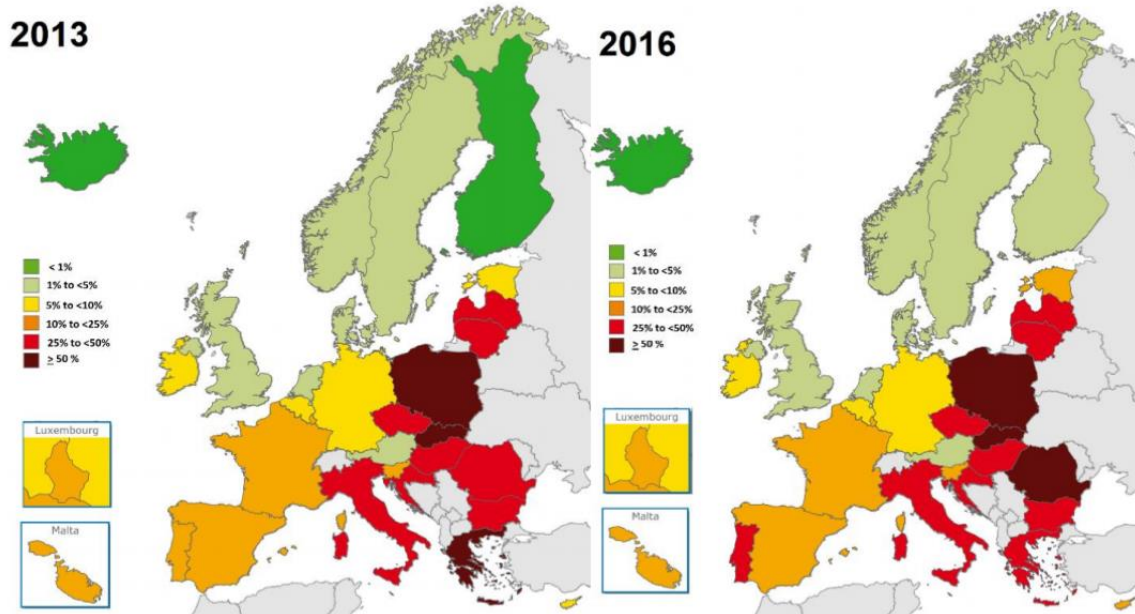
A Europa s'ha documentat un progressiu increment de l'aïllament de BLEE des de la primera soca descrita al 1983 en *K.pneumoniae*²⁴. A Espanya s'aïlla la primera soca d'*E.coli* productor de BLEE al 1988²⁵ i en la dècada dels 90 es descriuen els primers casos de brots nosocomials, sobretot en *K.pneumoniae*²⁶⁻³⁰.



Si revisem les dades dels CDC, observem que aquestes revelen un increment en la prevalença d'enterobacteris productors de BLEE en els darrers anys, observant-se una prevalença d'*E.coli* BLEE del 14% al 2013³¹. Així mateix, dades europees mostren també un increment en la prevalença, que passa de l'1.1% al 2004 fins un 10.4% al 2013³². Al 2006 el Grupo Español de Infección Hospitalaria (GEIH) va desenvolupar el segon estudi nacional de producció de BLEE en *E.coli* i *K.pneumoniae* per tal d'estudiar l'epidemiologia i l'evolució d'aquest problema a Espanya. Aquest estudi mostrà un increment de vuit i dos

cops en el percentatge d'aïllats de *E.coli* i *K.pneumoniae* productors de BLEE, respectivament, respecte a l'any 2000, la major part d'origen urinari. Cal destacar que una gran proporció dels aïllats d'*E.coli* productors de BLEE procedien de pacients ambulatoris, aproximadament el 32% dels quals podien ser considerats com a implicats a infeccions comunitàries³³. A més d'aquest progressiu increment en les soques comunitàries, paral·lelament s'està objectivant un canvi epidemiològic en els tipus de BLEE aïllats, mentre als anys 80 eren de tipus TEM o SHV, en els darrers anys els tipus més freqüents en la major part dels països europeus, incloent Espanya, són de tipus CTX^{20,33}. Concordant amb aquests estudis, segons les dades facilitades per servei de microbiologia de referència del Parc de Salut Mar, en els darrers anys s'ha objectivat un increment de les soques productores de BLEE en *E.coli* passant d'un 8% 2010 a un 10.9% al 2014 en pacients ambulatoris (considerats comunitaris) i d'un 11.4% a un 15.1% en pacients ingressats (nosocomials).

Escherichia coli: percentatge d'aïllats de mostres clíniques amb resistència a cefalosporines de 3a generació



*88.4% dels E.coli resistents a cefalosporines de 3a generació es corresponen amb BLEE

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EAAD%20EARS-Net%20summary.pdf>

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR%202016_Final-with-cover-for-web-2017.pdf

Escherichia coli: percentatge d'aïllats de mostres clíniques amb resistència a cefalosporines de 3a generació

Country	2012		2013		2014		2015		Trend 2012-2015*
	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	
Iceland	138	5.1 (2-10)	121	5.0 (2-10)	152	3.3 (1-8)	173	1.7 (0-5)	
Netherlands	4702	6.0 (5-7)	4740	5.8 (5-7)	6497	5.7 (5-6)	5378	5.7 (5-6)	
Norway	3019	4.9 (4-6)	3077	5.5 (5-6)	3421	5.8 (5-7)	3301	6.0 (5-7)	>
Finland	3162	6.2 (5-7)	3720	7.1 (6-8)	4009	5.4 (5-6)	4342	6.1 (5-7)	
Sweden	5537	4.5 (4-5)	7532	5.2 (5-6)	6546	5.6 (5-6)	5995	6.2 (6-7)	>
Denmark	2519	7.9 (7-9)	2451	8.1 (7-9)	4410	7.0 (6-8)	4561	7.5 (7-8)	
Austria	3710	8.7 (8-10)	4376	9.8 (9-11)	4739	9.4 (9-10)	4900	9.7 (9-11)	
Belgium	4097	6.9 (6-8)	4051	8.0 (7-9)	2802	9.7 (9-11)	2593	9.7 (9-11)	>
Germany	4186	8.8 (8-10)	5335	10.7 (10-12)	6246	10.5 (10-11)	8724	10.4 (10-11)	
France	9563	10.0 (9-11)	10154	9.5 (9-10)	10349	9.9 (9-11)	11051	11.0 (10-12)	>
Malta	216	13.9 (10-19)	248	8.9 (6-13)	279	10.8 (7-15)	258	11.2 (8-16)	
United Kingdom	5663	13.1 (12-14)	6586	14.7 (14-16)	6221	10.3 (10-11)	5169	11.3 (10-12)	<
Estonia	305	7.9 (5-11)	340	7.4 (5-11)	410	9.3 (7-12)	246	11.4 (8-16)	
Ireland	2288	9.2 (8-10)	2480	10.6 (9-12)	2691	10.7 (10-12)	2638	11.4 (10-13)	>
Spain	5672	13.5 (13-14)	5932	13.3 (12-14)	5821	12.3 (12-13)	6428	11.6 (11-12)	<
Poland	1037	12.9 (11-15)	1036	10.9 (9-13)	1085	10.5 (9-12)	1610	11.9 (10-14)	
Croatia	906	7.6 (6-10)	1040	8.8 (7-11)	1079	10.8 (9-13)	1046	12.5 (11-15)	>
Luxembourg	334	11.4 (8-15)	301	10.6 (7-15)	368	12.0 (9-16)	347	12.7 (9-17)	
EU/EEA (population-weighted mean)	70888	11.9 (12-12)	79082	12.6 (12-13)	85103	12.0 (12-12)	89839	13.1 (13-13)	>
Slovenia	1168	9.5 (8-11)	1224	8.7 (7-10)	1216	12.7 (11-15)	1326	13.7 (12-16)	>
Czech Republic	2812	11.5 (10-13)	2954	13.1 (12-14)	2978	14.0 (13-15)	3172	14.5 (13-16)	>
Lithuania	462	4.8 (3-7)	434	7.6 (5-11)	594	8.1 (6-11)	581	16.0 (13-19)	>
Portugal	2154	13.5 (12-15)	2678	14.9 (14-16)	5024	16.4 (15-17)	5376	16.1 (15-17)	>#
Hungary	1411	17.4 (15-20)	1437	18.9 (17-21)	1619	16.4 (15-18)	2026	16.7 (15-18)	
Latvia	154	13.0 (8-19)	136	14.0 (9-21)	165	10.9 (7-17)	201	17.9 (13-24)	
Greece	1393	16.2 (14-18)	1255	17.2 (15-19)	1122	21.0 (19-24)	1215	19.8 (18-22)	>#
Romania	191	25.1 (19-32)	298	22.8 (18-28)	306	29.4 (24-35)	369	26.8 (22-32)	
Cyprus	176	31.8 (25-39)	162	38.9 (31-47)	153	28.8 (22-37)	123	28.5 (21-37)	
Slovakia	693	30.7 (27-34)	807	29.7 (27-33)	889	31.8 (29-35)	893	30.0 (27-33)	
Italy	2997	26.3 (25-28)	3990	26.2 (25-28)	3694	28.7 (27-30)	5592	30.1 (29-31)	>
Bulgaria	223	38.1 (32-45)	187	39.6 (33-47)	218	40.4 (34-47)	205	38.5 (32-46)	

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016_0.pdf

1.1.3 Impacte clínic i econòmic de les BLEE

És àmpliament conegut que les resistències antimicrobianes redueixen les opcions de tractament i incrementen els costos dels recursos sanitaris^{17,33,42-46,34-41}. La creixent prevalença de BLEE, associada a altres resistències a antibiòtics, resulta en una major inadequació dels tractaments empírics emprats, amb les conseqüències que en deriven, observant-se pitjors resultats clínics i un major consum de recursos sanitaris, com estada hospitalària més llarga i costos més elevats^{10,40,45,46}. A més, el tractament antimicrobià empíric inapropiat és el principal factor de risc de mortalitat en pacients amb infeccions greus causades per enterobacteris productors de BLEE^{36,38}. Tot i l'impacte que tenen les infeccions per *E.coli* BLEE en termes de mortalitat en altres localitzacions, aquesta no queda tan clarament demostrada quan es tracta d'infeccions del tracte urinari^{47,48}.

1.2 Els Programes d'Optimització d'ús d'Antimicrobians (PROA)

Donat l'impacte de la producció de BLEE, tant clínic com en termes econòmics, en les infeccions urinàries per *E.coli*, resulta imprescindible un abordatge correcte de l'antibioticoteràpia a emprar en aquestes infeccions des del moment inicial. El tractament antibiòtic empíric és de vital importància, ja que d'aquest dependrà que el pacient rebi un tractament adequat o inadequat des de l'inici de la infecció, amb les conseqüències que en deriven. Així mateix, una adequació del tractament un cop obtingudes les dades microbiològiques, ajudarà a minimitzar les possibles complicacions i optimitzar els resultats clínics i de consum de recursos sanitaris. La creixent prevalença de microorganismes multiresistents fa que sigui imprescindible la participació d'experts en

les infeccions causades pels mateixos per assegurar-ne un maneig correcte. En aquest sentit, un abordatge multidisciplinar per part d'un equip de PROA resultaria imprescindible avui dia en qualsevol hospital per tal d'optimitzar el maneig de les infeccions per microorganismes multiresistents en general, i en concret de les infeccions urinàries per *E.coli* BLEE.

1.2.1 Història dels PROA

Les primeres activitats relacionades amb l'optimització d'antimicrobians daten dels anys 70⁴⁹, i el terme anglès 'antimicrobial stewardship' es va utilitzar per primer cop al 1997 per descriure una sèrie d'estratègies, polítiques, guies i eines utilitzades per millorar la prescripció dels antimicrobians amb la intenció de reduir la taxa de resistències⁵⁰.

S'han suggerit múltiples definicions per 'antimicrobial stewardship' i les estratègies a seguir arreu del món, però no s'ha arribat a un consens universal. El grup d'estudi de polítiques antibiòtiques de la ESCMID (ESGAP) publicava a l'any 2014 un estudi que mostrava una diversitat i variacions significatives als diferents continents en relació a les estructures organitzatives, tipus d'intervencions i impacte dels programes d'optimització d'antimicrobians als hospitals⁵¹.

Les guies ESCMID per reduir la disseminació dels bacils gramnegatius multiresistents recomana la inclusió d'una sèrie d'estratègies en els seus PROA per optimitzar les teràpies antimicrobianes, millorar els resultats clínics, assegurar el cost-efectivitat dels tractaments i reduir-ne els efectes adversos, incloent les resistències antimicrobianes⁵².

En aquest sentit, els darrers anys s'han anat desenvolupant a l'estat Espanyol els Programes d'Optimització d'ús d'Antimicrobians (PROA). Des de la Sociedad Española de

Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC) es va redactar al 2012 un document de consens que definia els objectius dels PROA i establia una sèrie de recomanacions per la seva implementació als hospitals espanyols⁵³.

Seguint aquestes recomanacions de guies espanyoles⁵³, europees⁵² i americanes (IDSA)⁵⁴, a l'Hospital del Mar s'han anat implementant progressivament diferents estratègies de PROA en els últims anys. Des de 2010 s'ha anat constituint un equip multidisciplinar, que consisteix en un microbiòleg, un farmacèutic especialista en antimicrobians i dos clínics especialistes en malalties infeccioses. Aquestes estratègies inclouen la revisió diària dels cultius de mostres clíniques, documentant els patògens multiresistents i els hemocultius positius per part del microbiòleg, i fent arribar aquesta informació a l'equip d'infermeria de control d'infeccions i els clínics responsables del PROA via correu electrònic (aquesta activitat es va estar realitzant de dilluns a divendres fins el 2015, estenent-se als caps de setmana a principis de 2016). A més, es fa una monitorització diària de l'ús d'antimicrobians per part del farmacèutic del PROA, mitjançant un sistema informàtic que selecciona els pacients tractats amb antimicrobians, les dosis, freqüències d'administració, la data d'inici i la data de fi de la prescripció, així com la indicació. Amb la revisió diària d'aquestes dades, el farmacèutic i/o el clínic responsables del PROA revisen l'adequació de les prescripcions i determinen la necessitat de realitzar alguna altra intervenció. Les intervencions poden consistir en informar el metge o infermer/a responsable del pacient d'un cultiu positiu per un microorganisme multiresistent i/o la realització d'una recomanació al prescriptor, per tal de millorar la qualitat de la prescripció, si fos necessari.

El sistema de recomanacions es basa en estratègies no restrictives ni impositives, que es poden realitzar via escrit a la història clínica electrònica, mitjançant una trucada telefònica i/o en un cara a cara amb els prescriptor. Aquestes recomanacions poden incloure la adequació del tractament antibiòtic, ajust de dosi, durada o discontinuació, desglonament terapèutic, pas a via oral, canvi d'antimicrobià per efectes adversos i/o toxicitat, ús d'hospitalització domiciliària, etc.

1.2.2 Impacte clínic i econòmic dels PROA

Diferents estudis han demostrat clarament un impacte positiu de la implementació d'un PROA, en relació a l'evolució clínica dels pacients, el consum de recursos sanitaris i els costos derivats^{51,55,64-70,56-63}, però hi ha escassa literatura en relació a l'impacte d'aquests programes en les infeccions urinàries causades per bacteris productors de BLEE⁷¹.

Una revisió sistemàtica realitzada per Davey i col.⁵⁹ on es van incloure 222 estudis, dels quals 58 estudis aleatoritzats, revisa l'efectivitat i seguretat que tenen les intervencions de PROA quant al correcte ús dels antimicrobians. Es van comparar estratègies impositives/restrictives i estratègies d'ajut a la prescripció. Es va observar una elevada evidència de que les intervencions milloraven la qualitat de la prescripció i una moderada evidència de que les intervencions reduïen el temps d'estada hospitalària, sense influir en la mortalitat. A més, conclouen que les intervencions d'ajut a la prescripció són probablement més efectives que les restrictives. Es va trobar molt baixa evidència de l'impacte dels PROA en la reducció d'infeccions per *Clostridium difficile*, així com en la taxa de microorganismes multiresistents, probablement degut a l'elevada variabilitat en els

resultats microbiològics.

1.2.3 PROA i *E.coli* BLEE

En entorns on la producció de BLEE és endèmica, es desconeix encara el cost-efectivitat de les actuacions dels grups de control d'infeccions i els PROA⁷². Mamoon A Aldeyab i col. van realitzar un treball on s'estudiava l'impacte que tenia l'ús de certs antibiòtics, tant en l'àmbit hospitalari com ambulatori, en la incidència de bacteris productors de BLEE. Durant el període d'estudi es va aplicar una política restrictiva en l'ús de fluoroquinolones (principalment ciprofloxacina), aconseguint una reducció significativa de 133 a 17 DDD/1000 estades i de 0.65 a 0.54 DDD/1000 habitants-dia en un període de 4 anys, objectivant-se un increment significatiu en la sensibilitat a ciprofloxacina, tant en pacients ambulatoris com ingressats, així com una reducció significativa de bacteris productors de BLEE⁷³.

Al present treball es revisen infeccions urinàries causades per *E.coli* als anys 2014 i 2015, de maneig tant ambulatori com hospitalari, la seva relació amb les intervencions de l'equip de PROA i l'impacte que aquest tingué en els casos productors de BLEE respecte dels no BLEE.

2 HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS

Les hipòtesis del present treball són que les infeccions per *E.coli* productores de BLEE que requereixen ingrés hospitalari tenen un major impacte clínic i econòmic que infeccions similars per *E. coli* no productor de BLEE, i que les activitats de PROA tenen igualment un impacte positiu en els pacients amb les esmentades infeccions, tant quant a l'evolució clínica com en relació al consum de recursos sanitaris.

Objectiu principal:

1. Analitzar l'impacte clínic i econòmic de les infeccions urinàries per *E.coli* BLEE (*E.coli* BLEE vs no BLEE) de les ITU de maneig hospitalari entre els anys 2010 i 2013.

Objectiu secundari:

2. Analitzar l'impacte clínic i econòmic que les intervencions de PROA han tingut en les ITU per *E.coli* BLEE en els anys 2014 i 2015.

3 MATERIAL I MÈTODES

Es van dur a terme dos estudis clínics de disseny estructura diferents, adequats als objectius de la present tesi. D'una banda, per analitzar l'impacte clínic i econòmic de les ITU per *E.coli* BLEE, es va realitzar un estudi de cohorts emparellades, comprenent el període entre el mes d'agost de 2010 i el mes de juliol de 2013 en un hospital universitari de 420 llits de Barcelona, que cobreix una població de 300.000 persones. De l'altra, per analitzar l'impacte que les intervencions de l'equip PROA tenen en aquestes infeccions, es va dur a terme un estudi observacional retrospectiu entre gener de 2014 i desembre de 2015 en un hospital universitari de Barcelona, amb 420 llits i amb una població de 300.000 persones. Ambdós estudis foren aprovats pel Comitè d'Ètica del Parc de Salut Mar (CEIC – Parc de Salut Mar). A continuació, s'il·lustra el disseny de cadascun dels estudis per separat.

3.1 Primera part: Estudi de cohorts emparellades

3.1.1 Inclusió de casos i controls

A la cohort de casos es van incloure adults que havien ingressat a l'hospital durant el període d'estudi amb diagnòstic d'ITU simptomàtica causada per *E.coli* productor de BLEE. La cohort de controls incloïa pacients ingressats a l'hospital durant el mateix període d'estudi amb ITU simptomàtica causada per *E.coli* no productor de BLEE. Casos i controls es van emparellar 1:1 per sexe, edat i data d'ingrés. Es van incloure només pacients amb

ITU d'adquisició comunitària (C-ITU) i relacionada amb l'assistència sanitària (RA-ITU), no nosocomials. Es van excloure de l'estudi els pacients amb bacteriúria asimptomàtica, ITU causada per un microorganisme diferent d'*E.coli*, i les ITU polimicrobianes. En els pacients que tingueren múltiples episodis d'ITU o ITU recurrent durant el període d'estudi, es va considerar només el primer episodi.

En base a experiències prèvies, a dia 7 existeix aproximadament un 15 a 20% de diferències en la resposta clínica de les ITU per *E.coli* que requereixen hospitalització. Es va calcular una mostra de 120 pacients per detectar una diferència del 15% entre els dos grups, amb una potència estadística del 80% i un error alfa de 0.05.

3.1.2 Dades recollides i variables analitzades

Les dades es van recollir de forma retrospectiva a partir de la història clínica electrònica. Es van recollir les següents variables: factors demogràfics i epidemiològics (edat, sexe, malalties subjacents, ús de teràpia immunosupressora, tractament previ amb antibiòtics), dades clíniques i microbiològiques (febre a l'ingrés, bacterièmia, sepsi greu o xoc sèptic, ingrés a UCI, adequació del tractament antibiòtic empíric, temps transcorregut fins rebre un tractament adequat, resposta clínica als 7 dies, necessitat de re-consulta o re-ingrés durant els 30 dies posteriors a l'alta, mortalitat als 30 dies), i factors de risc per *E.coli* BLEE (catèter urinari, manipulació urològica prèvia, i lloc d'adquisició de la infecció: comunitària o relacionada amb l'assistència sanitària). Es va utilitzar l'índex de Charlson⁷⁴ per classificar per comorbilitats i la puntuació de McCabe-Jackson per classificar-ne la severitat⁷⁵. En relació al consum de recursos sanitaris, es van estudiar les següents

variables: dies d'estada hospitalària (DEO), cost total de l'hospitalització, us i cost de l'Hospitalització a Domicili (HAD) i el nombre de re-consultes en els següents 3 mesos. El cost de l'hospitalització es va dividir en 3 ítems: farmàcia (cost total de farmàcia i cost d'antibiòtics), laboratori i estada hospitalària, obtinguts per cada pacient a partir de la base de dades financera de l'hospital.

3.1.3 Definicions

Es va considerar *ITU simptomàtica* quan el pacient presentava, al menys, un dels següents símptomes: augment de freqüència urinària, urgència, disúria o dolor suprapúbic associat a un cultiu d'orina positiu ($> 10^5$ UFC o uropatògens per mL d'orina).

Es van considerar quatre síndromes per les ITU:

1. *Cistitis*: presència de disúria i increment en la freqüència urinària o urgència, amb o sense hematúria, en pacients sense febre (temperatura axil·lar $< 37.5^{\circ}\text{C}$).
2. *Pielonefritis*: presència de febre (temperatura axil·lar $> 37.5^{\circ}\text{C}$) i dolor lumbar o a l'angle costo-vertebral.
3. *Prostatitis aguda*: episodi febril agut caracteritzat per dolor lumbar o perineal amb augment de freqüència urinària, disúria i retenció d'orina.
4. *Urosepsi*: Cultiu d'orina positiu i/o hemocultiu positiu per l'uropatògen a estudi (*E.coli*) en relació a una evidència clínica d'infecció urinària (o del tracte genital masculí) associat a la presència síndrome de resposta inflamatòria sistèmica⁷⁶ (definició adaptada).

En relació a l'ús antibiòtics, es va considerar *presa d'antibiòtic previ* com la presa d'un antibiòtic en els tres mesos previs al diagnòstic d'ITU (s'exclouen tractaments profilàctics). El *tractament empíric* es va definir com l'antibiòtic administrat per tractar la ITU abans de conèixer la susceptibilitat *in vitro* de l'uropatògen i es va considerar *inadequat* quan el microorganisme no n'era sensible d'acord amb els criteris EUCAST ⁷⁷.

Es va considerar *ITU adquirida a la comunitat* (C-ITU) quan els símptomes iniciaven previ a l'ingrés o en les primeres 48 hores del mateix, en els episodis sense criteris d'adquisició relacionada amb l'assistència sanitària (RA-ITU). Es va considerar *RA-ITU* quan els símptomes iniciaven durant les 48 hores prèvies a l'ingrés i es complia al menys un dels següents criteri (criteris de Friedman adaptats per infeccions bacterièmiques):

- El pacient havia rebut tractament especialitzat (inclòs el canvi de catèter urinari) a domicili per part de personal sanitari qualificat en els 30 dies anteriors a l'ingrés hospitalari.
- El pacient havia assistit a un hospital de dia, clínica d'hemodiàlisi o havia rebut quimioteràpia intravenosa en els 30 dies previs a l'ingrés hospitalari.
- Hospitalització durant més de 48 hores en els 90 dies anteriors a l'ingrés hospitalari.
- Pacient resident en un centre de llarga estada o residència d'ancians.

Es va definir *fracàs clínic* quan el pacient no mostrava cap millora o almenys un dels símptomes inicials havia empitjorat, quan necessitava un canvi de tractament antimicrobià o moria. La *curació clínic* es va definir com l'absència de símptomes o com

una millora evident en els signes i símptomes de la infecció.

3.1.4 Anàlisis estadístiques

Les variables quantitatives es van analitzar utilitzant la prova de la t de Student i les qualitatives amb la prova de Chi-quadrat o la prova exacta de Fisher, segons correspongués. Es va utilitzar una anàlisi de regressió logística multivariada per determinar les variables independents relacionades amb l'impacte clínic i econòmic de les ITU per *E.coli* BLEE. Per a l'anàlisi estadística, es va considerar significatiu un valor de P de < 0.05 . Totes les dades es van analitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS 15.0.

3.2 Segona part: Estudi observacional retrospectiu

3.2.1 Selecció de pacients

-Criteris d'inclusió: episodis simptomàtics d'ITU en pacients adults (majors de 18 anys) amb un cultiu d'orina positiu per *E.coli* BLEE, realitzat a l'Hospital del Mar, tant en pacients ingressats com ambulatoris.

- Criteris d'exclusió: pacients amb diagnòstic de bacteriúria asimptomàtica, una altra infecció concomitant que en pogués dificultar la interpretació de les dades, infecció causada per un microorganisme diferent d'*E.coli* i/o infeccions polimicrobianes.

3.2.2 Recopilació de dades i variables analitzades

Les dades es van recollir de forma retrospectiva a partir de la història electrònica dels pacients. Es van registrar les següents variables: dades demogràfiques i epidemiològiques (edat, sexe, malalties subjacents, ús de teràpia immunosupressora, tractament antibiòtic previ), dades clíniques i microbiològiques (febre, bacterièmia, sepsi greu o xoc sèptic, hospitalització, ingrés a UCI, perfil de sensibilitat segons antibiograma, incidència d'*E.coli* BLEE, tractament empíric, resposta clínica als 7 dies, necessitat de re-consulta o reingrés als 30 dies posteriors al diagnòstic, taxa de mortalitat als 30 dies) i factors de risc per *E.coli* BLEE (presència de catèters urinaris, manipulació urològica prèvia, lloc d'adquisició: comunitària, relacionada amb l'assistència sanitària i nosocomial).

Es va utilitzar l'índex de Charlson per classificar les comorbiditats i l'índex de McCabe-Jackson per classificar la gravetat. En relació al consum de recursos sanitaris, es van analitzar les següents variables: dies d'estada hospitalària, cost de l'hospitalització, cost dels antibiòtics, ús de HAD, nombre de re-consultes i reingressos als 30 dies.

Pel que fa a l'ús antibiòtics i les intervencions de PROA, es van recollir les següents variables: tractament empíric apropiat o inapropiat, dies transcorreguts fins rebre un tractament apropiat, tractament antibiòtic dirigit, recomanacions de l'equip de PROA, temps transcorregut fins l'execució de la recomanació, grau d'acceptació per part dels prescriptors, adequació de la dosificació segons les característiques dels pacients (al·lèrgies, obesitat, insuficiència renal, insuficiència hepàtica, ús de tècniques de

depuració extra-renal, etc.), temps transcorregut fins la modificació d'un tractament inapropiat, durada del tractament apropiat, durada total del tractament antibiòtic, desglonament, pas a via oral, incidència d'efectes adversos, incloent-hi diarrea associada a *Clostridium difficile*, incidència d'hipersensibilitat i toxicitat atribuïbles al tractament antibiòtic. L'ingrés a càrrec d'un especialista en malalties infeccioses es va considerar com a intervenció, ja en aquests pacients es revisen els cultius i es discuteixen a diari amb els metges responsables de l'equip de PROA (tot i no quedar reflectit a la història clínica).

3.2.3 Definicions

Es va considerar *ITU simptomàtica* quan el pacient presentava al menys un dels següents símptomes: augment de freqüència urinària, urgència, disúria o dolor suprapúbic, associat a un cultiu d'orina positiu (més de 10^5 unitats formadores de colònies (UFC) d'uropatògen per mL d'orina).

Es van classificar les següents síndromes:

1. *Cistitis*: presència de disúria i increment en la freqüència urinària o urgència, amb o sense hematúria, en pacients sense febre (temperatura axil·lar $< 38^{\circ}\text{C}$).
2. *Pielonefritis*: presència de febre (temperatura axil·lar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i dolor lumbar o a l'angle costovertebral.
3. *Prostatitis aguda*: episodi febril agut caracteritzat per dolor lumbar o perineal amb augment de freqüència urinària, disúria i retenció d'orina.
4. *Orquiepididimitis*: episodi febril acompanyat de dolor testicular i inflamació.

5. *Urosepsi*: cultiu d'orina positiu i/o hemocultiu positiu per l'uropatògen a estudi (*E.coli*) en relació a una evidència clínica d'infecció urinària (o del tracte genital masculí) associat a la presència síndrome de resposta inflamatòria sistèmica⁷⁶ (definició adaptada).
6. *Xoc sèptic*: urosepsi amb hipotensió persistent a pesar de reposició de volum intravenós.
7. *Altres*: evidència d'infecció activa amb febre o leucocitosi no atribuïble a un focus diferent de l'urinari (ITU relacionada amb catèter, ITU en pacient d'edat avançada).

Classificació segons el lloc d'adquisició:

-ITU d'adquisició comunitària (C-ITU): Es va considerar ITU adquirida a la comunitat (C-ITU) quan els símptomes iniciaven previ a l'ingrés o en les primeres 48 hores del mateix, en els episodis sense criteris d'adquisició relacionada amb l'assistència sanitària (RA-ITU).

-ITU relacionada amb l'assistència sanitària (RA-ITU): Es va considerar RA-ITU quan els símptomes iniciaven durant les 48 hores prèvies a l'ingrés i es complia al menys un dels següents criteri (criteris de Friedman adaptats per infeccions bacterièmiques):

- El pacient havia rebut tractament especialitzat (inclòs el canvi de catèter urinari) a domicili per part de personal sanitari qualificat en els 30 dies anteriors a l'ingrés hospitalari.
- El pacient havia assistit a un hospital de dia, clínica d'hemodiàlisi o havia rebut quimioteràpia intravenosa en els 30 dies previs a l'ingrés hospitalari.
- Hospitalització durant més de 48 hores en els 90 dies anteriors a l'ingrés

hospitalari.

- Pacient resident en un centre de llarga estada o residència d'ancians.

-ITU d'adquisició hospitalària (H-ITU): Es va considerar H-ITU quan els símptomes iniciaven després d'al menys 48 hores d'ingrés hospitalari, en els 3 dies posteriors a l'alta o durant els 30 dies posteriors a una intervenció quirúrgica⁷⁸.

El *tractament empíric* es va definir com l'antibiòtic administrat abans que es conegués la susceptibilitat *in vitro* de l'uropatògen causant de l'episodi, i es considerava inapropiat si aquest no era susceptible al mateix segons els criteris EUCAST⁷⁷. En aquest treball es fa la diferència entre tractament apropiat i adequat, segons les següents definicions:

- *Tractament antibiòtic apropiat:* quan l'agent utilitzat tenia activitat *in vitro* contra els microorganisme causant de la infecció.

- *Tractament antibiòtic adequat:* implica tant l'administració d'un antibiòtic correcte segons antibiograma (apropiat) com la dosi òptima i la via d'administració correcta per garantir que l'antibiòtic penetri al lloc de la infecció⁵³.

Desglaonament terapèutic: es va considerar desglaonament la disminució de l'espectre de l'antibiòtic dirigit respecte de l'empíric seguint el següent ordre: imipenem o meropenem > piperacil·lina / tazobactam (P/T) o ertapenem > amoxicil·lina / àcid clavulànic (A/C) o cotrimoxazol o ciprofloxacina o fosfomicina⁷⁹.

Evolució clínica: Es va considerar *fracàs clínic* quan el pacient no mostrava cap millora o almenys un dels símptomes inicials havia empitjorat, quan necessitava un canvi de

tractament antimicrobià o moria. La *curació clínica* es va definir com l'absència de símptomes o com una millora evident en els signes i símptomes de la infecció.

3.2.4 Anàlisis estadístiques

Les variables quantitatives es van analitzar utilitzant la prova T de Student o la prova de Mann Whitney, i les variables qualitatives utilitzant la prova Chi-quadrat o la prova exacta de Fisher, segons correspongués. Es va utilitzar una anàlisi de regressió logística i mitjana multivariada per determinar les variables independents relacionades amb l'impacte clínic i econòmic del PROA, respectivament. Per a l'anàlisi estadística, es va considerar significatiu un valor de $P < 0.005$. Totes les dades es van analitzar utilitzant el paquet estadístic STATA.

4 RESULTATS

4.1 Primera part: Estudi de cohorts emparellades

Es van estudiar 120 episodis d'ITU: 60 causades per *E.coli* BLEE i 60 per *E.coli* no BLEE. Les característiques dels pacients es descriuen a la taula 1.

4.1.1 Característiques dels pacients

Taula 1. Anàlisi univariada de les característiques dels pacients

	BLEE	No BLEE	P
Total	60	60	
Sexe masculí	28 (57%)	28(57%)	1.00
Edat (anys)	71.1 ± 2.2	70.25 ± 2.1	0.79
Diabetes Mellitus	17(28%)	25(42%)	0.18
Cirrosi	11(18%)	1(2%)	0.004
Hipertensió	43(71%)	43(71%)	1.00
Insuficiència renal crònica	16(27%)	14(23%)	0.83
Demència	18(30%)	13(22%)	0.40
Cardiopatia isquèmica	13(22%)	9(15%)	0.48
MPOC	6(10%)	4(7%)	0.74
VIH	3(5%)	2(3.3%)	1.00
Hepatopatia crònica	7(11.7%)	2(3%)	0.16
Insuficiència cardíaca	3(5%)	7(12%)	0.32
Al·lèrgia a penicil·lina	7(12%)	3(5%)	0.32
ICC	6,2(0,3)	5,4(2,9)	0.88
Neoplàsia	8(13%)	11(18%)	0.62
Neoplàsia urològica	3(5%)	9(15%)	0.13
Teràpia immunosupressora	3(5%)	8(13%)	0.18

Sonda vesical permanent	10(17%)	5(8%)	0.27
Manipulació urològica	21(35%)	20(33%)	1.00
Malaltia urològica crònica	24(40%)	32(53%)	0.20
Antecedent de còlic renal	9(15%)	7(12%)	0.79
Incontinència urinària	24(40%)	13(22%)	0.04
Antecedent de cistitis	40(67%)	34(57%)	0.35
Antecedent de pielonefritis	15(25%)	15(25%)	1.00
Ús d'antibiòtics previs	33(55%)	21(35%)	0.04
Beta-lactàmics	16	11	
Quinolones	10	6	0.79
Aminoglucòsids	2	0	
Fosfomicina	4	2	
Altres	1	2	
RA-ITU	36(60%)	20(33%)	0.006
C-ITU	24(40%)	40(67%)	0.006
IMJ ≥ 2	48(80%)	38(63%)	0.07
Febre	36(62%)	44(73%)	0.24
Hemocultiu positiu	18(30%)	20(33%)	0.85
Cistitis	17(28%)	7(12%)	0.04
Pielonefritis aguda	13(22%)	25(42%)	0.03
Prostatitis	5(8.3%)	3(5%)	0.72
Sepsi	24(40%)	26(43%)	0.9
Xoc sèptic	5(8%)	5(8%)	1.00
Retenció aguda d'orina	13(22%)	17(28%)	0.53
Dolor lumbar	13(22%)	21(35%)	0.16
Irradiació inguinal	6(10%)	10(17%)	0.42
Dolor costovertebral	13(22%)	21(35%)	0.16
Dolor perineal	3(5%)	3(5%)	1.00
Vòmits	8(13%)	18(30%)	0.05
Confusió	26(43%)	28(47%)	0.86

Calfreds	18(31%)	33(55%)	0.009
Antibiòtic empíric adequat	14(24%)	54(90%)	<0.001
Antibiòtics empírics			
Penicil·lines	14	23	
Cefalosporines	15	17	
Monobactams	1	1	
Carbapenems	10	9	
Quinolones	9	5	0.42
Aminoglucòsids	6	4	
Fosfomicina	3	0	
Altres	1	1	
Temps fins tractament ad (dies)	0.17 ± 0.56	1.96± 1.74	<0.001
Estada hospitalària (dies)	11.6 ± 1.5	7.5 ± 0.8	0.02
HAD	14(23%)	3(5%)	0.007
Estada HAD (dies)	12.1 ± 1.6	5 ± 2.6	0.44
Resposta clínica als 7 dies	36(60%)	56(93%)	<0.001
Ingrés a UCI	2(3%)	1(2%)	1.00
Mortalitat als 30 dies	6(10%)	4(7%)	0.74
Consultes a urgències	1.9 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.42
Consultes per ITU	1.35 ± 0.1	1.28±0.1	0.13
Reingrés	20 (35%)	14(24%)	0.31
Nombre de reingressos	0.55 ± 0.1	0.35 ± 0.1	0.39
Reingressos per ITU	0.27 ± 0.07	0.20±0.07	0.51
Consultes ambulatories	2 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.08

ICC= Índex de Comorbilitat de Charlson. IMJ: Índex de McCabe Jackson. RA-UTI: ITU relacionada amb l'assistència sanitària. C-ITU: ITU relacionada amb l'assistència sanitària. HAD: Hospitalització a domicili.

El temps fins tractament adequat és el nombre de dies transcorreguts des del cultiu positiu fins que el pacient rep un tractament antibiòtic dirigit

4.1.2 Infeccions per *E.coli* BLEE vs. no BLEE

En les infeccions per *E.coli* BLEE es va observar una major freqüència de tractament empíric inadequat, pitjor evolució clínica, estada hospitalària més llarga i major necessitat de HAD que en les no BLEE. La producció de BLEE fou l'única variable relacionada amb un major fracàs clínic de forma significativa, mentre que la pielonefritis es va associar amb un menor risc del mateix (taula 2). El temps fins rebre un tractament antibiòtic adequat fou menor en el cas de pielonefritis comparat amb la resta de síndromes (0.6 vs 1.23 dies, $p=0.04$).

Taula 2. Anàlisi univariada i multivariada dels factors de risc associats amb fracàs clínic als 7 dies

	OR (95%CI)	P	OR ajustada (model multivariat)	P
Sexe masculí	1.4 (0.6-3.3)	0.40		
Edat >77	1.1 (0.4-2.5)	0.84		
Ús d'antibiòtics previs	3.4 (1.4-8.4)	0.007		
Teràpia immunosupressora	0.7 (0.1-3.4)	0.71		
Sonda vesical permanent	2.5 (0.8-7.8)	0.11		
Malaltia urològica prèvia	0.7 (0.1-3.4)	0.71		
Diabetes mellitus	1.3 (0.5-3.0)	0.59		
Cirrosi	1.8 (0.5-6.3)	0.39		
Insuficiència renal crònica	1.0 (0.4-2.7)	1.00		
Demència	2.3 (0.9- 5.7)	0.07		
IMJ ≥ 2	2.1 (0.7-6.1)	0.17		

ICC >5.8	1.4 (0.6-3.3)	0.45		
Febre	0.3 (0.1-0.7)	0.01		
Hemocultius positius	0.9 (0.3 - 2.2)	0.76		
Cistitis	1.9 (0.7-5.1)	0.20		
Pielonefritis aguda	0.05 (0.007-0.39)	0.005	0.067 (0.008-0.533)	0.011
Prostatitis	2.9 (0.7-11.6)	0.13		
Sepsi	1.9 (0.8-4.4)	0.14		
Xoc sèptic	1.5 (0.4-6.1)	0.60		
Ingrés a UCI	7 (0.6-80.3)	0.12		
BLEE	9.3 (2.9-29.1)	0.00	8.011 (2.48-25.92)	0.001
Tractament empíric adequat	0.3 (0.1-0.8)	0.01		
C-ITU	0.4 (0.2-0.9)	0.04		
Temps a tractament adequat (dies)	1.58 (1.18-2.10)	0.002		

Poder de discriminació del model multivariat. AUC (95% C.I.): 0.816 (0.731-0.901)

Calibratge del model multivariat. Hosmer-Lemeshow test: p=0.119

4.1.3 Anàlisi de l'impacte econòmic

El cost mitjà dels episodis d'ITU fou significativament superior pel grup de BLEE, amb una diferència significativa en el cost entre els dos grups de pacients de 2.000 € (taula 3). Quan es desglossen els costos, els cost total de farmàcia i en particular el cost dels antibiòtics fou considerablement superior en les infeccions per BLEE ($p < 0.001$), així com ho fou la necessitat d'utilització de teràpia antibiòtica endovenosa domiciliària (TADE) en règim d'Hospitalització a Domicili (HAD) i els costos atribuïts a la mateixa. També es va analitzar

el cost del reingrés per ITU en els 3 mesos posteriors al primer episodi, sense trobar-se diferències significatives entre els dos grups (taula 3). Pel que fa a l'ús dels recursos sanitaris durant el seguiment posterior als 3 mesos de l'alta, no va haver-hi diferències quant a reingressos ni consultes a urgències. Va haver-hi més visites per ITU a consultes externes al grup de BLEE, tot i que aquesta no fou estadísticament significativa.

Taula 3. Anàlisi univariada de l'impacte econòmic de les ITU per *E.coli* BLEE

	BLEE Med [P ₂₅ -P ₇₅]	No BLEE Med [P ₂₅ -P ₇₅]	P-value
Cost total hospitalització	3,611 [2,619 – 7,141]	2,502 [1,716 – 4,318]	0.007
Cost de farmàcia	240 [69 - 670]	78 [28 -135]	< 0.001
Cost dels antibiòtics	192 [39 - 448]	16 [6 - 61]	<0.001
Cost de laboratori	104 [34 - 204]	97 [63 - 191]	0.61
Cost d'interconsultes	65 [33 - 165]	63 [33 - 165]	0.98
Cost de HAD (n=17)	2,966 [1,998 – 5,254]	1,577 [782 – 2,473]	0.04
Cost de l'episodi	4,980 [2,783 – 8,465]	2,612 [1,810 – 4,318]	< 0.001
Cost dels reingressos (n=24)	2,529 [2,102 – 7,711]	3,880 [258 – 11,504]	0.62

Les anàlisis univariades i multivariades dels costos econòmics de l'hospitalització associats a les ITU es mostren a la taula 4. L'anàlisi multivariada mostrà costos superiors de forma estadísticament significativa en els casos d'homes ($p = 0.004$), insuficiència renal crònica ($p = 0.025$), producció de BLEE ($p = 0.008$) i HAD ($p = 0.009$).

Taula 4. Anàlisi univariada i multivariada dels costos dels episodis d'ITU

	OR	P	OR ajustada	P
Sexe masculí	2.6 (1.2-5.4)	0.01	3.5 (1.5-8.2)	0.004
Edat > 77	0.7 (0.3-1.4)	0.27		
Antibiòtic previ (3 mesos)	3.02 (1.4-6.4)	0.004		
Teràpia immunosupressora	2.9 (0.7-11.6)	0.13		
Sonda vesical permanent	4.8 (1.3-17.8)	0.02		
Manipulació urològica	2.6 (1.2-5.9)	0.01		
Malaltia urològica crònica	1.4 (0.7-2.9)	0.36		
Diabetes mellitus	1.5 (0.7-3.3)	0.25		
Cirrosi	2.1 (0.6-7.6)	0.23		
Insuficiència renal crònica	2.5 (1.1-5.9)	0.04	3 (1.1 -7.8)	0.025
Demència	0.5 (0.2-1.2)	0.15		
ICC >5.8	1.2 (0.6-2.5)	0.58		
IMJ ≥2	1.4 (0.6-3.1)	0.42		
Febre	0.63 (0.3-1.4)	0.25		
Hemocultiu positiu	1.4(0.6-2.9)	0.43		
Cistitis	1.9 (0.8-4.7)	0.18		
Pielonefritis aguda	0.5 (0.2-1.01)	0.06		
Prostatitis	2.11 (0.5-8.8)	0.31		
Sepsi	1.0(0.5-2.1)	1.00		
Xoc sèptic	2.5(0.6-10.2)	0.12		
BLEE	3.5 (1.6-7.3)	0.001	3.1 (1.3-7.0)	0.008
Tractament empíric adequat	0.5 (0.3-1.1)	0.08		

C-ITU	0.7 (0.4-1.6)	0.47		
HAD	5.7 (1.6-21.3)	0.008	6.8 (1.6-29.2)	0.009
Temps fins tractament adquat (dies)	1.60 (0.99-2.61)	0.06		

4.2 Segona part: Estudi observacional retrospectiu

Es van revisar un total de 667 cultius d'orina positius per *E.coli* BLEE. Es van excloure de les anàlisis: els episodis de bacteriúria asimptomàtica (253), les infeccions polimicrobianes (66), els casos d'infeccions concomitants que poguessin dificultar la interpretació de la ITU (50) i els casos en els quals faltaven dades a la història clínica (76). Finalment, es van incloure un total de 222 pacients.

4.2.1 Característiques dels pacients i les mostres

Les característiques basals i l'anàlisi bivariada dels casos d'intervenció de PROA es mostren a la taula 1.

Taula 1. Característiques dels pacients i anàlisi bivariada dels casos intervinguts i no intervinguts

	No PROA N = 118 (%)	PROA N = 104 (%)	P
Edat mitja	67	7	0.25
Sexe femení	71 (60)	63 (61)	0.95
Índex de Charlson	4.9	5.6	0.1
Índex de McCabe Jackson	2.4	2.3	0.3
<i>E.coli</i> BLEE previ	35 (30)	35 (34)	0.52
Maneig ambulatori	53 (45)	22 (21)	<0.001
Maneig ingressat	65 (55)	82 (79)	<0.001
Ingrés a UCI	2 (2)	4 (4)	0.3

Diabetes mellitus	43 (36)	48 (46)	0.14
Cirrosi	1 (1)	12 (12)	0.001
Insuficiència renal crònica	28 (24)	26 (25)	0.82
Presa d'antibiòtic previ	75 (64)	80 (77)	0.04
Immunosupressió	14 (12)	18 (17)	0.25
Trasplantament renal	5 (4)	4 (4)	0.88
Catèter urinari	15 (13)	22 (21)	0.09
Manipulació urològica prèvia (3 mesos)	39 (33)	54 (52)	0.004
ITU obstructiva	6 (5)	2 (2)	0.21
Malaltia urològica	68 (58)	55 (53)	0.48
ITU recurrent	54 (46)	38 (37)	0.16
Síndrome			
Cistitis	33 (28)	20 (19)	0.13
Pielonefritis	20 (17)	7 (7)	0.02
Urosepsi	48 (41)	53 (51)	0.13
Xoc sèptic	6 (5)	6 (6)	0.8
Prostatitis	1 (1)	9 (9)	0.01
Orquitis	5 (4)	1 (1)	0.33
Altres	7 (6)	8 (8)	0.6
Bacterièmia	8 (7)	31 (30)	< 0.001
Adquisició			
C-ITU	54 (46)	23 (22)	<0.001
RA-ITU	49 (42)	52 (50)	0.2
H-ITU	15 (13)	28(27)	0.008
Dies fins antibiòtic apropiat	1.93	1.14	0.032
HAD	5 (4)	18 (17)	0.001
Desglaonament	12 (34 % dels potencials)	30 (71% dels potencials)	0,003
Pas a via oral	15 (35% dels potencials)	28 (56 % dels potencials)	0,052
Diarrea per <i>C.difficile</i>	0	2 (2)	0.2
Evolució clínica			

Fracàs	22 (19)	5 (5)	
Curació	74 (63)	95 (91)	<0.001
Indeterminada	22 (19)	4 (4)	
Evolució microbiològica			
Persistència	23 (19)	14 (13)	
Negativització	24 (20)	25 (24)	0.4
No control	68 (58)	64 (62)	
Re-consulta	30 (25)	18 (17)	0,08
Re-ingrés	15 (13)	13 (13)	0.62
Mortalitat	7 (6)	4 (4)	0.4

Del total de 222 casos, es va realitzar algun tipus d'intervenció per part de l'equip de PROA en 104 (47%). D'aquests, 27 pacients estaven a càrrec d'un especialista en malalties infeccioses i en 28 s'havia realitzat una interconsulta des d'un altre servei. En 72 casos es va notificar el cultiu d'orina positiu al metge prescriptor en les primeres 72 hores [comunicat telefònicament i/o mitjançant una nota a la història clínica del pacient, quan aquest estava a càrrec d'un servei diferent del de malalties infeccioses; cal destacar que 87 dels cultius (39%) es van rebre durant el cap de setmana, la qual cosa es va correlacionar amb menys notificacions (72% vs 39%; $P = 0.003$)]. En 51 pacients (23%) a càrrec d'un servei diferent del de malalties infeccioses, es va realitzar algun tipus de recomanació.

4.2.2 Característiques de les recomanacions

De totes les recomanacions, 44 (86%) estaven relacionades amb la sensibilitat per antibiograma i 22 (43%) comportaven una recomanació de canvi d'un tractament inapropiat a un d'apropiat. Es va suggerir el desglonament terapèutic en 12 casos (24%

de les recomanacions) i el canvi a via oral en 9 (18% de les recomanacions). En 13 casos (25%), es va recomanar un ajust de dosi. Es va proposar canvi per hipersensibilitat en un cas i la retirada del tractament en un altre.

En relació al desglonament, es van identificar 77 casos (34%) en els quals es va considerar que hi havia possibilitat de desglonament, i aquest es va realitzar en el 58% dels mateixos. Es va realitzar més sovint un desglonament quan existia una recomanació específica (89% vs 36%; $P = 0.004$). La taxa de curació fou similar en ambdós grups.

Quant al pas de via intravenosa a via oral, es van identificar 92 casos en els quals es va considerar que aquest es podia realitzar (41%), i el canvi es va portar a terme en un 47% d'aquests. Va haver més passos a via oral quan existia una recomanació específica per fer-lo (88% vs 39%; $P = 0.019$). No va haver-hi diferències en la taxa de curació clínica entre els que passaven a via oral i els que no ho van fer.

4.2.3 Factors rellevants en l'evolució dels pacients

A la taula 2 es mostren els factors relacionats amb el fracàs clínic i a la taula 3 les anàlisis univariades i multivariades de les variables implicades en l'evolució clínica dels pacients. Vint-i-sis pacients foren exclosos de l'anàlisi per impossibilitat d'avaluar la resposta clínica (Taula 4). A l'anàlisi multivariada, la intervenció de PROA i el maneig hospitalari foren les variables independents relacionades amb la curació clínica, mentre que els pacients amb xoc sèptic es relacionaven amb més fracàs clínic.

Taula 2. Factors relacionats amb l'evolució clínica

	Fracàs	Curació	<i>P</i>
	N = 27 (%)	N = 169 (%)	
Sexe femení	14 (51.9)	101 (59.8)	0.44
Edat > 60	19 (70.4)	127 (75.1)	0.60
MCJ < 2	4 (14.8)	9 (5.3)	0.085
<i>E.coli</i> BLEE previ	7 (25.9)	55 (32.5)	0.50
Maneig ambulatori	17 (63)	40 (23.7)	< 0.001
Servei quirúrgic	6 (22.2)	35 (20.7)	0.86
Diabetes mellitus	9 (33.3)	74 (43.8)	0.31
Insuficiència renal crònica	4 (14.8)	44 (26)	0.24
Immunosuppressió	3 (11.1)	24 (14.2)	1.00
Catèter urinari	3 (11.1)	31 (18.3)	0.58
Manipulació urològica prèvia	8 (29.6)	81 (48.5)	0.095
Xoc sèptic	3 (11.1)	9 (5.3)	0.22
Bacterièmia	4 (14.8)	35 (20.7)	0.48
C-ITU	10 (37)	53 (31.4)	0.66
RA-ITU	14 (51.9)	77 (45.6)	0.54
H-ITU	3 (11.1)	38 (22.5)	0.21
Antibiòtic empíric inapropiat	14 (53.8)	74 (44.3)	0.36
No intervenció PROA	5 (18.5)	95 (56.2)	< 0.001

Taula 3. Anàlisi univariada i multivariada dels factors relacionats amb fracàs clínic

	Anàlisi univariada		Anàlisi multivariada	
	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Sexe femení	0.73 (0.32 – 1.64)	0.44	0.82 (0.30 – 2.25)	0.70
Edat > 60	0.79 (0.32 – 1.93)	0.6	0.77 (0.24 – 2.46)	0.66
ICC	0.97 (0.85 – 1.11)	0.67		
MCJ < 2	3.09 (0.88 – 10.86)	0.078	9.83 (1.96 – 49.20)	0.005
BLEE previ	0.73 (0.29 – 1.82)	0.49		

Maneig ambulatori	5.48 (2.33 – 12.93)	< 0.001	13.55 (3.5 – 52.43)	< 0.001
Servei quirúrgic	1.09 (0.41 – 2.92)	0.86		
Diabetes mellitus	0.64 (0.27 – 1.5)	0.31		
Insuficiència renal crònica	0.49 (0.16 – 1.51)	0.22		
Immunosupressió	0.76 (0.21 – 2.7)	0.67		
Catèter urinari	0.56 (0.16 – 1.97)	0.36		
Manipulació urològica prèvia	0.45 (0.19 – 1.08)	0.07		
Xoc sèptic	2.22 (0.56 – 8.79)	0.26	2.88 (0.43 – 19.14)	0.28
Bacterièmia	0.67 (0.22 – 2.05)	0.48	2.22 (0.45 – 10.89)	0.33
C-ITU	1.29 (0.55 – 3.00)	0.56		
RA-ITU	1.29 (0.57 – 2.90)	0.54	2.62 (0.75 – 9.11)	0.13
H-ITU	0.43 (0.12 – 1.51)	0.19	2.50 (0.39 – 15.84)	0.33
Tratament empíric inapropiat	1.47 (0.64 – 3.36)	0.37	1.30 (0.49 – 3.4)	0.60
No intervenció PROA	5.65 (2.04 – 15.63)	0.001	5.04 (1.52 – 16.76)	0.008

Taula 4. Pacients amb evolució clínica no valorable

	Dades insuficients a la història	Sense seguiment	Mort no relacionada amb la ITU*	Total
Cistitis	5	5	0	10
Pielonefritis	0	2	0	2
Prostatitis	1	1	0	2
Urosepsi	4	3	4	11
Altres	0	0	1	1
Total	10	9	5	26

*Tots eren pacients amb una malaltia crònica greu I 4 (80%) tenien una edat superior a 80 anys.

Cal destacar que durant el període intensiu en el qual una persona es va encarregar de revisar tots els cultius i de fer recomanacions de forma sistemàtica (setembre a desembre de 2015), el nombre d'intervencions fou significativament superior al de la resta del període de l'estudi (74% vs 42%; $P < 0.001$). Tanmateix, la mostra és insuficient per mostrar resultats concloents (Taula 5).

Taula 5. Nombre d'intervencions PROA en els períodes intensiu i no intensiu de l'estudi

	Període intensiu	Període no intensiu	<i>P</i>
Intervenció PROA			
Si	26 (74.3%)	78 (41.7%)	< 0.001
No	9 (25.7%)	109 (58.3%)	
Avís de cultiu			
Si	21 (60%)	51 (27.3%)	< 0.001
No	14 (40%)	136 (72.7%)	
Recomanació			
Si	20 (57.1%)	57 (30.5%)	0.002
No	15 (42.9%)	130 (69.5%)	

Les intervencions del PROA no van tenir un impacte significatiu quant als dies d'estada hospitalària, la durada del tractament, l'eradicació microbiològica, els reingressos o la mortalitat.

4.2.4 Impacte econòmic del PROA

En aquest estudi no es va objectivar un impacte econòmic com a conseqüència de les intervencions del PROA en aquestes infeccions (taules 6 i 7).

Taula 6. Anàlisi univariada dels costos: intervenció PROA vs no intervenció

	No PROA med [P ₂₅ -P ₇₅]	PROA med [P ₂₅ -P ₇₅]	P
Cost hospitalització	3807.93 (2403.96 – 6973.3)	5423.16 (3684.11 – 9674.61)	0.056
Cost dels antibiòtics	22.6 (9.62 – 112.55)	98.28 (14.6 – 288.53)	0.002

Taula 7. Anàlisi univariada i multivariada dels costos d'hospitalització i antibiòtics

	DM* (95% CI)	P	Ajustat	P
Costos				
hospitalització				
Intervenció	1615.23 (33.14 - 3197.32)	0.045	1351.17 (-234.26 - 2936.60)	0.094
Edat	3.26 (-53.83 - 60.36)	0.91	-1.89 (-69.40 - 65.62)	0.956
Sexe	-1047.19 (-2699.65 - 605.27)	0.21	-691.61 (-2165.26 - 782.05)	0.355
MCJ**	-208.94 (-1542.48 - 1124.60)	0.757	608.16 (-952.14 - 2168.46)	0.442
Xoc	2446.63 (-705.35 - 5598.61)	0.127	706.32 (-2087.67 - 3500.29)	0.618
Bacterièmia	53.55 (-2061.50 - 2168.50)	0.96	-339.58 (-2148.91 - 1469.76)	0.711
RA o H-ITU	2081.02 (43.82 - 4118.22)	0.045	2089.32 (88.50 - 4090.13)	0.041
Alternativa al carbapenem	-1043.48 (-3373.5 - 1286.54)	0.38	-109.85 (-2055.35 - 1835.65)	0.911
HAD	-805.56 (-3153.236 - 1542.116)	0.50	-1173.23 (-3179.80 - 833.34)	0.249
Cost dels antibiòtics				
Intervenció	75.68 (29.98 - 121.37)	0.001	-5.2325 (-62.62 - 52.16)	0.857
Edat	0.8232787 (-0.64 - 2.28)	0.27	-0.065 (-2.03 - 1.90)	0.948
Sexe	-74.49 (-119.9752 - -29.00)	0.001	-14.665 (-70.44 - 41.11)	0.605
MCJ	-45.08 (-78.52 - 11.64)	0.008	-6.5175 (-62.30 - 49.27)	0.818
Xoc	146.44 (57.01 - 235.87)	0.001	38.69 (-77.21 - 154.59)	0.51
Bacterièmia	168.09 (113.94 - 222.24)	< 0.001	127.31 (51.08 - 203.54)	0.001
RA o H-ITU	79.23 (28.49 - 129.97)	0.002	3.42 (-66.72 - 73.55)	0.92
Alternativa al carbapenem	-254.06 (-327.56 - -180.56)	< 0.001	-96.29 (-176.74 - -15.84557)	0.019
HAD	147.49 (83.53 - 211.45)	< 0.001	119.57 (32.94 - 206.20)	0.007

Maneig ingressat	104 (50.62 - 157.38)	< 0.001	40.81 (-32.14 - 113.76)	0.27
------------------	----------------------	---------	-------------------------	------

*DM: Diferència de Medianes

**MCJ: Índex de McCabe Jackson

5 DISCUSSIÓ

5.1 Impacte clínic i econòmic de la producció de BLEE en les ITU per *E. Coli*

És ben conegut que les infeccions causades per enterobacteris productors de BLEE s'associen amb la prescripció de tractaments empírics inadequats, pitjor evolució clínica i un increment del consum de recursos sanitaris^{35,37-41,46,47,55,80}. A continuació s'analitzarà de forma detallada l'impacte que es deriva de la producció de BLEE en infeccions produïdes per *E.coli* en el focus urinari.

5.1.1 Impacte clínic de les ITU per *E.coli* BLEE

Són múltiples els estudis que analitzen l'impacte clínic de la producció de BLEE en infeccions per *E.coli*^{20,44,81-86}, però es troba menys literatura disponible referent al focus exclusivament urinari^{45,86} i n'és ben escassa quan es centrem en el focus urinari produït exclusivament per *E.coli*⁸⁶. El nostre estudi es va basar en pacients amb diagnòstic d'ITU per *E.coli* que requerien hospitalització i mostrà que la presència de BLEE fou l'únic factor associat a una pitjor evolució clínica. Les dades sobre l'impacte clínic que té la producció de BLEE en les infeccions urinàries per *E.coli*, s'extreuen principalment d'estudis realitzats en bacterièmies^{35,38-41,43,44,87}.

Una metanàlisi realitzada per Rottier i col.⁴³ demostrava que la producció de BLEE en bacterièmies per enterobacteris era un factor de risc de mortalitat. Aquesta metanàlisi incloïa 32 estudis amb un total de 9812 pacients, que com a objectiu primari tenien la mortalitat en infeccions bacterièmiques produïdes per enterobacteris productors de BLEE.

El risc relatiu no ajustat combinat dels 32 estudis per mortalitat associada amb la producció de BLEE fou de 2.35 (IC95% 1.90 – 2.91). El RR ajustat, obtingut de 15 estudis en els quals s'havia fet una anàlisi multivariada, fou de 1.52 (IC95% 1.15-2.01) i quan s'ajustava pel tractament antibiòtic inadequat, aquest era de 1.37 (IC95% 1.04-1.82). Per tant, aquest estudi conclou que la producció de BLEE és un factor de risc independent de mortalitat en les infeccions bacterièmiques per enterobacteris productors de BLEE, però que es veu influïda pel tractament empíric inadequat quan s'ajusta amb aquesta variable.

Per poder fixar-nos més específicament en les infeccions urinàries, ens centrarem en la revisió d'estudis en els quals la proporció d'aquestes queda ben definida, així com la implicació que hi té la producció de BLEE en la seva evolució clínica.

Un estudi realitzat per Maslikowska i col.⁸⁰ al Canadà amb disseny de casos i controls retrospectiu va analitzar l'impacte de la producció de BLEE en les infeccions produïdes per *E.coli* i *Klebsiella* spp. Aquest treball va incloure 75 casos emparellats amb 75 controls de pacients hospitalitzats, dels quals un 71 % en cada branca eren infeccions urinàries i/o pielonefritis i el microorganisme aïllat era *E.coli* en el 81% dels casos i 67% dels controls. L'objectiu primari era avaluar la mortalitat per qualsevol causa als 14 dies post finalització del tractament antibiòtic. Entre els objectius secundaris es va incloure la mortalitat atribuïble a la infecció, el fracàs microbiològic, el fracàs clínic i els costos. Es va definir com a fracàs clínic l'absència de resolució dels signes i símptomes de la infecció al final i 14 dies després de finalitzat el tractament. Es va concloure que els pacients que tenien infecció

per microorganismes amb producció de BLEE tenien més risc de fracàs clínic amb un RR de 2.38 (IC95% 1.11-9.51; $p = 0.004$), sense objectivar-se diferències entre *E.coli* i *Klebsiella*. Tot i el gran predomini de les infeccions urinàries en aquest estudi, no hi ha informació detallada per aquest focus. A més del fracàs clínic, aquests pacients també tenien més risc de mortalitat per qualsevol causa (es discuteixen els resultats econòmics en l'apartat adient).

Kang CI i col.⁸⁸ van realitzar un estudi retrospectiu on van incloure una cohort de 865 pacients amb diagnòstic de bacterièmia per *E.coli* d'adquisició comunitària (entre els quals 153 considerats IRAS) amb un total de 82 productors de BLEE (9.5%). Els focus d'infecció més freqüents foren la bacterièmia primària i l'urinari (casos 43% vs. 29% i controls 22% vs. 40%, respectivament). Quant a les dades d'evolució clínica es va avaluar la mortalitat als 30 dies i la taxa de fracàs clínic (es considerà millora clínica quan s'objectivà resolució de símptomes, leucocitosi i tots els signes d'infecció al 7è dia i fracàs clínic en els pacients que no experimentaven millora clínica o tenien un deteriorament en qualsevol dels paràmetres clínics). En aquest estudi no es van objectivar diferències quant a l'evolució clínica als 7 dies, però si es va veure que la producció de BLEE era un factor de risc independent de mortalitat en l'anàlisi multivariada amb un RR de 2.99 (IC95% 1.01-8.84; $P = 0.048$), principalment en els pacients amb bacterièmia primària, malaltia hepàtica o IRAS. No es van aportar dades específiques en el focus urinari.

El mateix grup, realitzà un nou estudi retrospectiu amb una cohort de 92 pacients amb bacterièmia d'adquisició comunitària (definida com d'adquisició no intrahospitalària) per

E.coli BLEE per tal d'avaluar l'evolució clínica i la mortalitat, tenint en compte aquest cop els diferents tractaments emprats⁸². En aquest estudi el focus d'infecció més freqüent fou l'urinari (39%), seguit del biliar (27%) i altres. Aquest estudi va analitzar novament la mortalitat global als 30 dies i la resposta clínica inicial (aquesta última definida com la remissió de la febre i millora dels símptomes a les 72h). La mortalitat global als 30 dies fou d'un 10.9% i no va haver-hi diferències quant a la resposta inicial. A l'anàlisi multivariada els factors relacionats amb la mortalitat foren la sèpsia greu i la malaltia hepàtica. El retard en rebre un tractament adequat no es va relacionar amb una major mortalitat, si després de l'obtenció dels resultats microbiològics s'adequava el mateix. Novament, tot i ser les més freqüents, no ens aporten dades específiques en infeccions urinàries.

En contraposició als resultats dels estudis esmentats prèviament, un estudi d'un grup xinès realitzat a una àrea amb una elevada endèmia d'*E.coli* productor de BLEE, no mostrava diferències quant a l'evolució clínica en les infeccions bacterièmiques produïdes pel mateix⁸⁵. Aquest és un estudi retrospectiu en el qual es van revisar un total de 875 pacients amb hemocultiu positiu per *E.coli*, dels quals 207 (24%) foren productors de BLEE. Se'n van excloure 3, i finalment s'inclouen a l'estudi 204 pacients. El principal focus d'infecció fou l'urinari (44%), seguit del biliar (23%) i altres. Es van analitzar les diferents pautes antibiòtiques prescrites, i no es van observar diferències en termes de mortalitat en relació al tractament empíric rebut (adequat vs inadequat) ni entre l'ús de carbapenem empíric comparat amb altres antibiòtics.

Un dels pocs estudis d'enterobacteris productors de BLEE realitzat exclusivament en

infecció urinària és el que va aportar l'equip de McVane i col.⁴⁵. Aquest estudi es va basar en una cohort emparellada de pacients amb diagnòstic d'ITU per *E.coli* o *Klebsiella* species. Aquest grup va fer un recull de 110 pacients (50 BLEE i 50 no BLEE), dels quals un 80% foren *E.coli*. Es van veure més fracassos a la teràpia inicial en els casos de BLEE, resultant en un temps més llarg fins rebre tractament antibiòtic adequat; aquest fracàs al tractament inicial fou superior en els pacients que rebien un beta-lactàmic no carbapenem vs carbapenem ($p < 0.001$). No es van objectivar diferències quant a evolució clínica, mortalitat o reingressos, però entre els pacients amb producció de BLEE, els que havien rebut un tractament adequat en les primeres 48 hores tenien més probabilitat de tenir una correcta evolució clínica, a més els pacients amb BLEE necessitaren més sovint un canvi d'antibiòtic. Tots els casos de fracàs clínic en el grup de BLEE havien rebut un antibiòtic inadequat les primeres 48h.

Finalment, es descriu un estudi recent realitzat exclusivament en infecció urinària per *E.coli* BLEE⁸⁶. Es tracta d'un estudi de casos i controls d'una cohort retrospectiva de pacients amb diagnòstic de pielonefritis aguda per *E.coli* BLEE d'adquisició comunitària, en el qual l'objectiu primari era l'avaluació de la curació tant clínica com microbiològica. S'inclouen 75 casos i 225 controls. En aquesta cohort els pacients amb *E.coli* BLEE rebien un tractament empíric inadequat més sovint, passaven més temps fins rebre un tractament adequat, rebien més dies de tractament antibiòtic i una tenien una durada hospitalària més llarga. La gravetat de la malaltia fou similar en ambdós grups. Els pacients amb BLEE experimentaven més sovint una millora simptomàtica en l'avaluació als 3 dies

(RR 2.11; IC95%, 1.16 – 3.85; P = 0.015), en canvi, no es van objectivar diferències en la resposta clínica als 7 dies ni en la curació clínica i microbiològica entre els grups de BLEE i no BLEE. Els factors independents relacionats amb mala evolució clínica foren el xoc sèptic (RR 6.16; IC95%, 2.08-18.26; P = 0.001) i l'estat d'immunosupressió (RR 4.59; IC95%, 1.72-12.33; P = 0.002). La millora clínica més ràpida en els pacients amb BLEE, tot i el retard en rebre un tractament adequat es justifica, en part, per una discrepància entre la susceptibilitat *in vitro* reportada i l'eficàcia clínica deguda a les elevades concentracions que assoleixen els antibiòtics utilitzats en orina. Per altra part, es pot justificar per la presència en *E.coli* BLEE de múltiples gens de resistència, que causen possiblement una disminució del *fitness* comportant una menor virulència⁸⁹⁻⁹¹.

Les dades del nostre estudi es basen en una cohort de 60 casos d'infecció urinària per *E.coli* BLEE comparada amb 60 controls no BLEE. Els resultats mostraven que la producció de BLEE, ajustada pel tractament empíric inadequat, entre d'altres, era un factor de risc independent de fracàs clínic al 7è dia. Cal destacar l'heterogeneïtat de la mostra quant a les síndromes analitzades, com a important limitació quant a l'anàlisi i interpretació d'aquestes dades. Un resultat que resulta, d'entrada, sorprenent al present estudi, és que els casos de pielonefritis s'associaven amb un risc menor de fracàs clínic. Aquesta dada podria explicar-se pel fet que els pacients amb diagnòstic de pielonefritis rebien tractament apropiat en un interval de temps més curt comparat amb les altres síndromes. Es podria justificar aquest interval més curt pel fet que la pielonefritis és una síndrome amb un diagnòstic clínic que resulta més evident que en altres síndromes i, per tant,

s'arriba a una aproximació diagnòstica d'una forma més ràpida i secundàriament a un inici de tractament orientat a la ITU més precoç. La insuficient grandària de la mostra i el fet de tenir una considerable proporció de síndromes no greus, van fer impossible analitzar els resultats clínics en termes de mortalitat.

En resum, es podria dir que la producció de BLEE en infeccions urinàries per *E.coli* podria estar implicada en una pitjor evolució clínica, en part relacionada amb la inadequació del tractament empíric rebut i el retard en la prescripció d'un tractament adequat. Tot i que les infeccions per *E.coli* BLEE poden tenir un pitjor pronòstic en termes de mortalitat quan es tracta d'infeccions greus, aquest no ha estat demostrable en el focus urinari, probablement per tractar-se d'un focus que drena espontàniament en els casos no complicats i on la disponibilitat dels fàrmacs resulta superior a altres focus tot i no assolir unes concentracions inhibidores òptimes.

5.1.2 Impacte econòmic de les ITU per *E.coli* BLEE

En relació al consum de recursos sanitaris, diversos estudis previs han demostrat l'increment en l'estada hospitalària i els costos de les infeccions causades per enterobacteris productors de BLEE, comparades amb les no BLEE^{17,35-37,40,45,46}. Al nostre estudi, els pacients amb infeccions per *E.coli* BLEE tenien una mitja de 3 dies més d'ingrés hospitalari i requerien més sovint hospitalització a domicili que els no BLEE.

Existeix una relació entre el desenvolupament de resistències antimicrobianes i l'increment dels costos sanitaris³⁶. Múltiples estudis previs han demostrat que un

increment dels costos deguts a infeccions per microorganismes productors de BLEE comparat amb els no BLEE^{35,38,40,42,45,46,48}. El present treball focalitzava en ITU per *E.coli* i mostrà que les produïdes per *E.coli* productor de BLEE que requerien hospitalització generaven costos més elevats. El cost total dels episodis fou significativament major en el grup de BLEE que en el de no BLEE (amb una mitjana de 2000 euros més). Dins d'aquests costos, es van desglossar el consum realitzat per part de farmàcia, laboratori i interconsultes, trobant-se únicament diferències en el consum de farmàcia (principalment en relació al cost dels antibiòtics). A l'anàlisi multivariada, els factors independents associats al major cost dels episodis foren: sexe masculí, insuficiència renal crònica, l'ús d'hospitalització domiciliària i la presència de BLEE.

Altres estudis en *E.coli* BLEE en infeccions bacterièmiques, no només demostraren que la presència de BLEE incrementava el cost de l'ingrés, sinó que a més retardaven l'inici del tractament empíric⁴⁸ i rebien més sovint un tractament antibiòtic empíric inapropiat⁴⁰. Al nostre estudi no vam poder demostrar una associació entre el temps que passava fins rebre un antibiòtic apropiat i l'increment del cost de l'episodi.

5.1.3 Relació amb l'hospitalització a domicili i el tractament antibiòtic domiciliari endovenós

Al nostre estudi el cost de l'hospitalització domiciliària fou d'uns 2.347€ més en el grup de les BLEE que en les no BLEE, incrementant així de forma significativa el cost global de l'episodi en aquest grup. Tenint en compte aquestes dades, val la pena analitzar el paper de l'hospitalització a domicili (HAD) i el tractament antibiòtic domiciliari endovenós

(TADE). Les primeres experiències amb TADE daten dels anys 70⁹² i la primera descripció publicada d'un programa de TADE a Espanya fou al 1987⁹³ en nens afectats de fibrosi quística. Des de llavors hi ha hagut un creixent interès per la TADE i els seus beneficis en les unitats d'HAD a Espanya. Tanmateix, existeix poca literatura sobre TADE i infeccions per microorganismes multiresistents⁹⁴.

Donat que al nostre estudi l'hospitalització domiciliària fou una variable que influïa de forma significativa en l'impacte econòmic, es necessari aturar-se a reflexionar sobre la seva utilitat, tant en termes clínics com econòmics. Aquest estudi mostrava un increment dels costos dels episodis relacionats principalment amb els costos de farmàcia. Aquí cal remarcar la implicació d'ertapenem com a antibiòtic que encareix els episodis i que, el fet d'utilitzar aquest antibiòtic, justament, fa el que pacient sigui un candidat ideal per TADE, per la forma d'administració del mateix [1 cop al dia, a diferència d'altres opcions per BLEE com podrien ser meropenem, imipenem o altres beta-lactàmics amb inhibidors de beta-lactamases (BLIBL)]. El preu d'ertapenem, al no disposar-se del genèric, gairebé quadruplica el dels altres carbapenems per tant és un potencial factor responsable de l'encariment de l'hospitalització a domicili, alhora que també pot ser responsable d'un estalvi en els dies d'ingrés hospitalari. Els beneficis d'utilitzar ertapenem front a altres carbapenems quan no hi ha alternativa als mateixos són, per una banda, de naturalesa ecològica, ja que suposa una desglonament en l'espectre antimicrobià (no té activitat antipseudomònica ni front *Acinetobacter baumannii* ni enterococ) i de comoditat (administració cada 24h). Altres opcions terapèutiques que es podrien valorar més sovint

en règim d'hospitalització domiciliària serien P/T o un aminoglucòsid (en cas de tenir un microorganisme sensible). Tanmateix, l'administració de P/T resulta més complexa pel fet d'haver d'administrar-se en infusió continua a hospitalització domiciliària i els aminoglucòsids no sempre seran una opció per la seva potencial nefrotoxicitat. Per tant, ertapenem continua sent una opció molt adient en el maneig ambulatori d'aquestes infeccions, amb la principal limitació econòmica. Un estudi retrospectiu en el qual s'administrava ertapenem en règim d'hospitalització domiciliària en 24 casos d'ITU per gramnegatius productors de BLEE demostrà l'eficàcia i seguretat d'aquesta estratègia, a més de l'estalvi de 238 llits/dies (bed days)⁹⁵. Altres aspectes a tenir present quan parlem d'estalvi de recursos sanitaris, és que la HAD redueix el temps d'estada hospitalària i, per tant, les complicacions que en deriven, podent així mateix suposar un estalvi quant a prolongació de l'ingrés o reingressos, així com dels costos, com suggereix l'estudi recentment publicat pel grup espanyol de Gonzalez-Ramallo i col.⁹⁶. Aquest és un estudi multicèntric, realitzat en tres unitats espanyoles d'hospitalització domiciliària, en el qual es van seleccionar els casos amb infecció documentada que requerien tractament intravenós. Es van analitzar 1324 episodis en 1190 pacients en el període d'estudi de 2 anys. El diagnòstic més freqüent fou la infecció urinària complicada (29.8%). Es va obtenir una taxa de curació de la infecció del 91.5% i el cost mig de cada episodi fou de 6.707€, del qual el cost mig de l'hospitalització domiciliària suposava un 20.2% (1356€). Les principals despeses derivaven del cost del personal sanitari (46%), seguit dels costos de farmàcia (39%). Analitzant el cost total de l'episodi, el de diari de l'hospitalització convencional i el de l'hospitalització domiciliària, en aquest estudi es conclou que el cost mig de la HAD per

TADE suposava un estalvi del 80% respecte a l'hospitalització convencional.

Per tant, en relació a la HAD, TADE i BLEE, seria adient realitzar un estudi específic de cost-efectivitat per analitzar l'eficiència de l'hospitalització domiciliària vs l'hospitalització convencional als nostres centres.

5.2 Desenvolupament d'un PROA i enfoc a ITU per *E.coli* BLEE

El significatiu impacte de la producció de BLEE en el maneig i l'evolució clínica de les ITU per *E.coli* ens porta a desenvolupar estratègies per identificar i prevenir resistències. Un dels principals factors de risc que influeixen en el desenvolupament de resistències antimicrobianes és l'ús previ d'antibiòtics¹³⁻²¹, és per tant necessari focalitzar els nostres esforços en millorar i mesurar l'ús adequat dels antimicrobians. Per afrontar aquest problema, el nostre centre ha anat implementant un programa d'optimització d'antimicrobians (PROA) al llarg dels darrers anys seguint les recomanacions de la SEIMC⁵³. Un equip d'especialistes en malalties infeccioses i antibioticoteràpia treballa a diari revisant les prescripcions d'antibiòtics per tal de recomanar el tractament antibiòtic més adient (buscant, entre d'altres, alternatives als carbapenems per tractar les ITU per enterobacteris productors de BLEE). A més, des de l'equip de PROA es treballa constantment en les guies locals d'antibioticoteràpia per optimitzar-ne l'ús.

A continuació s'exposarà l'impacte, tant clínic com econòmic, que les diferents actuacions del PROA tenen sobre les ITU per *E.coli* BLEE.

5.2.1 Impacte clínic del PROA en les ITU per *E.coli* BLEE

Nombrosos estudis demostren un impacte positiu dels PROA en el maneig d'infeccions^{51,59,68-70,97,60-67}, però no existeix tanta literatura quan es tracta d'infeccions urinàries^{66,71,98,99} i no existeixen treballs específics en *E.coli* BLEE.

En el segon treball aquí realitzat es van revisar les infeccions urinàries causades per *E.coli* productor de BLEE en els anys 2014 i 2015, la seva relació amb les intervencions de PROA realitzades, i l'impacte que aquestes hi van tenir. Els resultats de l'estudi mostren un clar impacte positiu en termes d'evolució clínica dels pacients en els casos en els quals s'havia realitzat algun tipus d'intervenció respecte dels no intervinguts. Aquest impacte resulta principalment a expenses dels pacients ambulatoris. L'explicació d'aquest fet radicaria en que els pacients ingressats reben un seguiment més estret i resulta més fàcil que els metges responsables revisin els cultius en curs i segueixin l'evolució clínica dels pacients. En aquests, el paper de l'equip de PROA és assegurar un tractament empíric adequat en base a les guies clíniques locals, un tractament dirigit adequat en el moment de l'obtenció dels resultats de microbiologia, i un seguiment de l'evolució, així com de les toxicitats i possibles efectes adversos. En canvi, els pacients ambulatoris (principalment altes d'urgències) en els quals sovint no s'ha fet un seguiment, tenen més probabilitats de fracassar si no s'identifica una mala evolució i/o un tractament inadequat. Per tant, és lògic que en els pacients ambulatoris en els quals s'ha fet un seguiment per part de l'equip de PROA (consistent en una revisió dels cultius i el tractament prescrit a l'alta, per tal d'assegurar una adequació del mateix, i , en cas contrari, contactar amb el pacient), aquest hi tingui un major impacte que en els pacients ingressats, que en tots els casos si tenen un seguiment clínic per part dels seus metges responsables.

Donat que la implantació de les activitats del PROA ha estat progressiva al llarg dels darrers anys, quant al nombre d'intervencions realitzades, aquest fou creixent al llarg dels mesos de l'estudi, tant els avisos de cultiu positiu al prescriptor com les recomanacions de tractament per part del PROA al mateix. En aquest sentit cal destacar un període d'inflexió, en el qual es van intensificar de forma considerable aquestes mesures (a partir del setembre de 2015). Les intervencions en aquests darrers mesos inclosos a l'estudi (de setembre de 2015 a desembre de 2015) foren considerablement superiors a la resta del període d'estudi de forma global (74% vs 42%; $p < 0.001$), destacant un percentatge d'avisos de cultiu positiu incrementat en un 33% i les recomanacions en un 27% (Veure taula 4, segon treball). Tanmateix, tot i que pensem que l'impacte del PROA serà major amb aquestes estratègies intensificades, la mostra en aquest període d'estudi és insuficient per extreure'n dades concloents.

Quant als pacients de maneig hospitalari, no es pot concloure que les intervencions de PROA hagin tingut un impacte clínic positiu quan analitzem aquest grup per separat. Tanmateix, el fet que hi hagi hagut més intervencions de forma significativa en certs grups considerats amb més risc de fracàs clínic (manipulació urològica prèvia, cirrosi hepàtica, presa d'antibiòtic previ, bacterièmia, adquisició nosocomial) pot suggerir que el fet d'intervenir en aquests grups podria estar-ne millorant el pronòstic.

Si revisem la literatura recent, trobem un estudi de cohorts retrospectiu que comparava

pacients homes afectats d'ITU complicada, en una etapa pre i post establiment d'un PROA, mostrava una millora en els resultats clínics, una reducció en la durada del tractament, reducció d'estada hospitalària sense més reingressos, així com una reducció en els costos en relació a l'ús d'antibiòtics⁷⁰. En aquest estudi es va excloure un període de 3 anys entre pre i post intervenció, donat que hi havia certes inconsistències a l'equip PROA, ja que es tractava del període en que aquest programa es trobava en progressiva implantació. En aquest sentit, al nostre estudi no es pot excloure un període d'implementació, donat que podem considerar que aquesta ha estat progressiva al llarg del mateix, i es preveu una substancial millora de l'impacte de les activitats PROA amb la incorporació d'un especialista amb dedicació exclusiva per coordinar i executar aquestes tasques.

5.2.2 Impacte econòmic del PROA en les ITU per *E.coli* BLEE

Els costos atribuïbles a les resistències antimicrobianes són considerables, i d'aquí el paper que tenen els programes de prevenció en els potencials beneficis econòmics¹⁰⁰. Existeixen nombrosos estudis que mostren un impacte positiu dels PROA en termes de consum de recursos sanitaris i estalvi econòmic^{56-58,60,63,70,101-103}.

Una recent revisió sistemàtica realitzada per Karanika i col.⁹⁷ que incloïa 26 estudis amb períodes pre i post implementació del PROA demostrava que aquest tenia un impacte positiu en la reducció del consum d'antimicrobians. En aquest estudi es va observar que el consum total d'antimicrobians després de la implementació del PROA es reduïa en un 19.1% (IC95%, 7.5 – 30.1) de forma global, mostrant un benefici superior en les

intervencions realitzades en unitats de cures intensives, en les quals arribava fins un 39.5% (IC95% = -72.5 a -6.4). També es va descriure un impacte quant a la reducció en els antimicrobians d'ús restringit que fou del 26.6% (IC95%, 0.8 – 52.3). Aquesta disminució del consum es traduïa en una reducció en l'ús d'antimicrobians d'ampli espectre, el cost global dels antimicrobians i l'estada hospitalària. A més aquest estudi analitza paral·lelament la taxa de microorganismes multiresistents, mostrant una disminució global de la mateixa en els casos de *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina, *Pseudomonas aeruginosa* resistent a imipenem i *Klebsiella* spp productor de BLEE, no objectivant-se aquesta reducció en el cas d'*E.coli*.

Tot i aquest impacte positiu dels PROA que els diferents estudis han demostrat quant a l'estalvi econòmic, al nostre estudi no s'ha pogut demostrar aquest impacte. Aquest fet pot atribuir-se en part a la petita grandària de la mostra i el caràcter retrospectiu de l'estudi, però considerem important tenir en compte el fet que sovint l'equip de PROA havia recomanat una desglonament terapèutic de meropenem o imipenem a ertapenem (amb un cost considerablement superior) amb intenció de reduir la pressió antibiòtica front a *Pseudomonas* spp i *Acinetobacter baumannii*. Per altra part, com s'ha comentat ja prèviament, el fet d'utilitzar ertapenem front a altres carbapenems, contribueix a reduir l'estada hospitalària quan aquest s'utilitza en règim d'hospitalització domiciliària o als hospitals de dia, i per tant, s'hauria de realitzar una anàlisi de cost-benefici quan s'utilitza aquesta estratègia per valorar-ne l'impacte real, idealment de forma prospectiva.

5.3 Possibilitats d'intervenció d'un PROA en les ITU per *E.coli* BLEE

En aquest apartat es revisaran i criticaran els diferents punts d'actuació del PROA implementats fins el moment al Parc de Salut Mar, les estratègies emprades, els punts febles i les futures possibilitats de millora per tendir a assolir l'excel·lència. Entre els possibles punts i moments d'intervenció on poden tenir un paper les activitats realitzades per part dels PROA, analitzarem els següents: les factors de risc d'adquisició de BLEE, el diagnòstic ràpid de les mateixes i l'optimització del tractament (en aquest punt es considerarà la desglanament, el pas a via oral i l'adequació segons antibiograma, així com les possibles alternatives als carbapenems).

5.3.1 Factors de risc d'adquisició d'*E.COLI* BLEE

Quant als factors de risc per la producció de BLEE, al primer treball aquí exposat van destacar la cirrosi, la incontinència urinària, la presa d'antibiòtics en els 3 mesos previs i les infeccions relacionades amb l'assistència sanitària com a lloc d'adquisició. Tanmateix, múltiples estudis han relacionat les BLEE amb altres factors de risc com són el sexe masculí¹⁰⁴, els catèters urinaris^{13-16,20}, l'edat avançada^{13,18}, la immunosupressió¹⁵ i inclús els viatges a zones d'alta prevalença^{105,106}. Donat que el tractament empíric inadequat és el principal factor de risc de mortalitat en les infeccions bacterièmiques per *E.coli* BLEE i incrementa significativament el temps d'estada hospitalària⁸³, la identificació dels principals factors de risc per l'adquisició de BLEE és un important punt a tenir present de cara a una adequada prescripció d'antibiòtics empírics. En aquest sentit, el grup italià de

Tumbarello i col. proposen un sistema de puntuació per identificar els pacients amb risc basant-se en sis variables: hospitalització recent, derivació d'un altre centre sanitari, índex de comorbiditat de Charlson, presa recent de beta-lactàmics i/o fluoroquinolones, catèter urinari recent i edat igual o superior a 70 anys¹³. Un estudi posterior realitzat a EEUU i basat en el previ, validava aquest sistema de puntuació¹⁵. Aquest model podria servir com a eina per establir mesures de control d'infeccions en el moment de l'ingrés. A més, en els casos d'infeccions greus, podria servir també per decidir un tractament empíric adequat fins l'obtenció dels resultats de microbiologia.

En aquest punt, s'ha de tenir present l'epidemiologia local per tal d'establir unes guies i protocols de tractament empírics adaptats a la mateixa. En el nostre cas, en els últims anys hem observat una creixent prevalença d'*E.coli* resistent a cefalosporines de tercera generació, situant-se aquesta en un 17.9% al 2015, i en concret amb producció de BLEE un 14.9%. Segons les dades del segon treball realitzat, on s'analitzaven totes les ITU per *E.coli* BLEE diagnosticades als anys 2014 i 2015, es pot observar una sensibilitat a P/T > 75%, tant en soques comunitàries com nosocomials, a fosfomicina > 90% i a aminoglucòsids entorn al 60%. En canvi, s'observen sensibilitats molt inferiors per A/C, cotrimoxazol i ciprofloxacina (Veure annexes 1 i 2). En base a aquestes dades i , tenint present que *E.coli* és el principal microorganisme implicat en les infeccions urinàries, es va actualitzar el protocol de tractament empíric local a principis de 2016 on es va escollir P/T associat a un aminoglucòsid com a tractament empíric de les infeccions urinàries greus o amb factors de risc per microorganismes multiresistents (Veure annex 3). En els casos de xoc sèptic es

va mantenir un carbapenem com a primera opció terapèutica.

5.3.2 Diagnòstic precoç de les BLEE

Les tècniques microbiològiques convencionals per la detecció de BLEE consisteixen essencialment en proves fenotípiques a partir de la soca aïllada, la major part d'elles basades en l'activitat inhibidora de l'àcid clavulànic. Entre elles trobem la tècnica de difusió amb disc (on la presència de BLEE es sospita no només per la resistència o disminució de l'halo d'inhibició d'alguns o tots els substrats, sinó també per l'efecte sinèrgic produït entre les cefalosporines d'ampli espectre o monobactams i l'àcid clavulànic) o la tècnica de difusió en gradient (E-test amb tires combinades de cefalosporines amb i sense inhibidor). La sensibilitat i especificitat d'aquests tests oscil·len entre el 80 i el 95%¹⁰⁷. Aquestes proves fenotípiques de detecció de BLEE requereixen un mínim de 24-48 hores des que el producte patològic arriba al laboratori i es fa l'aïllament i cultiu del bacteri, i fins l'obtenció de l'antibiograma. Aquests temps condueixen a un possible retard en l'inici d'un tractament apropiat. Les tècniques de detecció molecular de BLEE a partir de la mostra (PCR i seqüenciació), són una alternativa interessant, però tenen costos més elevats i requereixen de personal capacitat i determinades instal·lacions, els quals no estan disponibles en laboratoris no especialitzats^{108,109}.

En el nostre cas, la implicació de l'equip de PROA en el diagnòstic de les infeccions per *E.coli* BLEE, s'ha centrat en fer arribar el resultat positiu de BLEE al clínic responsable amb la major rapidesa possible. El circuit seguit consisteix en la que informació d'un cultiu positiu per *E.coli* BLEE per part del microbiòleg és remesa al clínic especialista en malalties

infeccioses i a la infermera responsable del control d'infeccions via correu electrònic. L'especialista en malalties infeccioses és l'encarregat de contactar i fer arribar aquesta informació al metge responsable un cop revisada la història. Tot i assumint que aquesta informació es fes arribar al metge de forma immediata, un cop obtingut el cultiu positiu, aquesta no estarà disponible fins un mínim de 48-72 hores. Aquest lapse de temps fa que, inevitablement, no puguem parlar d'una optimització ràpida a l'inici del tractament.

A aquest respecte, existeixen estudis que investiguen tests de detecció ràpida per identificar de forma precoç els microorganismes productors de BLEE, els quals podrien resultar útils per orientar el tractament de primera línia inicial. Nordmann i col.¹¹⁰ proposen un nou test (ESBL NDP test) basat en una tècnica dissenyada per identificar la hidròlisi de l'anell beta-lactàmic d'una cefalosporina (cefotaxima) que és inhibida amb l'addició de tazobactam. La sensibilitat i especificitat de la tècnica foren del 92.6% i 100%, respectivament, essent la sensibilitat per CTX-M del 100% (alguns casos de microorganismes productors de BLEE sensibles a cefotaxima no es detectaven). Els resultats del ESBL NDP test s'obtenen en menys d'una hora. Un estudi posterior¹¹¹, aplicava aquesta tècnica directament a partir d'una mostra d'orina, amb una sensibilitat i especificitat del 98 i 99,8%, respectivament, i un temps mig d'obtenció dels resultats de 15 minuts. Aquesta tècnica, fàcil i poc costosa, podria ser una eina útil a implementar als hospitals en els pròxims anys, contribuint a una adequació ràpida del tractament en cas de positivitat i una possible reducció en l'ús dels carbapenems innecessaris.

L'espectrometria de masses amb MALDI-TOF està tenint una important aplicació en els darrers anys per la identificació de bacteris i fongs als laboratoris de microbiologia en hospitals terciaris, i comença a utilitzar-se cada cop més pels seus beneficis en relació al diagnòstic ràpid i pels aspectes econòmics que implica. L'oferta que ens pot aportar aquesta tècnica seria òptima si ens permetés conèixer al mateix temps la sensibilitat als antimicrobians dels microorganismes que identifica. En aquest sentit ja es disposa d'estudis que han desenvolupat mètodes per detectar diferents antibiòtics i els seus productes de degradació després de la hidròlisi per beta-lactamases d'enterobacteris. El grup de Sparbier i col.¹¹² va aconseguir identificar diferents tipus de beta-lactamases (BLEE i KPC), utilitzant diferents inhibidors com són d'àcid clavulànic, tazobactam i àcid aminofenilborònic. Un estudi de Clerc O i col. realitzat posteriorment¹¹³ demostrava un impacte positiu en el maneig antibiòtic d'infeccions bacterièmiques per gramnegatius en les quals s'havia realitzat la identificació dels mateixos mitjançant MALDI-TOF. En aquest estudi s'indicava un tractament empíric amb cefalosporines de tercera generació quan es descartava la producció de beta-lactamasa tipus AmpC. L'ús d'aquesta tècnica ha demostrat ser cost-efectiu i estalviar en consum de recursos sanitaris¹¹⁴.

Una nova tècnica diagnòstica comercialitzada recentment és el sistema Accelerate Pheno™. Aquest es un sistema que utilitza una tecnologia d'hibridació fluorescent automatitzada *in situ* amb una anàlisi de morfocinètica cel·lular proporcionant una ràpida identificació d'espècie (entorn a 90 minuts) i susceptibilitat als antimicrobians (aproximadament 7 hores) a partir d'una mostra d'hemocultiu positiu. Es tracta d'una

tècnica fàcil d'utilitzar i que no requereix coneixement tècnic específic i menys de 5 minuts de manipulació¹¹⁵. Diferents estudis han demostrat la seva utilitat en infeccions per gramnegatius, amb una reducció significativa del temps fins la identificació i l'obtenció de la sensibilitat als diferents antibiogrames en infeccions bacterièmiques per aquests microorganismes¹¹⁶⁻¹¹⁸. Aquestes tècniques podrien tenir un impacte positiu tant el maneig i els resultats clínics de les infeccions urinàries per *E.coli* BLEE, així com suposar un estalvi econòmic a llarg termini.

5.3.3 Optimització del tractament

Quan parlem sobre adequació i optimització del tractament, no només ens referim a l'administració d'un antibiòtic correcte (apropiat) segons les dades de l'antibiograma, sinó també a l'administració d'una dosi òptima i l'ús de la via adequada, per assegurar una correcta penetració al lloc de la infecció⁵³.

L'optimització del tractament ha de passar per diferents estratègies, entre les quals s'ha de considerar els ajustos de dosi per insuficiència renal o hepàtica, per interaccions medicamentoses, el canvi de molècula per ajustar segons l'antibiograma, el desglonament, la teràpia seqüencial des de la via intravenosa a la via oral, i inclús la retirada del tractament quan la durada ha estat suficient o aquest no està indicat.

5.3.3.1 Desglonament terapèutic

Els antibiogrames s'han d'utilitzar com a eina útil per optimitzar l'ús dels antibiòtics i ajustar a l'espectre més reduït possible que permeti la sensibilitat obtinguda, evitant així

un excés en el consum d'antimicrobians i com a estratègia preventiva per l'aparició de resistències.

Tot i que no existeix unanimitat per definir el terme desglaonament terapèutic, aquest sempre es descriu com una reducció en l'espectre dels antimicrobians. Basant-nos en una revisió sistemàtica realitzada al 2015⁷⁹, al present treball es va definir desglaonament com una reducció o simplificació de l'espectre d'antibiòtics respecte del tractament empíric a un tractament únic i dirigit per antibiograma amb el següent ordre: meropenem o imipenem > P/T o ertapenem > A/C o cotrimoxazol o ciprofloxacina o fosfomicina.

A la nostra cohort de pacients es va realitzar un major nombre de desglaonaments en els casos en els quals hi havia una recomanació específica per fer-ho que en els que no la hi havia. Es va objectivar un taxa similar de curació clínica entre els grups de desglaonament i no desglaonament, i la durada del carbapenem era menor quan es desglaonava. Aquests resultats concorden amb els d'un estudi publicat al 2014 per Lew KY i col. en pacients en els quals el desglaonament terapèutic es feia des d'un carbapenem en un entorn endèmic de BLEE (majoritàriament infeccions urinàries). Aquest estudi demostrà una taxa similar de curació clínica amb escassos efectes adversos i una baixa incidència de resistències⁶⁵.

5.3.3.2 Teràpia seqüencial

La teràpia seqüencial o pas de tractament via intravenosa a tractament per via oral en el pacient que ha assolit una millora clínica de la infecció a tractar es comença a plantejar als anys 80, sota la terminologia anglesa de 'switch therapy'¹¹⁹⁻¹²¹. El concepte actual de

teràpia seqüencial implica que aquesta s'ha de realitzar el més aviat possible, sense que es vegi compromesa la resposta terapèutica. Aquest tractament no implica que s'hagi d'utilitzar la formulació oral de la mateixa molècula utilitzada de forma intravenosa, pot ser que no existeixi la mateixa i llavors es busqui un antimicrobià d'espectre semblant o inclús que el moment de la teràpia seqüencial s'aprofiti per realitzar una desglonament terapèutic. Idealment, les opcions terapèutiques en la teràpia seqüencial haurien de tenir les següents característiques: espectre antimicrobià semblant a la molècula iv, bona disponibilitat, farmacocinètica que permeti una administració oral cada 12 o 24 hores, bona tolerància (especialment gastrointestinal), baix potencial per seleccionar resistències i costos relativament barats¹²². La bona disponibilitat en orina de molts antibiòtics ha condicionat que la teràpia seqüencial s'hagi utilitzat de forma generalitzada en les infeccions urinàries^{123,124}.

La teràpia seqüencial ha demostrat reduir els costos dels tractaments antimicrobians, els efectes secundaris i les complicacions de la teràpia parenteral, així com una reducció en els dies d'estada hospitalària sense comprometre l'efectivitat del tractament en qüestió¹²⁵. Diferents estudis han mostrat que el pas precoç a via oral és igual d'efectiu en el tractament de pielonefritis agudes amb escassos efectes adversos^{123,126}. Al present estudi s'observa una reducció significativa en la teràpia intravenosa i els dies d'estada hospitalària quan els pacients passaven de tractament iv a oral, amb una taxa similar de curació clínica. El canvi a tractament oral es realitzava més freqüentment quan hi havia una recomanació específica per part de l'equip de PROA que quan no la hi havia.

Un treball recent realitzat als Països Baixos¹²⁷, estudiava un algoritme de decisió com a model predictor pel pas d'antibiòtic intravenós a oral basat en dades clíniques, tipus d'infecció i alternatives orals. En aquest model es generava una alerta quan es complien els criteris establerts, remetent-se els casos amb criteris de pas a via oral a l'especialista en malalties infeccioses, el qual avaluava cada cas i contactava el metge responsable del pacient en qüestió. Aquest sistema va demostrar ser efectiu en ajudar els equips de PROA amb la selecció de candidats pel pas a via oral, tot i que hauria d'avaluar-se'n la seva utilitat en entorns diferents on no existeixi el mateix suport a la prescripció.

Al segon estudi del present treball, malgrat haver-se observat un major nombre de desglonaments i passos a via oral en els casos d'intervenció, no es va poder demostrar una reducció en l'ús de carbapenems o durada de l'estada hospitalària de forma global en el grup intervingut.

5.3.3.3 Adequació del tractament

Els canvis en l'epidemiologia de les BLEE i, sobretot, la ràpida disseminació d'*E.coli* productor d'enzims de la família CTX-M com a causa d'infeccions comunitàries i nosocomials, obliga a revisar les pautes de tractaments emprats en les infeccions causades per aquests microorganismes. Sovint els carbapenems són el pilar del tractament en infeccions greus, però donat el risc que pot comportar l'augment en el consum dels mateixos, pel seu impacte tant ecològic com econòmic, és imprescindible seleccionar adequadament els pacients en els quals sigui necessari utilitzar-los, establir

mecanismes de control per garantir-ne un ús adequat i valorar estratègies per evitar-ne la seva sobre-utilització¹²⁸.

Un estudi recent realitzat a Catalunya pel programa VINCAt (sistema de vigilància de les infeccions nosocomials) demostrava un considerable increment en l'ús dels carbapenems. Es tracta d'un estudi retrospectiu, longitudinal i descriptiu, que analitzava l'ús dels carbapenems entre 2008 i 2015 en 58 hospitals afiliats al programa VINCAt, el qual fou calculat en dosis diàries definides (DDD)/100 pacients-dia. Es van incloure un total de 631 pacients, i es va observar un increment del 88.43% en l'ús dels carbapenems, els quals es va veure que es prescrivien de forma empírica en un 76.2% i, principalment, en infeccions urinàries i intraabdominals¹²⁹.

Tot i que algunes estratègies dels PROA en entorns amb una elevada prevalença de BLEE, promouen l'estalvi de l'ús d'aquests antibiòtics, aquesta estratègia pot resultar controvertida quan la taxa de resistència a altres antibiòtics és elevada⁷².

Així doncs, resulta imprescindible la revisió de la microbiologia local en cada àmbit per tal de poder elaborar unes guies de tractament adequades a la mateixa, i de les quals dependrà un ús òptim dels antimicrobians.

En el cas que ens ocupa, al segon estudi d'aquest treball, es va administrar un carbapenem de forma empírica en un 20% dels casos, la major part dels quals tenien una infecció

parenquimatosa (88%) i un terç dels mateixos presentaven bacterièmia. Dels pacients que van rebre un carbapenem empíric, un 48% havia tingut un urinocultiu positiu per *E.coli* BLEE en els tres mesos previs, i la gran majoria eren d'adquisició nosocomial o relacionada amb l'assistència sanitària (92%, $P < 0.001$). En 192 casos (86%) existia una alternativa al carbapenem pel tractament dirigit. Si ens fixem en el perfil de sensibilitats dels aïllats, cal destacar que un 82% eren sensibles o tenien una sensibilitat intermitja a A/C i el 93% eren sensibles o tenien sensibilitat intermitja a P/T (Veure annex 1). D'aquestes, foren tractades amb els esmentats antibiòtics només el 43% i el 7%, respectivament. Amb aquestes dades, podem afirmar que l'optimització del tractament en aquest sentit és clarament millorable, i que al marge de conformar-nos amb un tractament apropiat segons l'antibiograma, el paper del PROA ha de ser també prioritzar les millors opcions de tractament, amb menor impacte ecològic i que resultin alhora cost-efectives. En aquest sentit, a continuació és farà una revisió de les possibles alternatives als carbapenems, a tenir present en base al perfil del pacient i la síndrome clínica a tractar.

5.3.3.3.1 ALTERNATIVES AL CARBAPENEM

Actualment els carbapenems es consideren el tractament d'elecció en infeccions greus per enterobacteris productors de BLEE, amb la potencial excepció dels beta-lactàmics associats a inhibidors de beta-lactamases¹³⁰.

Una metanàlisi que incloïa 21 estudis observacionals publicats fins el gener de 2012 en infeccions bacterièmiques per enterobacteris productors de BLEE conclouïa que els carbapenems s'associaven amb una menor mortalitat que altres antibiòtics diferents de

BLIBL, tant en tractament empíric com definitiu, però les diferències no foren significatives quan es feia la comparació amb BLIBL¹³¹. Una metanàlisi posterior que analitzava l'impacte de l'ús de BLIBL intravenosos en aquest tipus d'infeccions, comparat amb un carbapenem, concloïa igualment que no existien diferències en termes de mortalitat¹³². Tanmateix, existeixen pocs estudis prospectius i aleatoritzats que comparin un carbapenem front altres beta-lactàmics^{133,134,135}.

5.3.3.3.2 BETA-LACTÀMICS

Beta-lactàmics amb inhibidors de beta-lactamases:

En base a diferents estudis, s'han proposat beta-lactàmics amb inhibidors de beta-lactamases (BLIBL) com Piperacil·lina/Tazobactam (P/T), com a alternativa recomanada als carbapenems per tractar infeccions produïdes per enterobacteris productors de BLEE, sense objectivar-se un increment en les resistències als mateixos^{67,136-138}. S'ha de tenir present que, tot i que els enterobacteris productors de BLEE generalment són inhibits pel tazobactam, sovint aquests bacteris compten amb altres mecanismes de resistència com les beta-lactamases de tipus AmpC, que en poden limitar l'eficàcia¹³⁹.

Existeixen models PK/PD que suporten l'ús de dosis elevades de P/T pel tractar infeccions per *E.coli* productor de BLEE, però no així per altres enteroabacteris¹⁴⁰. A més, s'ha de tenir present que els BLIBL poden tenir una eficàcia disminuïda per enterobacteris productors de BLEE en presència d'una elevada càrrega bacteriana, per l'anomenat efecte inòcul, especialment en el cas de P/T¹⁴¹.

Diferents estudis suggereixen que els BLIBL són segurs i efectius per tractar enterobacteris productors de BLEE^{131,133,138,139,142-145}. Un estudi realitzat pel grup espanyol de Rodríguez-Baño i col.¹³⁸ conclouia que els BLIBL eren equivalents als carbapenems per tractar infeccions bacterièmiques causades per *E.coli* productor de BLEE, la major part de les quals eren d'origen urinari. El mateix grup mostrà a la seva cohort de pacients amb infeccions urinàries bacterièmiques, que tenien la mateixa supervivència independentment de la CMI de P/T, però l'evolució era pitjor als casos en els quals la CMI era > 2 mg/L¹⁴⁶. Per avaluar el paper dels BLIBL en les infeccions urinàries bacterièmiques causades per microorganismes productors de BLEE les dades haurien de provenir idealment d'assajos clínics. Un recent estudi prospectiu, aleatoritzat i obert, comparava l'ús d'ertapenem, P/T i cefepime en el tractament d'infeccions urinàries produïdes per *E.coli* BLEE, demostrant una efectivitat similar d'ertapenem i P/T en termes d'evolució clínica, microbiològica i mortalitat¹³⁴.

Amb les dades dels estudis prèviament exposats, semblaria que la tendència actual estaria encaminada a plantejar l'ús de BLIBL com alternativa vàlida als carbapenems en el tractament de les infeccions per enterobacteris productors de BLEE. Tanmateix, aquesta tendència es veu trasbalsada pels resultats de l'estudi MERINO¹³³, presentats al congrés de la Societat Europea de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica de 2018 i recentment publicat a la revista JAMA¹³⁵. Es tracta d'un assaig clínic en el qual es comparava meropenem amb P/T en infeccions bacterièmiques per *E.coli* i *Klebsiella spp*

resistents a cefalosporines de tercera generació. Els resultats mostren que quan es comparava P/T a dosi de 4 g cada 6 hores amb meropenem 1 g cada 8h en les primeres 72 hores des de l'hemocultiu positiu, aquest era inferior en termes de mortalitat, sent la mateixa de 12.3% i 3.7 %, respectivament (RR 3.4, 95% IC 1.5 a 7.6; P = 0.002). Cal destacar que en aquest estudi *E.coli* fou el microorganisme aïllat en la major part dels casos (86.5%) i el focus urinari el més freqüent (60.9%). Tot i que la diferència en la mortalitat era més acusada pels casos de bacterièmia per *K.pneumoniae* (23% per P/T, 0% per meropenem), focus d'infecció diferent de l'urinari (18.8% vs 4.8%) i estat d'immunosupressió (19.6% vs 2.5%), en les infeccions per *E.coli* també es va objectivar una major mortalitat amb P/T (10.6% vs 4.2%), així com en el focus urinari (6.3% vs 3.1%), sense poder-se demostrar la no inferioritat en aquests subgrups. Per tant, aquestes dades seran especialment rellevants a l'hora de la presa de decisions amb l'ús d'aquests antibiòtics.

Tot i l'impacte i la rellevància que han tingut els resultats de l'esmentat estudi, una metanàlisi també publicada recentment, on s'avaluaven la mortalitat als 30 dies en pacients amb infeccions bacterièmiques per enterobacteris productors de BLEE tractats amb BLIBL o carbapenems, suggereix que no existeixen diferències en termes de mortalitat en aquests grups (incloent-hi P/T), tant en tractaments empírics com definitius¹³². De fet, en el subgrup de tractament definitiu, es va objectivar una menor mortalitat en el grup de BLIBL, però aquesta diferència no va resultar estadísticament significativa. Analitzant de forma separada P/T de la resta de BLIBL, en aquest subgrup tampoc no es va objectivar una diferència quant a mortalitat respecte dels carbapenems

en tractaments empírics ni definitius. Un subgrup de tres estudis que reportaven la mortalitat basada en la CMI de P/T, mostrava que una CMI $\geq 1/4$ $\mu\text{g/l}$ però $\leq 4/4$ $\mu\text{g/l}$ s'associava amb una mortalitat superior comparat amb l'ús de carbapenem, tot i que aquesta diferència no fou significativa.

Amb les dades prèviament exposades dels diferents estudis, es podria concloure que l'ús de BLIBL en pacients amb infeccions urinàries per *E.coli* BLEE pot ser una alternativa vàlida en els casos d'infeccions no complicades. Tanmateix, s'hauria de tenir present la CMI als mateixos de cara a la presa de decisions, a l'espera de disposar de més estudis que ajudin a dissipar els dubtes en aquest aspecte. En cas d'infeccions urinàries complicades i/o greus, en base als resultats de l'estudi MERINO, s'haurà de tenir més cura amb l'ús dels BLIBL, que hauria de ser sempre supervisat i seguit per part d'un equip de PROA.

Donat que a la nostra cohort de pacients estudiats es va utilitzar A/C i P/T en el 43% i el 7%, respectivament, dels casos en els quals es podria haver utilitzat en base a l'antibiograma (Veure tractaments prescrits, annex 4), tenint present els resultats dels estudis prèviament esmentats i considerant adequat l'ús de BLIBL en infeccions urinàries no complicades per *E.coli* BLEE, les possibilitats d'optimitzar els tractaments i estalviar en carbapenems serien clarament millorables. En aquest sentit, de cara al futur s'hauria de plantejar la prioritització en l'ús de P/T i, potser també d'A/C front als carbapenems en les infeccions urinàries per enterobacteris productors de BLEE sense risc de complicacions.

Cefalosporines:

-Cefamicines

Dins del grup de les cefalosporines, les cefamicines són estructuralment més estables a la hidròlisi per BLEE, i mostren un 90% d'efectivitat front enterobacteris productors de BLEE derivats de TEP, SHV i CTX-M. Tanmateix, no es recomanen pel risc de desenvolupar altres mecanismes de resistència, com la pèrdua de les porines Omp F i OmpC i l'emergència d'una cefalosporinases de classe C (AmpC) que són enzims mediats per plàsmids i filogenèticament diferents de les BLEE¹⁴⁷. Per aquest motiu, la literatura referent al tractament amb cefamicines d'infeccions produïdes per bacteris productors de BLEE és escassa. Malgrat aquesta situació, seria interessant explorar el veritable paper de d'aquestes en el tractament de les ITU ja que, en aquestes infeccions, podrien no desenvolupar-se els mecanismes de resistència esmentats prèviament.

Existeixen dos estudis observacionals realitzats pel mateix grup en infeccions bacterièmiques per enterobacteris productors de BLEE tractades amb flomoxef comparat amb carbapenem amb resultats contradictoris^{148,149}. Un altre petit estudi amb una cohort retrospectiva mostrà una eficàcia similar de cefmetazol i carbapenems en pielonefritis per enterobacteris productors de BLEE¹⁵⁰. Entre els estudis realitzats amb cefoxitina, es disposa d'un estudi retrospectiu que comparava tres grups de pacients amb infeccions urinàries per enterobacteris productors de BLEE: un primer grup on s'utilitzava carbapenem durant tot l'episodi, un segon grup en el qual es desglonava de carbapenem a cefoxitina i un tercer grup que mai havien rebut un carbapenem i s'havien tractat principalment amb cefoxitina. No van veure diferències quant a l'evolució clínica o

microbiològica. Cal destacar que tots els episodis amb bacterièmia havien rebut un carbapenem¹⁵¹. Un altre estudi recent en prostatitis demostrava resultats satisfactoris de l'ús de cefoxitina administrada en perfusió contínua amb una durada de tractament de 3 setmanes (associada a fosfomicina intravenosa els primers 5 dies) en pacients amb prostatitis produïda per *E.coli* BLEE resistent a cotrimoxazol i fluoroquinolones¹⁵².

Donat que les dades de les quals disposem fins ara per l'ús de cefamicines en les infeccions per bacteris productors de BLEE són limitades i basades en estudis observacionals, no es pot recomanar el seu ús com a alternativa al carbapenem en infeccions greus i/o diferents del focus urinari, però podria considerar-se el seu ús en infeccions urinàries lleus.

-Cefepime

Les cefalosporines s'han associat amb una major mortalitat que els carbapenems en les infeccions bacterièmiques per enterobacteris productors de BLEE¹³¹. Tanmateix, la major part dels estudis realitzats amb cefalosporines no es basaven en els punts de tall actuals^{153,154}. Cefepime és una oximino-cefalosporina amb una estabilitat superior a altres cefalosporines front la degradació per beta-lactamases. Els punts de tall actuals per cefepime són d'1 µg/mL (EUCAST) i 8 µg/mL (CLSI), deixant un punt de tall pel CLSI en un rang susceptible per algunes BLEE. Les dades clíniques disponibles sobre cefalosporines 'actives' en infeccions greus causades per enterobacteris productors de BLEE són limitades, la majoria procedents d'estudis observacionals i sovint contradictòries¹⁵⁵⁻¹⁶⁰.

L'estudi de Seo i col.¹³⁴, aleatoritzat i controlat en ITU per *E.coli* BLEE, on es comparava l'efectivitat de P/T, ertapenem i cefepime, mostrà una taxa de fracassos amb cefepime clarament superior a les dues altres branques, i per tant no estaria recomanat el seu ús com alternativa al carbapenem. Amb aquestes dades, no es pot recomanar l'ús de cefepime pel tractament d'infeccions produïdes per enterobacteris productors de BLEE. En tot cas, podria plantejar-se com a tractament d'infeccions lleus amb CMI fins 8 µg/mL i preferiblement a dosis elevades i en perfusió contínua.

Fosfomicina:

En la nostra cohort es va observar una taxa de resistència a fosfomicina del 2.8% (no es va disposar de sensibilitat a fosfomicina a l'antibiograma en un 10%). En 29 dels casos de la nostra cohort al segon treball (13% dels pacients), es va utilitzar fosfomicina com a tractament definitiu del episodi (principalment infeccions lleus, i en 4 casos en infeccions parenquimatoses), dels quals es van curar un 81% (taxa del fracàs del 8% en infeccions lleus, les quals es van donar en homes amb patologia urològica de base i del 50% en infeccions parenquimatoses, en una dona i un home). Segons les revisions realitzades per Walker¹⁶¹ i Falagas¹⁶², la sensibilitat d'*E.coli* a fosfomicina oscil·la entre un 83% i un 100% segons els estudis, entre un 81-100% en casos de BLEE, i essent la mateixa en general major en soques nosocomials vs comunitàries. Això concorda amb les dades del nostre estudi (2.8% de resistència en les nostres ESBL *E.coli*), sense diferències entre comunitàries i relacionades amb l'assistència sanitària o nosocomials.

Fosfomicina s'ha associat amb el ràpid desenvolupament de resistències *in vitro*, però aquesta situació no s'ha correlacionat en la pràctica clínica¹⁶³. Un treball realitzat per Nilsson i col.¹⁶⁴ va estudiar el desenvolupament de resistències a fosfomicina *in vitro* en *E.coli*, observant que part de les mutacions observades *in vitro* no es veien en les mostres clíniques, a més van veure que el creixement era menor en les mostres clíniques resistents en presència de fosfomicina. Diferents estudis han demostrat un increment significatiu en la taxa de resistències a fosfomicina en *E.coli* de mostres d'orina^{165,166}, però per altra banda un metanàlisi de Falagas i col. mostrava que no es desenvolupaven resistències després d'una dosi única de tractament per cistitis¹⁶⁷.

L'eficàcia de fosfomicina en les ITUs no complicades ha estat ben estudiada i produeix bones taxes de curació clínica tant en uropatògens sensibles com resistents^{161,162,167}. Tot i que falten estudis que avalen la seva utilitat en ITU complicada, la baixa taxa de resistències en la majoria d'uropatògens, fa pensar que podria ser una bona alternativa de tractament en ITUs complicades, incloent les degudes a uropatògens multiresistents.

Un estudi retrospectiu realitzat per Veve i col.¹²⁶ comparava l'ús de fosfomicina en la pràctica clínica habitual, com a opció de desglonament en infeccions urinàries per bacteris productors de BLEE (principalment *E.coli*) en comparació amb ertapenem intravenós en règim extrahospitalari. Aquest estudi, en el qual es van incloure 89 pacients en cada branca mostrava que els casos en els quals es va passar a fosfomicina oral per completar el tractament, aquesta estratègia no fou inferior a ertapenem, i per tant, suggereix que fosfomicina podria ser una alternativa al carbapenem vàlida en aquests

tipus d'infeccions. Tanmateix, aquest estudi no està exempt de limitacions, i s'hauria de disposar d'estudis prospectius i aleatoritzats per tal de validar aquesta hipòtesi.

Existeix un assaig clínic en marxa que planteja la no inferioritat de fosfomicina intravenosa comparada amb meropenem en infeccions urinàries per *E.coli* BLEE. L'objectiu d'aquest estudi és demostrar la no-inferioritat clínica de fosfomicina en comparació amb meropenem en el tractament infeccions urinàries bacterièmiques per *E.coli* BLEE. Es tracta d'un assaig clínic de fase III, aleatoritzat i controlat, en el qual es compara l'administració de fosfomicina intravenosa a dosi de 4 g/6h i meropenem 1g / 8h com a teràpia dirigida, estant permès el pas a via oral després de 5 dies en ambdues branques, en base a opcions predeterminades i segons antibiograma¹⁶⁸. Aquest estudi resulta molt interessant, ja que pot fer replantejar l'ús d'un antibiòtic antic i de molt baix cost, com a alternativa als carbapenems en infeccions urinàries.

Nitrofurantoina:

Nitrofurantoina és un agent de primera línia en el tractament d'ITU no complicades¹⁶⁹. No s'utilitza en ITU complicada per la seva mala difusió a sang i teixits. Actualment la taxa de resistències a nitrofurantoina és molt baixa, inclús en *E.coli* multiresistents i la taxa de curació és comparable a la de fosfomicina o cotrimoxazol per ITUs no complicades¹⁶¹. En aquest cas no disposem de la taxa de resistències a nitrofurantoina en els pacients del nostre estudi. Aquesta es va utilitzar només en 5 pacients amb infeccions no parenquimatoses i va haver-hi fracàs clínic en només un cas (dona amb ITUs de repetició).

Un assaig clínic recentment publicat per Huttner A i col.¹⁷⁰ demostrava uns millors resultats clínics i microbiològics amb l'ús de nitrofurantoina pel tractament de cistitis en dones quan aquest es comparava amb fosfomicina. És tracta d'un assaig clínic aleatoritzat i multinacional, en el qual es van incloure 513 dones amb cistitis no complicada, aleatoritzades amb una ràtio de 1:1 a rebre nitrofurantoina oral 100 mg 3 cops al dia durant 5 dies o una dosi única de 3 g de fosfomicina, on l'objectiu primari de l'estudi era avaluar la resposta clínica als 28 dies d'haver completat el tractament. Es va objectivar una curació clínica del 70% en la branca de nitrofurantoina comparat amb 58% en la de fosfomicina ($p=0.004$), així com una taxa d'eradicació microbiològica del 74% i 63%, respectivament ($p=0.04$).

Tot i la limitada utilitat de nitrofurantoina en ITUs complicades i tractaments prolongats, s'hauria de tenir més present el seu ús potencial en ITUs no complicades per microorganismes multiresistents. Cal destacar que recentment s'han establert noves restriccions d'ús d'aquest fàrmac en relació a la notificació de reaccions adverses greus (pulmonars i hepàtiques) en tractaments profilàctics prolongats o intermitents de mesos de durada, motiu pel qual s'ha actualitzat la fitxa tècnica i el prospecte d'aquest fàrmac, el qual queda limitat a l'ús en cistitis agudes durant un màxim de 7 dies¹⁷¹.

Fluoroquinolones:

La resistència a fluoroquinolones és molt freqüent en els microorganismes productors de BLEE, però no n'és universal. A la nostra cohort de pacients es va objectivar una

resistència global a ciprofloxacina del 89% (Veure annex 1). Es va utilitzar ciprofloxacina com a tractament definitiu en dos pacients, dels quals una dona amb una pielonefritis i un home amb un xoc sèptic i bacterièmia, objectivant-se curació clínica en ambdós casos.

Un estudi realitzat a Itàlia entre 1999 i 2004 en pacients amb bacterièmia per enterobacteris productors de BLEE en el qual es valorava la importància del tractament antibiòtic inicial adequat com a predictor de mortalitat³⁹, mostrava que entre els pacients que havien rebut un tractament antibiòtic inicial adequat, la mortalitat als 21 dies era 4 cops superior en els quals aquest tractament havia estat una fluoroquinolona ($P < 0.001$). Tanmateix, en aquest treball no s'especifica el microorganisme en aquest subgrup de pacients ni el focus clínic. Cal destacar que els pacients tractats amb fluoroquinolones que van morir tenien un microorganisme amb una CIM entre 0.5 i 1 µg/mL.

Un estudi multinacional posterior realitzat per l'equip de Rodriguez-Baño i col.¹⁴³ a partir de la cohort INCREMENT (cohort internacional retrospectiva de pacients amb bacterièmia per enterobacteris productors de BLEE o carbapenemases identificades entre 2004 i 2013; ClinicalTrials.gov identification no. NCT01764490¹⁷²) on s'analitzava una cohort de pacients amb bacterièmia per enterobacteris productors de BLEE entre 2004 i 2013, va objectivar una taxa de mortalitat del 10.5% en pacients que foren tractats amb una quinolona activa segons els punts de tall del CLSI. Tanmateix, no s'especifica per focus ni tipus de microorganisme (dades extretes del XXII Congrés Nacional SEIMC 2018).

Tot i que no existeixen estudis aleatoritzats que comparin específicament l'ús de

fluoroquinolones amb altres antibiòtics en infeccions urinàries per *E.coli* BLEE, les fluoroquinolones es poden considerar un tractament adequat en soques sensibles i infeccions no complicades del tracte urinari.

Cotrimoxazol:

Cotrimoxazol és un important agent de primera línia per al tractament d'ITUs no complicades. Tanmateix diferents estudis han demostrat un increment en les resistències al mateix en les últimes dècades, arribant fins un 36%, i entre un 60% i un 77% en microorganismes multiresistents segons els estudis⁴. En relació a *E.coli* BLEE, un estudi de Hirsch i col.¹⁷³, realitzat a Boston entre 2013 i 2014, avaluava la sensibilitat de gramnegatius multiresistents d'origen urinari (un terç productors de BLEE, dels quals la majoria *E.coli*), va mostrar una resistència a cotrimoxazol del 57%. Un estudi espanyol retrospectiu, realitzat entre 2013 i 2015, que analitzava el perfil de sensibilitat d'enterobacteris uropatògens productors de BLEE, mostrava una taxa de resistència d'*E.coli* BLEE a cotrimoxazol del 71% front un 29 % en *E.coli* no BLEE, sense diferències entre pacients hospitalitzats i no hospitalitzats¹⁷⁴. Un altre estudi que estudiava les poblacions d'*E.coli* en infeccions urinàries d'adquisició comunitària, mostrava una resistència a cotrimoxazol superior al 65% en el cas d'*E.coli* productor de BLEE¹⁷⁵. Aquestes dades són similars a la taxa de resistències observada en els nostres pacients, que fou en global d'un 68% (antibiograma disponible per cotrimoxazol en 96%). Es va utilitzar cotrimoxazol com a tractament definitiu en 18 pacients (8%), principalment amb infeccions parenquimatoses, entre els quals només va haver-hi un fracàs clínic en un

pacient home amb manipulació urològica prèvia i infeccions urinàries de repetició. En base a les dades prèviament exposades i a la literatura existent, es pot considerar que cotrimoxazol hauria de ser una teràpia a tenir present com a tractament dirigit alternatiu als carbapenems.

Aminoglucòsids:

Els aminoglucòsids són una bona alternativa per tractar infeccions per soques productores de BLEE, sempre que aquestes en siguin susceptibles. Tanmateix, sovint aquests microorganismes mostren resistència creuada tant a beta-lactàmics com aminoglucòsids¹⁷⁶, essent l'amikacina en general la més activa de la família¹⁷⁷ i gentamicina, pel contrari, la menys activa^{178,179}. Un estudi realitzat a partir de la cohort INCREMENT on es comparava el tractament empíric amb altres antibiòtics diferents de beta-lactàmics amb inhibidors de beta-lactamases, entre els quals 41 aminoglucòsids, no va objectivar diferències en ambdós grups en termes de mortalitat, curació o estada hospitalària¹⁸⁰.

En el nostre cas, es va objectivar una sensibilitat a gentamicina entorn al 60%, no estant testada l'amikacina en la major part dels casos. Tanmateix, s'ha de tenir present la potencial nefrotoxicitat d'aquests fàrmacs com a factor limitant per al seu ús, ja que segons el context i la patologia de base del pacient, podrien estar sovint no indicats com a tractament d'elecció.

Colistina:

Les polimixines són una família d'antibiòtics recentment rescatada pel seu ús en tractament d'infeccions per microorganismes gramnegatius multiresistents. Comercialitzades en la dècada dels anys cinquanta i seixanta, caigueren posteriorment en desús degut a la seva toxicitat i a l'aparició de nous antibiòtics amb espectre similar^{181,182}. Actualment existeix una baixa taxa global de resistència a colistina en enterobacteris, observant-se un lleu increment de la mateixa en microorganismes productors de carbapenemases¹⁸³. Tot i que el seu principal inconvenient seria la nefrotoxicitat i la neurotoxicitat, aquestes semblarien tenir una incidència menor que la prèviament reportada en estudis antics, així com ser generalment revertida amb la retirada del tractament^{181,184}. Per monitoritzar la potencial nefrotoxicitat de colistina, estudis recents realitzats a l'Hospital del Mar de Barcelona^{185,186}, suggereixen la monitorització de nivells plasmàtics de colistina i n'estableixen un punt de tall en 2.42 mg/l. Tanmateix, aquesta tècnica encara no està disponible a la major part centres. El mateix grup estudià l'eliminació urinària de colistina i colistimetat després de la seva administració intravenosa en 12 pacients amb infeccions per microorganismes gramnegatius multiresistents, demostrant una ràpida excreció urinària en les primeres 6h després de l'administració intravenosa. Es va observar nefrotoxicitat al final del tractament en 3 casos, en els quals les concentracions de colistina a plasma eren inferiors al punt de tall predictor de nefrotoxicitat proposat, a més d'haver rebut altres fàrmacs nefrotòxics concomitants en els tres casos. Per tant, es conclou que falten dades per avaluar la influència real dels nivells de colistina en orina en la incidència de nefrotoxicitat i que aquesta s'haurà

d'avaluar en estudis més extensos.

Colistina pot ser una eina útil en el tractament d'infeccions urinàries per *E.coli* BLEE, amb la potencial nefrotoxicitat com a principal limitació, havent de monitoritzar-se la funció renal durant el tractament, principalment en pacients greus i/o amb ús concomitant d'altres nefrotòxics. A més, tot i el punt de tall establert en ≤ 2 mg/L en el cas d'enterobacteris segons EUCAST¹⁵³ no queda clar si aquest podria establir-se en un punt inferior ni quina seria la dosi adequada en el tractament d'infeccions urinàries¹⁸⁷.

Tigeciclina:

Tigeciclina no es veu afectada per mecanismes de resistència que afecten altres famílies d'antibiòtics, com la producció de BLEE, i en enterobacteris la resistència a la mateixa s'ha atribuït a bombes d'expulsió de fàrmacs¹⁸⁸. Aquest fàrmac ha demostrat tenir bona activitat *in vitro* front soques productores de BLEE¹⁸⁹. Tanmateix, el seu ús en infeccions urinàries és limitat, pel fet que només el 15-22% de la tigeciclina administrada es troba en forma activa a l'orina, essent probable que no s'aconsegueixin concentracions superiors a les CMI en el cas d'alguns microorganismes.

Existeixen diferents casos reportats a la literatura d'infeccions urinàries per *E.coli* BLEE, amb diagnòstic de prostatitis i escasses opcions terapèutiques, en els quals es va optar pel tractament amb tigeciclina 100 mg inicial seguit de 50 mg cada 12 hores, objectivant-se correcta evolució clínica, no així microbiològica, amb persistència del microorganisme a

orina, considerant-se la mateixa com a bacteriúria asimptomàtica^{190,191}.

Tot i poder considerar-se'n una opció en els casos que no es disposi d'altres alternatives terapèutiques, tigeciclina no seria una bona opció com a alternativa al carbapanem, i, en el cas d'utilitzar-se, s'hauria de plantejar l'ús de dosis superiors a les habituals¹⁹².

Nous antibiòtics:

La FDA ha aprovat recentment dos nous beta-lactàmics associats a inhibidors de beta-lactamases, ceftolozano / tazobactam i ceftazidima / avibactam, pel tractament d'infeccions urinàries complicades i infeccions intraabdominals complicades. Ambdòs agents tenen activitat *in vitro* front enterobacteris productors de BLEE. Una anàlisi de 3 assajos clínics en fase III que utilitzaven ceftolozano / tazobactam en el tractament d'infeccions urinàries complicades, demostraren una elevada taxa de curació en les infeccions produïdes per enterobacteris productors de BLEE¹⁹³. Una metanàlisi i revisió sistemàtica recent que avaluava l'eficàcia i seguretat de ceftazidima / avibactam pel tractament d'infeccions en un entorn amb una taxa d'enterobacteris productors de BLEE entorn al 25%, demostrava no ser inferior als comparadors (principalment carbapenems) quant a taxa de mortalitat i evolució clínica, principalment quan es tractava del focus urinari¹⁹⁴. Aquestes són interessants opcions que s'inclouran en un futur immediat a l'arsenal terapèutic front a enterobacteris productors de BLEE per aconseguir un estalvi en l'ús de carbapenems.

Temocil·lina és una penicil·lina resistent a beta-lactamases, activa front enterobacteris. Un estudi realitzat per Balakrishnan i col.¹⁹⁵ en el qual s'analitzaven de forma retrospectiva casos d'infeccions urinàries, bacterièmies i pneumònies tractats amb temocil·lina. En aquest estudi s'inclouïen 53 pacients amb infecció per enterobacteris productors de BLEE o AmpC, en els quals es van objectivar taxes similars de curació clínica i microbiològica. Tanmateix, no es disposen d'estudis on es compara aquest amb altres antibiòtics. Timocil·lina sembla que serà una alternativa prometedora pel tractament de les infeccions que ens ocupen, tot i que encara es troba només disponible al Regne Unit i Bèlgica.

5.3.3.3.3 DURADA DEL TRACTAMENT

Al nostre estudi les durades de tractament foren semblants hi hagués o no recomanació per part de l'equip de PROA. Si analitzem les infeccions parenquimatoses (118 casos), observem que quan la durada del tractament era igual o inferior a 7 dies hi havia més fracàs clínic amb una diferència estadísticament significativa (22% vs. 5%; $p = 0.03$), que es manté tot i excloure'n els casos de prostatitis (N=10) que precisen d'un tractament més perllongat. La major part havien estat tractades amb un beta-lactàmic (80%). No s'ha pogut fer una valoració en concret de l'ús de les quinolones, donat que només dos d'aquests casos foren tractat amb ciprofloxacina, i els dos amb una durada superior a 7 dies (un xoc sèptic en un home de 78 anys i una pielonefritis en una dona de 38, cap dels dos va rebre una recomanació per part de l'equip de PROA). Tot i que aquests resultats anirien a favor de realitzar tractament més enllà dels 7 dies en les infeccions

parenquimatoses, la heterogeneïtat de la mostra no permet extreure'n conclusions.

Tot i que les guies clíniques internacionals recomanen una durada de tractament de la pielonefritis de 7 dies per quinolones, 10-14 dies per beta-lactàmics i 14 dies per cotrimoxazol¹⁶⁹, la tendència actual va encaminada a disminuir les durades de tractament antibiòtic, per tal d'evitar les conseqüències d'uns tractament perllongats innecessaris, com pot ser l'impacte ecològic que un excessiu ús dels antibiòtics pot tenir, així com els possibles efectes adversos que pot causar i l'impacte en el consum de recursos sanitaris i costos dels mateixos. Una revisió sistemàtica publicada al 2013 per Eliakim-Raz N i col. que incloïa 8 assajos clínics aleatoritzats demostrava que una durada de 7 dies de tractament antibiòtic en pielonefritis no era inferior a tractaments més llargs en termes de curació clínica, inclús en les infeccions bacterièmiques a excepció del casos amb anomalies urogenitals¹⁹⁶.

5.3.3.3.4 RETIRADA DEL TRACTAMENT

Al marge dels tractaments apropiats i/o adequats, un altre punt interessant a tractar és si s'utilitzen massa antibiòtics en general i, per tant, si s'està sobretractant els nostres pacients. En aquest sentit, una important mesura de PROA a realitzar és la retirada d'antibiòtics considerats innecessaris, per no objectivar-se clara infecció o bé, per considerar-se el temps de tractament realitzat suficient per la infecció a tractar. Un recent estudi quasi-experimental que avaluava l'impacte d'un PROA en la millora del maneig de

les ITU, mostrà una millora en el nombre de discontinuacions, la durada del tractament i l'adherència a les guies locals. No va haver-hi diferències quant a desglaonament, teràpia seqüencial, reingressos, estada hospitalària ni costos⁷¹. En el nostre cas es va retirar només un tractament antibiòtic i el motiu de la retirada fou que es considerava que la durada del tractament havia estat suficient en el moment de la valoració.

Per altra part, cal destacar que al nostre estudi es va objectivar un petit percentatge de tractaments inapropiats, és a dir, de pacients que no es van tractar correctament segons antibiograma (19 casos, 8%) i dels quals un 67% es curaven. Es remarcable que cap d'ells havia estat valorat per l'equip de PROA. D'aquests casos, s'objectivà fracàs clínic en 6 (2 orquitis, 1 prostatitis, 1 urosepsi i 2 cistitis) i en 7 casos es desconeix l'evolució clínica per pèrdua en el seguiment. La resta van curar sense tractament adequat: 1 cas d'urosepsi i 5 pielonefritis (les pielonefritis foren tractades amb cefalosporines de tercera generació i la urosepsi amb A/C). Cap d'ells va cursar amb bacterièmia documentada.

La revisió i estudi d'aquestes dades, ens porten a la conclusió de que els resultats d'antibiograma potser no sempre es correlacionen amb el resultat clínic i que les resistències bacterianes poden sobreestimar el risc de fracàs terapèutic en les ITU, tal com mostra un estudi de Vallano i col. realitzat al 2006¹⁹⁷.

5.3.4 Profilaxi antibiòtica en cirurgia

Un altre punt a estudiar és l'impacte de l'ús profilàctic dels antimicrobians quant a costos i ecologia. En aquest sentit, un estudi prospectiu realitzat després de la introducció d'un

nou protocol d'adherència a les guies clíniques europees de profilaxi en urologia, així com la realització de sessions docents, demostrà un descens en l'ús d'antibiòtics sense incrementar les infeccions postoperatòries i millorà a més les resistències i els costos¹⁹⁸. Una correcta política d'antimicrobians hauria d'incloure la revisió i actualització de les guies locals de profilaxi antibiòtica en cirurgia, així com un sistema que n'asseguri l'adherència.

5.3.5 Altres estratègies preventives

Les infeccions urinàries de repetició són un freqüent motiu de consulta tant en atenció primària com a les consultes d'urologia, nefrologia i malalties infeccioses. És freqüent l'ús antibiòtics de forma profilàctica en aquest tipus d'infeccions i, per tant, també és freqüent l'aparició de microorganismes cada cop més resistents als antibiòtics prescrits, limitant al mateix temps les opcions de tractament de les mateixes. En aquest sentit, en els darrers anys s'han estudiat diferents estratègies de prevenció, amb diferents graus d'efectivitat quant a la prevenció de recurrències. Entre aquestes estratègies cal d'estacar l'ús de nabius en forma de suc, càpsules o comprimits, compostos inhibidors de l'adherència com la D-manosa, els estrògens vaginals com a reconstituents de la flora vaginal en les dones postmenopàusiques i els tractaments amb immunoestimulants orals a partir de fragments de bacteris morts que estimulen la immunitat innata¹⁹⁹. Aquest perfil de pacients, haurien d'identificar-se i derivar-se a consultes especialitzades per tal d'evitar l'ús innecessari d'antibiòtics i plantejar alternatives individualitzades.

Una altra estratègia emprada encaminada a l'estalvi d'antibiòtics és el tractament

simptomàtic amb AINEs en el cas de cistitis no complicada en dones. En aquest sentit, existeix un assaig clínic aleatoritzat i doble cec publicat al 2010 per Kronenberg A i col., que comparava pacients tractades amb diclofenaco amb pacients tractades amb norfloxacina empírica. Aquest estudi va mostrar que aquesta estratègia, tot i suposar un estalvi en l'ús d'antibiòtics, resultava significativament inferior quant a la resolució de símptomes, a més de suposar un major risc de desencadenar una pielonefritis²⁰⁰. Tanmateix, existeix un altre assaig clínic previ realitzat per Little P i col.²⁰¹, on es comparen diferents estratègies pel maneig d'aquestes infeccions i el control de símptomes de les mateixes, entre les quals la prescripció d'un antibiòtic empíric inicial, la presa d'antibiòtic diferida 48 hores, la presa d'antibiòtic en base a un *score* de símptomes, a una tira reactiva positiva o a un sediment urinari patològic. Aquestes estratègies van mostrar resultats similars quant al control de símptomes i a més, es conclou, que la presa d'antibiòtic diferida de rescat pot ser una estratègia útil per reduir el consum d'antibiòtics. Amb aquestes dades, i amb la intenció de millorar l'ús racional dels antibiòtics en pacients amb infecció urinària, el UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) està treballant en una nova guia en la qual, tot i que en la major part de les infeccions urinàries estaria indicat l'ús d'antibiòtics, en determinades circumstàncies, principalment en dones no embarassades i amb infeccions urinàries baixes no complicades, es podria plantejar tractament simptomàtic inicial i abundant hidratació, comptant amb una estratègia de rescat basada en antibiòtic de rescat a les 48-72 hores, en cas de no haver-se objectivat una millora clínica²⁰². A més, un estudi holandès en el qual es va plantejar a 137 dones amb cistitis la possibilitat de diferir el tractament antibiòtic, mostrava que un terç de les

mateixes estaven disposades a posposar-lo i realitzar un tractament simptomàtic. Després d'una setmana, de les pacients que posposaven el tractament antibiòtic, un 55% no el van necessitar i, d'aquestes, un 71% havien experimentat millora clínica o curació, i cap d'elles va desenvolupar una pielonefritis. Entre les limitacions d'aquest estudi, destaquen que aquesta actitud envers la no prescripció d'un antibiòtic podria no ser generalitzable a altres països degut a diferències culturals²⁰³.

5.4 Limitacions i futurs estudis

La principal limitació en ambdós treballs realitzats és el caràcter retrospectiu dels mateixos. En el cas del primer estudi (estudi de cohorts retrospectiu) cal destacar que hauria estat preferible utilitzar una relació d'emparellament de 1:2 o 1:3, però no es va poder obtenir més que 1:1 sota els criteris d'emparellament seleccionats en el període d'anàlisi establert de 3 anys. Quant al segon treball, donada la naturalesa retrospectiva del mateix i la recollida de dades basada en la revisió de les històries clíniques, no sempre van estar totes les dades disponibles en les mateixes. Una altra limitació és la grandària de la mostra, que pot resultar insuficient per avaluar el benefici d'un PROA en un únic estudi. Addicionalment, la falta de personal dedicat exclusivament a les activitats de PROA dificulta la optimització del nombre i la qualitat de les intervencions. S'hauria de realitzar un estudi prospectiu amb uns recursos humans amb més temps de dedicació a les tasques de PROA per tal de poder salvar aquestes limitacions. Els costos d'implementació haurien de ser compensats llavors per les reduccions en el consum de recursos sanitaris i els costos dels antimicrobians. La IDSA suggereix que la implementació dels PROA pot ser

econòmicament autosuficient⁵⁴.

6 CONCLUSIONS

L'objectiu principal: analitzar l'impacte clínic i econòmic de les infeccions urinàries per E.coli BLEE (E.coli BLEE vs no BLEE) de casos amb ITU de maneig hospitalari entre els anys 2010 i 2013.

1. Els casos d'infeccions urinàries causades per *E.coli* productor de BLEE tenen una pitjor evolució clínica que els controls emparellats produïdes per *E.coli* no BLEE
2. Consumeixen més recursos sanitaris, augmentant els costos derivats dels mateixos. Per tant, orientar els esforços cap al problema de les resistències bacterianes pot ajudar a minimitzar els fracassos clínics i reduir els costos sanitaris.

Objectiu secundari: avaluar l'impacte que les activitats de PROA tenen en l'evolució clínica dels pacients amb infeccions urinàries produïdes per E.coli BLEE, així com el consum de recursos sanitaris.

3. L'aplicació d'una intervenció per part de l'equip PROA es relaciona amb menys fracàs clínic en els pacients amb infecció urinària per *E.coli* BLEE.
4. Les intervencions del PROA en aquestes infeccions tenen un impacte clínic positiu. Es necessiten futurs estudis prospectius per avaluar l'impacte en el consum de recursos sanitaris, així com l'impacte ecològic a llarg termini.

5. Les intervencions de PROA en les infeccions urinàries per *E.coli* BLEE han de provenir, idealment, d'un equip especialitzat en malalties infeccioses i antibioticoteràpia, multidisciplinar i amb un temps de dedicació exclusiu a les mateixes.

Els treballs que componen aquesta tesi han estat publicats en revistes científiques indexades (veure annexes 5 i 6)

7 LÍNIES DE FUTUR

Amb l'experiència obtinguda a partir dels treballs prèviament exposats, s'han posat en marxa noves línies de treball relacionades amb les infeccions urinàries per enterobacteris productors de BLEE i les possibilitats d'optimització del tractament antibiòtic en la complexa situació epidemiològica en la qual ens trobem actualment.

En aquest sentit s'ha realitzat un nou treball en el qual es realitza un estudi farmacoeconòmic de l'impacte de les infeccions urinàries per *Klebsiella pneumoniae* BLEE, en el qual es demostra l'impacte negatiu que té la producció de BLEE tant clínic com econòmic. Actualment aquest treball es troba en situació de *Submitted* a la revista 'International Journal of Antimicrobial Agents' (Autors: D.Rozenkiewicz, E.Esteve-Palau, S.Grau, X.Duran, L.Sorlí, M.Montero, J.P.Horcajada) amb el títol "Clínical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* requiring hospitalization: an observational cohort study".

Existeix una segona línia d'investigació que estudia el paper de fosfomicina trometamol en les infeccions urinàries. Aquesta molècula cada cop està essent més utilitzada com a teràpia de primera línia en infecció urinària no complicada en el nostre entorn. Recentment es va analitzar l'ús de fosfomicina trometamol en les infeccions urinàries relacionades amb l'assistència sanitària. Es tracta d'un estudi de cohorts retrospectiu, on es van incloure tots els pacients en els quals es va utilitzar aquesta molècula per tractar

una infecció urinària entre 2006 i 2016 al Parc de Salut Mar. Els resultats del mateix mostren que fosfomicina trometamol és una alternativa vàlida per tractar les infeccions urinàries relacionades amb l'assistència sanitària i els resultats clínics en enterobacteris productors de BLEE foren similars als obtinguts en infeccions per bacteris no multiresistents. Aquest treball està actualment en fase de redacció per proposar-ne la seva publicació en una revista científica.

Aquests treballs formen part de les línies d'investigació de l'equip de PROA del Parc de Salut Mar, i obren les portes a futurs treballs que permetin millorar l'optimització del maneig de les infeccions urinàries per enterobacteris productors de BLEE.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Olson RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia coli* from college women with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Mar [cited 2016 Sep 3];53(3):1285–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104022>
2. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* [Internet]. 2003 Feb [cited 2016 Sep 3];49(2):71–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601338>
3. Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, Mulvey MR, McCracken M, Lagacé-Wiens P, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Sep 3];54(11):4684–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805395>
4. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney M V, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2016 Sep 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313263>
5. Horcajada JP, García-Palomo D, Fariñas MC. [Treatment of uncomplicated lower urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005 Dec [cited 2018 Jun 30];23 Suppl 4:22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16854355>

6. Pigrau C. [Nosocomial urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Jun 30];31(9):614–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12004375>
7. Hoban D, Nicolle L, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(4):507–11.
8. Bochicchio G V., Baquero F, Hsueh P-R, Paterson DL, Rossi F, Snyder TA, et al. In Vitro Susceptibilities of *Escherichia coli* Isolated from Patients with Intra-Abdominal Infections Worldwide in 2002–2004: Results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 Jun 30];7(6):537–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233571>
9. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. [Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study]. *Med Clin* [Internet]. 2008;130(13):481–6. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andreu+A+et+al.+Med+Clin+\(Barc\).+2008\(130\(13\)\)%3A481-6](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andreu+A+et+al.+Med+Clin+(Barc).+2008(130(13))%3A481-6)
10. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* [Internet]. 2010 Feb 12 [cited 2016 Sep 4];70(3):313–33. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166768>

11. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. [Bacteraemia due to Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL): clinical relevance and today's insights]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2011 Jun [cited 2018 Jun 30];24(2):57–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666996>
12. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Jun 30];73(4):345–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596491>
13. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Jun 30];55(7):3485–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537020>
14. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2016 Dec 4];67(12):2982–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865381>
15. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a Clinical Risk Factor Scoring Model in Predicting Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing

- Enterobacteriaceae on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2013 Apr 2 [cited 2018 Jun 30];34(04):385–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466912>
16. Lee DS, Lee CB, Lee S-J. Prevalence and Risk Factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. *Korean J Urol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Jun 30];51(7):492. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664784>
 17. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-Spectrum - Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Apr 15 [cited 2016 Dec 4];32(8):1162–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283805>
 18. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2016 Dec 4];49(5):682–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622043>
 19. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2018 Jun 30];57(4):780–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492721>

20. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 Jun 30];50(1):40–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995215>
21. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Jun 30];12(3):279–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451416>
22. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2012 Sep [cited 2016 Dec 4];66(9):891–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897466>
23. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Sep 22 [cited 2018 Jun 30];168(17):1897. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809817>
24. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* [Internet]. [cited 2017 Aug 4];11(6):315–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6321357>

25. Baquero F, Reguera J, Ojeda M, Cantón R, Martínez J, Martínez Beltran J. Escherichia coli con resistencia a cefalosporinas de 3a generación codificada por B-lactamasas de tipo plasmídico: primer brote en España. Rev Española Microbiol Clínica. 1988;3:581–2.
26. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill [Internet]. 2008 Nov 20 [cited 2017 Aug 4];13(47). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021958>
27. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Jun 30];14:144–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154538>
28. Oliver A, Cantón R. ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β β β β -LACTAMASAS PLASMÍDICAS DE ESPECTRO EXTENDIDO. [cited 2018 Jul 8]; Available from: www.lahey.org/studies/webt.htm
29. Morosini MI, Blázquez J, Negri MC, Cantón R, Loza E, Baquero F. Characterization of a nosocomial outbreak involving an epidemic plasmid encoding for TEM-27 in Salmonella enterica subspecies enterica serotype Othmarschen. J Infect Dis [Internet]. 1996 Nov [cited 2018 Jun 30];174(5):1015–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896503>
30. Fernández-Rodríguez A, Reguera JA, Pérez-Díaz JC, Picazo JJ, Baquero F. [1st Spanish epidemic of plasmid resistance to 3d generation cephalosporins: the implication of SHV-2]. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 1992 Oct [cited 2017 Aug

- 4];10(8):456–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1489773>
31. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Internet]. Current. 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
 32. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Internet]. ECDC. 2015. 1-117 p. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
 33. Ángel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual Á, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Aug 4];27(9):503–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329230>
 34. Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2018 Jun 30];31(Supplement_4):S131–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017862>
 35. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2006 Apr

[cited 2016 Sep 4];50(4):1257–62. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569837>

36. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Jan 15 [cited 2016 Dec 4];42(Supplement 2):S82–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16355321>
37. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2017 Aug 4];52(3):813–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070961>
38. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Sep 4];60(4):855–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644532>
39. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007 Jun [cited 2016 Jul 21];51(6):1987–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387156>
40. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al.

Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Oct [cited 2016 Jun 7];54(10):4085–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660675>

41. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, 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* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2017 Aug 4];49(2):760–6. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.49.2.760-766.2005>
42. Marra AR, Pereira CAP, Castelo A, do Carmo Filho JR, Cal RGR, Sader HS, et al. Health and economic outcomes of the detection of *Klebsiella pneumoniae*-produced extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) in a hospital with high prevalence of this infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Aug 4];10(1):56–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971205001438>
43. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Jul 21];67(6):1311–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396430>
44. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended

spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007;55(3):254–9.

45. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med [Internet]*. 2014 Apr [cited 2016 Jul 21];9(4):232–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464783>
46. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species on Clinical Outcomes and Hospital Costs: A Matched Cohort Study. *Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]*. 2006 Nov 21 [cited 2017 Aug 4];27(11):1226–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080381>
47. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect [Internet]*. 2008 Feb [cited 2016 Sep 4];68(2):116–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226420>
48. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med [Internet]*. 2005 Jun 27 [cited 2016 Jul 21];165(12):1375–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983286>
49. McGowan JE, Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effect of

- requiring justification. *J Infect Dis* [Internet]. 1974 Aug [cited 2016 Sep 4];130(2):165–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4842338>
50. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 1997 Apr [cited 2017 Jan 9];18(4):275–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9131374>
51. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Jun 7];70(4):1245–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527272>
52. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Jun 7];20 Suppl 1:1–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329732>
53. Rodríguez Baño J, Paño-Pardo J, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodríguez->

Baño+J+et+al.+Enferm+Infecc+Microbiol+Clin.+2012%3B30(1)%3A22.e1-22.323

54. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2017 May 12];44(2):159–77. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/510393>
55. Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, et al. An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Jul 26];29(3):119–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167764>
56. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 May 12];20(1):82–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517432>
57. Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2017 May 12];67(9):2289–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22623629>

58. Gray A, Dryden M, Charos A. Antibiotic management and early discharge from hospital: an economic analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2017 May 16];67(9):2297–302. Available from:
<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dks194>
59. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: Davey P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2017 May 12]. p. CD003543. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178770>
60. Lin Y-S, Lin I-F, Yen Y-F, Lin P-C, Shiu Y, Hu H-Y, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 May 12];41(11):1069–72. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870295>
61. Maeda M, Takuma T, Seki H, Ugajin K, Naito Y, Yoshikawa M, et al. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 May 10];22(2):90–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683243>
62. Mondain V, Lieutier F, Dumas S, Gaudart A, Fosse T, Roger P-M, et al. An antibiotic stewardship program in a French teaching hospital. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 May 22];43(1):17–21. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245936>

63. Ng CK, Wu TC, Chan WMJ, Leung YSW, Li CKP, Tsang DNC, et al. Clinical and economic impact of an antibiotics stewardship programme in a regional hospital in Hong Kong. *Qual Saf Heal Care* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2017 May 10];17(5):387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842981>
64. Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Romá E, Poveda-Andres JL, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ* [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2017 May 10];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28345481>
65. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Sep 29];70(4):1219–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473028>
66. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 4];4:54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26634119>
67. Gible AM, Gross AE, Huang AM. Examining the Clinical Effectiveness of Non-Carbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antibiot (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2015 [cited

2016 Jun 7];4(4):653–66. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025645>

68. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection* [Internet]. 2014 Oct 30 [cited 2018 Jul 1];42(5):829–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24874607>
69. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2017 May 12];69(17):1500–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899745>
70. Carbo JF, Ruh CA, Kurtzhals KE, Ott MC, Sellick JA, Mergenhagen KA. Male veterans with complicated urinary tract infections: Influence of a patient-centered antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016 Jul 4 [cited 2016 Sep 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388268>
71. Collins CD, Kabara JJ, Michienzi SM, Malani AN. Impact of an Antimicrobial Stewardship Care Bundle to Improve the Management of Patients with Suspected or Confirmed Urinary Tract Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2016 Aug 30 [cited 2016 Sep 4];1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573368>
72. Viale P, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Lewis R. Considerations About Antimicrobial Stewardship in Settings with Epidemic Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing or Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect Dis Ther*

[Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Jul 1];4(Suppl 1):65–83. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362292>

73. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Jul 1];74(1):171–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150975>
74. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;
75. McCabe WR, Jackson GG. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med*. 1962;
76. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Jul 23];1(1):57–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20300389>
77. No Title [Internet]. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
78. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 3];12:40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597462>
79. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of

Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* [Internet].

2016 Apr 15 [cited 2016 Jun 7];62(8):1009–17. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26703860>

80. Maslikowska JA, Walker SAN, Elligsen M, Mittmann N, Palmay L, Daneman N, et al. Impact of infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J Hosp Infect* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Dec 4];92(1):33–41. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597637>
81. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Jul 1];36(3):284–7. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092485791000227X>
82. Kang C-I, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, et al. Outcomes and risk factors for mortality in community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, with a special emphasis on antimicrobial therapy. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2013 Jul 19 [cited 2018 Jul 1];45(7):519–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509913>
83. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Jun 30];52(9):3244–52. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591273>

84. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2009 Mar [cited 2018 Jul 1];63(3):568–74. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkn514>
85. To KKW, Lo W-U, Chan JFW, Tse H, Cheng VCC, Ho P-L. Clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Jul 1];17(2):e120–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098812>
86. Park SH, Choi S-M, Lee D-G, Cho S-Y, Lee H-J, Choi J, et al. Impact of Extended-Spectrum β -Lactamase Production on Treatment Outcomes of Acute Pyelonephritis Caused by *Escherichia coli* in Patients without Health Care-Associated Risk Factors. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Jul 1];59(4):1962–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583722>
87. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Ross T, Church DL, Gregson DB, et al. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Res Notes* [Internet]. 2010 Apr 27 [cited 2018 Jul 1];3(1):116. Available from: <http://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-3-116>
88. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-

spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*

[Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Jul 1];36(3):284–7. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580534>

89. Lavigne J-P, Blanc-Potard A-B, Bourg G, Moreau J, Chanal C, Bouziges N, et al. Virulence genotype and nematode-killing properties of extra-intestinal *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 Jul 1];12(12):1199–206. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X1462872X>
90. Andersson DI. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2018 Jul 1];9(5):461–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527406001214>
91. Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2018 Jul 1];26(2):185–230. Available from:
<http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00059-12>
92. Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics* [Internet]. 1974 Sep [cited 2018 Jul 1];54(3):358–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4213282>
93. Antelo M, Pestaña A. Tratamiento antibiótico domiciliario en niños con fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 1988;28:31–55.
94. Mujal Martínez A. Efectividad y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) en poblaciones vulnerables. TDX (Tesis Dr en Xarxa) [Internet].

2017 Mar 31 [cited 2018 Jul 8]; Available from:

<https://www.tdx.cat/handle/10803/402346>

95. Bazaz R, Chapman ALN, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Jul [cited 2016 Oct 20];65(7):1510–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460397>
96. González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, Estrada O, Forné C, Aragón B, et al. Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by Hospital at Home units in Spain. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Jul 1];50(1):114–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499957>
97. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 May 10];60(8):4840–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246783>
98. Yanai M, Ogasawara M, Hayashi Y, Suzuki K, Takahashi H, Satomura A. Impact of interventions by an antimicrobial stewardship program team on appropriate antimicrobial therapy in patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Jul 1];24(3):206–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X17302507>

99. Stalenhoef JE, van der Starre WE, Vollaard AM, Steyerberg EW, Delfos NM, Leyten EMS, et al. Hospitalization for community-acquired febrile urinary tract infection: validation and impact assessment of a clinical prediction rule. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 6 [cited 2018 Jul 1];17(1):400. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2509-3>
100. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott II RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2017 May 16];49(8):1175–84. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/605630>
101. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2012 Jan 10 [cited 2017 May 12];10(1):63–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149615>
102. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 May 16];58(1):22–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit610>
103. Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J. Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Nov 10 [cited 2017 May 10];6(6):703–29.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164616>

104. Yang Y-S, Ku C-H, Lin J-C, Shang S-T, Chiu C-H, Yeh K-M, 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* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Jul 1];43(3):194–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S168411821060031X>
105. van der Bij AK, Pitout JDD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Jul 1];67(9):2090–100. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dks214>
106. Tham J, Odenholt I, Walder M, Andersson L, Melander E. Risk factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a county of Southern Sweden. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jul 1];6:93–7. Available from: <http://www.dovepress.com/risk-factors-for-infections-with-extended--spectrum-beta-lactamase-pro-peer-reviewed-article-IDR>
107. Cercenado E, Cantón Coordinador R, Ferran :, Autores N, Calvo J, Cantón R, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [cited 2018 Jul 8]; Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia38.pdf>
108. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-

spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide.

Clin Microbiol Infect [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Jul 1];14:90–103. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154532>

109. Gazin M, Paasch F, Goossens H, Malhotra-Kumar S, MOSAR WP2 and SATURN WP1 Study Teams. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum- β -lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2018 Jul 1];50(4):1140–6. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.06852-11>
110. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid Detection of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Jul 1];50(9):3016–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22760052>
111. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid Detection of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae from Urine Samples by Use of the ESBL NDP Test. J Clin Microbiol [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2018 Jul 8];52(10):3701–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25100819>
112. Spärbier K, Schubert S, Weller U, Boogen C, Kostrzewa M. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry-Based Functional Assay for Rapid Detection of Resistance against β -Lactam Antibiotics. J Clin Microbiol [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2018 Jul 1];50(3):927–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205812>
113. Clerc O, Prod'homme G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry on the

- Clinical Management of Patients With Gram-negative Bacteremia: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2018 Jul 1];56(8):1101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264363>
114. de la Pedrosa EGG, Gimeno C, Soriano A, Cantón R. Estudios de coste-efectividad con MALDI-TOF e impacto clínico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Jul 1];34:47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389293>
115. Charnot-Katsikas A, Tesic V, Love N, Hill B, Bethel C, Boonlayangoor S, et al. Use of the Accelerate Pheno System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Pathogens in Positive Blood Cultures and Impact on Time to Results and Workflow. Bourbeau P, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2018 Jun 21];56(1):e01166-17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118168>
116. Roulston K, Gorton R, Kazantzaki E, Rebec M, Hopkins S, Satta G, et al. Evaluation of the Accelerate Pheno™ System for the Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Gram-negative Bacteria, Compared with Conventional Laboratory Testing. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 21];4(suppl_1):S594–S594. Available from: http://academic.oup.com/ofid/article/4/suppl_1/S594/4294925/Evaluation-of-the-Accelerate-Pheno-System-for-the
117. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I, Oberhettinger P, Willmann M, Peter S. Evaluation of the Accelerate Pheno System for Fast Identification and Antimicrobial

Susceptibility Testing from Positive Blood Cultures in Bloodstream Infections Caused by Gram-Negative Pathogens. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Jun 21];55(7):2116–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28446572>

118. Descours G, Desmurs L, Hoang TLT, Ibranosyan M, Baume M, Ranc A-G, et al. Evaluation of the Accelerate Pheno™ system for rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative bacteria in bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2018 Jun 21]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-018-3287-6>
119. Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen SM, Mamdani FS, Jewesson PJ. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. McGhan WF, Bootman JL, Townsend RJ, editors. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1992 Nov 28 [cited 2018 Jul 1];26(11):1447–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/106002809202601119>
120. Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P, et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1996 Jun 8 [cited 2018 Jul 1];30(6):596–602. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/106002809603000605>
121. Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* [Internet]. 1989 Sep [cited 2018 Jul 1];96(3):528–37. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2670465>

122. Aguado JM, Fortún J, Carratalá Fernández J, Navas E, Rafael E, Juan S, et al. GUÍAS CLÍNICAS SEIMC 2006 Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA). [cited 2018 Jul 8]; Available from: www.cochrane.org
123. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* [Internet]. 1996 Sep [cited 2016 Oct 19];46(3):183–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879853>
124. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. [cited 2016 Oct 19];283(12):1583–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735395>
125. Vogtländer NPJ, Van Kasteren MEE, Natsch S, Kullberg B-J, Hekster YA, Van Der Meer JWM. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Jun 14 [cited 2016 Oct 19];164(11):1206–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197046>
126. Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, Grunwald JL, Davis SL. Comparison of fosfomicin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016 Jul [cited

2017 May 12];48(1):56–60. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27234673>

127. Akhloufi H, Hulscher M, van der Hoeven CP, Prins JM, van der Sijts H, Melles DC, et al. A clinical decision support system algorithm for intravenous to oral antibiotic switch therapy: validity, clinical relevance and usefulness in a three-step evaluation study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Apr 26 [cited 2018 Jul 1]; Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky141/4987904>
128. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas Impact of ESBL on empirical therapy and antibiotic policies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;
129. Grau S, Fondevilla E, Echeverría-Esnal D, Alcorta A, Limon E, Gudiol F, et al. Widespread increase of empirical carbapenem use in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2018 Jul 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703463>
130. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jul 1];33(5):338–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563393>
131. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative

antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Sep 3];67(12):2793–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915465>

132. Sfeir M, Askin G, Christos P. Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2018 Sep 29]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857918302206>
133. Harris PNA, Peleg AY, Iredell J, Ingram PR, Miyakis S, Stewardson AJ, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 3];16:24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623485>
134. Seo Y Bin, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee J-A, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 1];17(1):404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592240>
135. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli*

or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A

Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2018 Sep

29];320(10):984–94. Available from:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.12163>

136. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Oct [cited 2016 Sep 3];57(10):5131–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836188>
137. Livermore DM, Hope R, Reynolds R, Blackburn R, Johnson AP, Woodford N. Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among bloodstream Enterobacteriaceae from the UK: links to prescribing change? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Sep 3];68(11):2667–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766490>
138. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Jan 15 [cited 2016 Sep 3];54(2):167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057701>
139. Harris PNA, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing

Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?

Lancet Infect Dis [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Sep 3];15(4):475–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716293>

140. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 May [cited 2016 Sep 3];47(5):1643–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709334>
141. López-Cerero L, Picón E, Morillo C, Hernández JR, Docobo F, Pachón J, et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Sep 3];16(2):132–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19614715>
142. Perez F, Bonomo RA. Editorial commentary: Bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria: how to define the best treatment regimen? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2016 Sep 3];60(9):1326–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586684>
143. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-

Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents*

Chemother [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 May 26];60(7):4159–69. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139473>

144. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, Maestro-de la Calle G, et al. Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hematological Patients with Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Jul 1];61(8):e00164-17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28584145>
145. Son SK, Lee NR, Ko J-H, Choi JK, Moon S-Y, Joo EJ, et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 May 24 [cited 2018 Jul 1]; Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky168/5003037>
146. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, ESBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Sep 3];57(7):3402–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612190>
147. Ferrández Quirante O, Grau Cerrato S, Luque Pardos S, Berenguer Torrijo N, Mateu-de Antonio J. [Treatment of infections by wide spectrum betalactamase-producing microorganisms: a new therapeutic challenge]. *Farm Hosp* [Internet]. [cited 2018 Jul

- 1];29(6):351–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433566>
148. Lee C-H, Su L-H, Tang Y-F, Liu J-W. Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Sep 6 [cited 2018 Jul 1];58(5):1074–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971415>
149. Lee C-H, Su L-H, Chen F-J, Tang Y-F, Li C-C, Chien C-C, et al. Comparative effectiveness of flomoxef versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* with emphasis on minimum inhibitory concentration of flomoxef: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Jul 1];46(6):610–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387064>
150. Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Jul 1];17(3):e159–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971212012635>
151. Pilmis B, Parize P, Zahar JR, Lortholary O. Alternatives to carbapenems for infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 Aug 2 [cited 2018 Jul 1];33(8):1263–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-014-2094-y>
152. Demonchy E, Courjon J, Ughetto E, Durand M, Risso K, Garraffo R, et al. Cefoxitin-

based antibiotic therapy for extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae prostatitis: a prospective pilot study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Jul 1];51(6):836–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857918300116>

153. EUCAST. EUCAST. EUCAST. 2015.
154. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines [Internet]. [cited 2018 Jul 8]. Available from: <https://clsi.org/>
155. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Jul 1];69(4):871–80. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkt450>
156. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006 Jan [cited 2018 Jul 1];12(1):56–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14638994>
157. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 Jul 1];56(4):351–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889306002380>

158. Rodríguez-Baño J, Picón E, Navarro MD, López-Cerero L, Pascual A, ESBL-REIPI Group. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jul 1];18(9):894–900. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14610697>
159. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of Cefepime Therapy on Mortality among Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Jul 1];56(7):3936–42. Available from:
<http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.05419-11>
160. Lee N-Y, Lee C-C, Huang W-H, Tsui K-C, Hsueh P-R, Ko W-C. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2018 Jul 1];56(4):488–95. Available from:
<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis916>
161. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney M V, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2016 Aug 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313263>
162. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol*

Rev [Internet]. 2016 Apr 9 [cited 2018 Jul 1];29(2):321–47. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960938>

163. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Feb [cited 2016 Sep 30];67(2):255–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096042>
164. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 Sep [cited 2016 Sep 30];47(9):2850–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12936984>
165. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2009 Oct [cited 2016 Sep 30];64(4):712–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671590>
166. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 Sep 30];42(10):1033–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278389>
167. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Jul 1];65(9):1862–77. Available from:
<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq237>
168. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Mar 31 [cited 2018 Jul 1];5(3):e007363. Available from:
<http://bmjopen.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmjopen-2014-007363>
169. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2016 Oct 3];52(5):e103-20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292654>
170. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomicin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Jul 1];319(17):1781–9. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.3627>
171. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2016 -

Nitrofurantoina (Furantoina®): nuevas restricciones de uso [Internet]. [cited 2018 Jul 8]. Available from:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.htm

172. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, De Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A multinational, preregistered cohort study of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;
173. Hirsch EB, Zucchi PC, Chen A, Raux BR, Kirby JE, McCoy C, et al. Susceptibility of Multidrug-Resistant Gram-Negative Urine Isolates to Oral Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 May [cited 2016 Oct 3];60(5):3138–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26883704>
174. Jaqueti-Aroca J, Molina-Esteban L, Limón-Yelmo A, García-Arata I. [Antimicrobial susceptibility in urinary tract infections caused by ESBL- and non-ESBL-producing Enterobacteriaceae in hospitalized/outpatient-, sex-, age-matched patients]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Jul 4];31(1):63–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390602>
175. Hertz FB, Nielsen JB, Schønning K, Littauer P, Knudsen JD, Løbner-Olesen A, et al. "Population structure of drug-susceptible,-resistant and ESBL-producing Escherichia coli from community-acquired urinary tract". *BMC Microbiol* [Internet]. 2016 Apr 11 [cited 2018 Jun 5];16:63. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27067536>

176. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* [Internet]. 2003 Nov [cited 2018 Jul 4];47(4):273–95. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556752>
177. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A, Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2018 Jul 6];49(5):2122–5. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.49.5.2122-2125.2005>
178. Ferrández Quirante O, Grau Cerrato S, Luque Pardos S, Berenguer Torrijo N, Mateu-de Antonio J. [Treatment of infections by wide spectrum betalactamase-producing microorganisms: a new therapeutic challenge]. *Farm Hosp* [Internet]. [cited 2018 Jul 6];29(6):351–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433566>
179. Fernández-Martínez M, Ruiz del Castillo B, Lecea-Cuello MJ, Rodríguez-Baño J, Pascual Á, Martínez-Martínez L, et al. Prevalence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing Extended Spectrum β -Lactamases Collected in Two Multicenter Studies in Spain. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2018 May [cited 2018 Jul 4];24(4):367–76. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29727265>
180. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, et al. Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections

due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 30 [cited 2018 Jul 6];65(10):1615–23. Available from:
<https://academic.oup.com/cid/article/65/10/1615/4085577>

181. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2018 Jul 8];40(9):1333–41. Available from:
<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/429323>
182. Luque S, Grau S, Berenguer N, Horcajada JP, Sorlí L, Montero MM, et al. [Shedding light on the use of colistin: still gaps to be filled]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Jul 8];29(4):287–96. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X11000267>
183. Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Wise MG, Hackel M, Sahm DF. Correlation of β -Lactamase Production and Colistin Resistance among Enterobacteriaceae Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2018 Jul 8];60(3):1385–92. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01870-15>
184. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2018 Jul 8];65 Suppl 3(Supplement 3):iii25-33. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq298>

185. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2018 Jul 8];13(1):380. Available from:
<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-380>
186. Horcajada JP, Sorlí L, Luque S, Benito N, Segura C, Campillo N, et al. Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Jul 8];48(6):725–7. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857916302746>
187. Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Jul 8];48(6):592–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857916302825>
188. Hirata T, Saito A, Nishino K, Tamura N, Yamaguchi A. Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2018 Jul 8];48(6):2179–84. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.48.6.2179-2184.2004>
189. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2005 Mar [cited 2018 Jul 8];25(3):185–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857904004224>
190. Drekonja DM, Johnson JR. Tigecycline treatment for urinary tract infections: case

report and literature review. *J Chemother* [Internet]. 2011 Jun 18 [cited 2018 Jul 8];23(3):168–70. Available from:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/joc.2011.23.3.168>

191. Bates D, Parkins M, Hellweg R, Gibson K, Bugar JM. Tigecycline treatment of urinary tract infection and prostatitis: case report and literature review. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Jul 8];65(3):209–15. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783032>

192. Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline - pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2018 Jul 8];15(3):257–67. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1268529>

193. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Jul 8];72(1):268–72. Available from:

<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw374>

194. Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2018 Jul 8]; Available from:

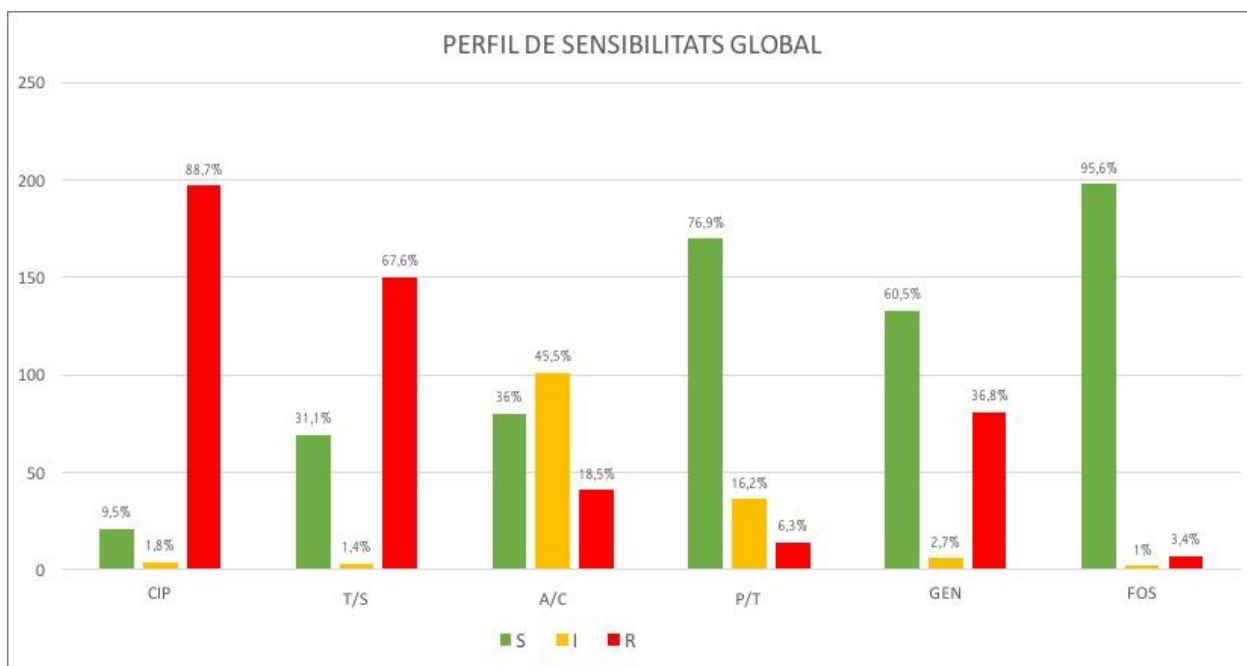
<https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky124/4962462>

195. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Nov [cited 2018 Jul 8];66(11):2628–31. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkr317>
196. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Jul 8];68(10):2183–91. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkt177>
197. Vallano A, Rodríguez D, Barceló ME, López A, Cano A, Viñado B, et al. [Antimicrobial susceptibility of uropathogens and outcome following antibiotic treatment for urinary tract infections in primary health care]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. [cited 2018 Jul 8];24(7):418–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956529>
198. Cai T, Verze P, Brugnolli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Jul 8];69(2):276–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815004121>

199. Abbo L, Hooton T. Antimicrobial Stewardship and Urinary Tract Infections. *Antibiotics* [Internet]. 2014 May 5 [cited 2018 Jul 8];3(2):174–92. Available from: <http://www.mdpi.com/2079-6382/3/2/174>
200. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2018 Jul 8];359:j4784. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113968>
201. Little P, Moore M V, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2010 Feb 5 [cited 2018 Jul 8];340(feb05 1):c199–c199. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c199>
202. The Lancet. Balancing treatment with resistance in UTIs. *Lancet* [Internet]. 2018 May 19 [cited 2018 Jul 8];391(10134):1966. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864008>
203. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2013 May 31 [cited 2018 Jul 8];14(1):71. Available from: <http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-14-71>

9 ANNEXES

Annex 1. Perfil de sensibilitats dels aïllats d'*E.coli* BLEE a orina en el segon treball



CIP: ciprofloxacina; T/S: trimetoprim/sulfametoxazol; A/C: amoxicil·lina/clavulànic; P/T: piperacil·lina/tazobactam;

GEN: gentamicina; FOS: fosfomicina

Annex 2. Perfil de sensibilitats dels aïllats d'*E.coli* BLEE a orina del segon treball, segons lloc d'adquisició

Adquisició		CIP N = 222	T/S N = 222	A/C N = 222	P/T N = 221	GEN N = 220	FOS N = 207
Comunitària	S	15 (19,5%)	25 (32,5%)	36 (46,8%)	61 (79,2%)	46 (60,5%)	70 (95,9%)
	I	2 (2,6%)	1 (1,3%)	27 (35,1%)	11 (14,3%)	1 (1,3%)	-
	R	60 (77,9%)	51 (66,2%)	14 (18,2%)	5 (6,5%)	29 (38,1%)	3 (4,1%)
IRAS	S	3 (3%)	28 (27,7%)	31 (30,7%)	77 (77%)	61 (61%)	90 (96,8%)
	I	1 (1%)	2 (2%)	52 (51,5%)	15 (15%)	5 (5%)	-
	R	97 (96%)	71 (70,3%)	18 (17,8%)	7 (7%)	34 (34%)	3 (3,2%)
Nosocomial	S	3 (7%)	15 (34,9%)	13 (30,2%)	31 (72,1%)	25 (58,1%)	37 (92,5%)
	I	1 (2,3%)	-	21 (48,8%)	10 (23,3%)	-	2 (5%)
	R	39 (90,7%)	28 (65,1%)	9 (20,9%)	2 (4,7%)	18 (41,9%)	1 (2,5%)

CIP: ciprofloxacina; T/S: trimetoprim/sulfametoxazol; A/C: amoxicil·lina/clavulànic; P/T: piperacil·lina/tazobactam;

GEN: gentamicina; FOS: fosfomicina; IRAS: infecció relacionada amb l'assistència sanitària

Annex 3. Protocol de tractament antibiòtic empíric en les infeccions urinàries al Parc de Salut Mar

TRACTAMENT ANTIMICROBIÀ EMPÍRIC DE LES INFECCIONS DEL TRACTE URINARI

Aquestes pautes de tractament empíric són orientatives i s'han de complementar amb l'estudi microbiològic. Un cop conegut el seu resultat és necessari adaptar la pauta antimicrobiana als microorganismes aïllats

Infeccions	Microorganismes més probables	Antibiòtic	Comentaris
CISTITIS No complicada Complicada ¹	<i>E.coli</i> i altres enterobacteris <i>S.saprophyticus</i>	Fosfomicina trometamol 3 g en monodosi Fosfomicina trometamol 3 g dues dosis espaiades de 48h	Al·lèrgia a fosfomicina: nitrofurantoina 100 mg/12h durant 7 dies si FG > 50 ml/min
PIELONEFRITIS AGUDA⁴	<i>E.coli</i> >>> <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> i altres enterobacteris, <i>P.aeruginosa</i>	Sense criteris d'ingrés: -No risc MR: Ceftriaxona 1 g iv cada 24h. A l'alta Amoxicil·lina/clavulànic 875/125 mg c/8h 7 dies. -Risc MR: ceftriaxona 1g iv cada 24h + gentamicina 3 mg/kg 1 dosi i a l'alta amoxicil·lina/clavulànic durant 7 dies Amb criteris d'ingrés: -No risc MR ni sepsi greu: Ceftriaxona 1g/24h o A/C 1g/8h -Risc MR i/o sepsi greu: Piperacil·lina/tazobactam 4g/6h + amikacina³ 10 mg/kg/d -Si xoc: imipenem 500 mg/6h + amikacina³ 15 mg/kg/d	Al·lèrgics penicil·lina: - Gentamicina 240 mg o Amikacina 1g, només 1 dosi i alta amb Ciprofloxacina 750 mg/12h/7d. -Gentamicina 5 mg/kg/d im -Amikacina ³ 10 mg/kg/d -Aztreonam 1g/8h + amikacina ³ 10 mg/kg/d
PROSTATITIS AGUDA⁴ ORQUIEPIIDIDIMITIS	<i>E.coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> >>> <i>Enterococcus</i> , <i>Saureus</i>	No risc MR: ceftriaxona 1 g iv i a l'alta Amoxicil·lina/clavulànic 875/125 mg/8h (revisar antibiograma i passar a ciprofloxacina 750 mg/12h o cotrimoxazol 800 mg/12h de preferència) durant 3 setmanes. Risc MR: Piperacil·lina/tazobactam 4g/6h -Si sepsi greu: afegir amikacina³ 15 mg/kg/d -Si xoc: imipenem 500 mg/6h + amikacina³ 15	Al·lèrgics a penicil·lina: Ciprofloxacina 750 mg/12h i revisar antibiograma al 3er dia. Aztreonam 2g/8h

ITU FEBRIL ASSOCIADA A SONDATGE¹	<i>E.coli, Klebsiella, Proteus spp.</i> altres enterobacteris, <i>P.aeruginosa, Enterococcus</i>	mg/kg/d Piperacil·lina/tazobactam 4g/6h -Si sepsi greu: afegir amikacina³ 15 mg/kg/d -Si xoc: imipenem 500 mg/6h + amikacina³ 15 mg/kg/d	Al·lèrgics penicil·lina: Aztreonam 1g/8h + amikacina ³ 10 mg/Kg/d + vancomicina 1g/12h Si FG < 60: aztreonam 1g/8h + amikacina ³ 10 mg/Kg/d + linezolid 600 mg/12h
ITU RECURRENT <u>Recidiva</u> <u>Reinfecció</u> -Menys de 3 episodis /any -Més de 3 episodis /any	Mateixa soca	Segons antibiograma previ: cotrimoxazol > ciprofloxacina > fosfomicina > nitrofurantoina (en dones). Mantenir 4-6 setmanes Tractament aïllat de cada episodi Tractament igual que recidives.	En menopàusia afegir estrògens. Valorar profilaxi postcoital: cotrimoxazol (200 mg) o ciprofloxacina (250 mg) o fosfomicina (1g monodosi) Si anomalia urològica o persistència > 6 setmanes, alargar a 6-12 mesos
CANDIDURIA <u>Assimptomàtica</u> , immunoderpimits, previ a manipulació urològica <u>Simptomàtica</u> , Tractar sempre Pacient sondat		Fluconazol 100 mg/ 24h 10-14 dies (valorar sempre evitar factors predisponents: tractament antibiòtic, sondatge...) Profilaxi previ a recanvi: fluconazol 100 mg	

(1) Complicada: anomalia anatòmica, reflux vesicoureteral, litiasi, bufeta neurògena, home, diabetes mellitus, immunosupressió, manipulació urològica prèvia
(2) Risc MR: ús d'antibiòtic previ, colonització prèvia, ingrés en el mes previ, procedència de centre socio sanitari, manipulació urològica prèvia
(3) Amb la prescripció d'amikacina s'hauran de sol·licitar nivells plasmàtics després de la primera dosi i no administrar la segona fins obtenció dels mateixos
(4) Contactar amb especialista de nefrologia o malalties infeccioses en cas d'insuficiència renal crònica avançada i/o trasplantament renal
Protocol realitzat per: Subcomissió d'antibiòtics (Francisco Alvarez, Erika Esteve, Santiago Grau, Sabina Herrera, Juan Pablo Horcajada, Concepción Segura, Lluïsa Sorif), servei de nefrologia (Clara Barrios, Maria José Pérez), urologia (Lluís Fumadó)

Passeig Marítim, 25/29 | 08003 Barcelona | Telèfon 932 483 000 | Fax 932 483 254
www.hospitaldelmar.cat

Annex 4. Tractaments prescrits (Treball segon)

	Tractament empíric N = 222 (%)	Tractament dirigit N = 214 * (%)
Amoxicil·lina/clavulànic	54 (24)	49 (23)
Piperacil·lina/tazobactam	15 (7)	13 (6)
Cefalosporina	49 (22)	-
Carbapenem	44 (20)	84 (39)
Aztreonam	6 (3)	-
Fluoroquinolona	17 (8)	1 (<1)
Cotrimoxazol	3 (1)	9 (4)
Fosfomicina	20 (9)	29 (14)
Aminoglucòsids	3 (1)	5 (2)
Altres	5 (2)	7 (3)
No tractament (tractament inadequat)	6 (3)	17 (8)

*8 patients amb pèrdua de seguiment

Annex 5. Esteve-Palau et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *Journal of Infection* (2015) 71, 667-674



ELSEVIER

BIAA
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf



Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study

E. Esteve-Palau^{a,b,c,*}, G. Solande^{a,b,c}, F. Sánchez^{a,b,c},
L. Sorlí^{a,b,c}, M. Montero^{a,b,c}, R. Güerri^{a,b,c}, J. Villar^{a,b,c},
S. Grau^d, J.P. Horcajada^{a,b,c,e,*}

^a Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^b CEXS, Universitat Pompeu Fabra, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^c Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain

^d Pharmacy Service, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^e CIBERES, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

Accepted 31 August 2015

Available online 14 September 2015

KEYWORDS

ESBL;
Urinary tract infection;
Economic impact;
OPAT

Summary Objective: To analyze the clinical and economic impact of urinary tract infections (UTIs) caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization.

Methods: Matched cohort study including adults with UTI caused by ESBL-producing *E. coli* admitted to a tertiary care hospital in Barcelona, Spain, between August 2010 and July 2013. Demographic, clinical and economic data were analyzed.

Results: One hundred and twenty episodes of UTI were studied: 60 due to ESBL-producing *E. coli* and 60 due to non-ESBL-producing *E. coli*. Bivariate analysis showed that prior antimicrobial treatment ($p = 0.007$) and ESBL production ($p < 0.001$) were related to clinical failure during the first 7 days. Multivariate analysis selected ESBL as the sole risk factor for clinical failure ($p = 0.002$). Regarding the economic impact of infections caused by ESBL-producing *E. coli*, an ESBL-producing infection cost more than a non-ESBL-producing *E. coli* infection (mean €4980 vs. €2612). Looking at hospital expenses separately, the total pharmacy costs and antibiotic costs of ESBL infections were considerably higher than for non-ESBL infections

* Corresponding authors. Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.

Tel.: +34 608385924.

E-mail addresses: esteve.erika@gmail.com (E. Esteve-Palau), jhorcajada@parcdesalutmar.cat (J.P. Horcajada).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.08.012>

0163-4453/© 2015 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

($p < 0.001$), as was the need for outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) and its related costs. Multivariate analysis performed for the higher costs of UTI episodes found statistically significant differences for males ($p = 0.004$), chronic renal failure ($p = 0.025$), ESBL production ($p = 0.008$) and OPAT ($p = 0.009$).

Conclusion: UTIs caused by ESBL-producing *E. coli* requiring hospital admission are associated with worse clinical and economic outcomes.

© 2015 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) are enzymes produced by gram-negative bacilli capable of hydrolyzing broad-spectrum cephalosporins and monobactams as well as conferring high rates of resistance to other families of antibiotics.^{1–3} This peculiarity reduces both empirical and directed treatment options and is related to a worse prognosis.

ESBLs have been increasingly reported in Europe since they were first described in 1983. In the 1990s, they were described in *Klebsiella pneumoniae* as the cause of nosocomial outbreaks and are now often found in *Escherichia coli*, which cause community-acquired infections.^{4–6} The European Center for Disease Control (ECDC) registered an increase in ESBL-producing *E. coli*, from 1.1% in 2004 to 10.4% in 2013.⁷ In 2006, the Spanish Hospital Infection Study Group (GEIH) developed the second national survey of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in order to study the epidemiology and evolution of this problem in Spain. This study showed eight- and two fold increases in the percentage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates respectively since 2000, the vast majority of urinary origin. Interestingly, a high proportion of the isolated ESBL *E. coli* strains came from outpatients, approximately 32% of which could be considered community-acquired infections.⁸

Antimicrobial resistance hinders the treatment of UTI and increases the use of health care resources.^{9–22} Our aim was to analyze the clinical and economic impact of UTIs caused by ESBL-producing versus non-ESBL-producing *E. coli*.

Methods

We conducted a matched cohort study from August 2010 to July 2013 in a university-affiliated 420-bed tertiary care hospital in Barcelona (Spain) serving a population of 300,000 people.

The study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Parc de Salut Mar (CEIC – Parc de Salut Mar).

The case-cohort included adults (over 18 years old) admitted to the Hospital del Mar during the study period who had symptomatic UTI caused by ESBL-producing *E. coli*. The control cohort included patients admitted to the hospital during the same period with symptomatic UTI caused by non-ESBL-producing *E. coli*. Cases and controls were matched 1:1 for sex, age and date of admission. Only patients with community-acquired UTI (CA-UTI) and

community-onset healthcare-associated UTI (HCA-UTI) were included. Patients with asymptomatic bacteriuria, UTIs caused by microorganisms other than *E. coli*, and polymicrobial UTIs were excluded. For patients who had a new or a recurring UTI episode during the study period, only the first one was considered.

On the basis of past experience, at day 7, there is an approximately 15–20% difference in the clinical response of UTI requiring hospitalization caused by ESBL-producing and non-ESBL-producing *E. coli*. A sample size of 120 patients was required to detect a difference of 15% between the two groups, with statistical power set at 80% and alpha error at 0.05.

Data collection and variables analyzed

Data were retrospectively collected from electronic charts. The following variables were recorded: demographic and epidemiological factors (age, gender, underlying diseases, use of immunosuppressive therapy, prior treatment with antibiotics), clinical and microbiological data (fever at admission, bacteremia, severe sepsis or septic shock, ICU admission, adequacy of empirical antimicrobial treatment, time to adequate treatment, clinical response within 7 days, need for and number of successive consultations or readmissions within 30 days of discharge, and 30-day mortality), and risk factors for ESBL-producing *E. coli* (presence of indwelling urinary catheter, prior urological manipulations, and place of acquisition of the infection: CA vs. HCA). We used the Charlson Index²³ to classify comorbidities and the McCabe–Jackson score²⁴ to classify their severity. With regard to the use of health care resources, the variables studied were: length of hospital stay (LOS) in days, the overall cost of hospitalization, the use and cost of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) and the number of ambulatory visits at 3 months. The cost of hospitalization was divided into 3 items: pharmacy (antibiotics versus pharmacy costs), laboratory, hospital stay, obtained for each patient from the financial database of the hospital.

Definitions

Symptomatic UTI was established when the patient presented at least one of the following symptoms: increase of urinary frequency, urgency, dysuria or suprapubic tenderness associated with a positive urine culture (more than 10^5 CFU of uropathogen per mL urine).

Four UTI syndromes were considered:

1. Cystitis: the presence of dysuria and increased urinary frequency or urgency, with or without hematuria, in patients without fever (axillary temperature <37.5 °C).
2. Pyelonephritis: presence of fever (axillary temperature ≥ 38 °C) and back pain or costovertebral angle tenderness.
3. Acute prostatitis: a sudden febrile episode characterized by low back or perineal tenderness with increased urination frequency, dysuria and urine retention.
4. Urosepsis: a positive urine and/or blood culture for the study uropathogen (*E. coli*) that implied clinical evidence of severe infection of the urinary tract (or male genital tract) and presented with systemic inflammatory response syndrome (definition adapted for this study).²⁵

For antimicrobial use, prior antibiotic therapy was considered as the administration of antibiotics in the three months before diagnosis of UTI. Empirical therapy was defined as the antibiotic given before the *in vitro* susceptibility of the uropathogen causing the episode was known and was deemed inadequate if the microorganism was not susceptible according to EUCAST criteria.²⁶

We considered a CA-UTI as an episode whose symptoms started either before or within 48 h of hospital admission, but without criteria for HCA. An HCA-UTI was an episode whose symptoms appeared during the 48 h prior to hospital admission and the patient met at least one of the following criteria (adapted Friedman criteria for bloodstream infections):

- The patient had received specialized treatment (including change of an indwelling urinary catheter) at home by qualified healthcare workers in the 30 days prior to hospital admission.
- The patient had attended a day hospital, hemodialysis clinic or had received intravenous chemotherapy in the 30 days prior to hospital admission.
- Hospitalization for more than 48 h during the 90 days preceding the current admission.
- Resident in a long-term care facility or nursing home.

Treatment outcome was defined as clinical failure when the patient showed no improvement or at least one of the initial symptoms worsened, needed a switch of antimicrobial therapy, or died. Clinical cure was defined as either the absence of symptoms or as a consistent improvement in the signs and symptoms of infection.

Statistical analysis

Quantitative variables were analyzed using the Student's t-test and qualitative variables using the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. A multivariate logistic regression analysis was used to determine the independent variables related to the clinical and economic impact of ESBL-producing *E. coli* UTI. For the statistical analysis, a *p* value of <0.05 was considered significant. All data were analyzed using the SPSS 15.0 statistical package.

Results

One hundred and twenty episodes of UTI were studied: 60 due to ESBL-producing *E. coli* and 60 to non-ESBL-producing *E. coli*. Patient characteristics are described in Table 1. Among ESBL-producing *E. coli* infections, inadequate empirical treatment, a worse clinical response, increased LOS and greater need for OPAT were more frequently observed than among non-ESBL-producing infections. ESBL production was the only variable significantly related to clinical failure, while pyelonephritis was associated with a lower risk of clinical failure (Table 2). Time to adequate antibiotic treatment was less in the pyelonephritis group compared to the other UTI syndromes (0.6 vs 1.23 days, *p* = 0.04).

The average cost of UTI episodes was significantly higher for the ESBL group, with a mean difference in cost between the two patient groups of €2000 (Table 3). Considering only the hospital costs, the pharmacy costs and the antibiotic costs associated with ESBL-producing patients were considerably higher than for non-ESBL-producing patients (*p* < 0.001), as was the need for OPAT and its associated costs (*p* = 0.011). We also analyzed the cost of readmission due to UTI in the 3 months following the first episode and found no significant differences between the two groups (Table 3). Regarding the use of health care resources during the 3-month post-discharge follow-up, there were no differences for either ER visits or readmissions. More outpatient visits were scheduled in the ESBL group, although the difference was not statistically significant.

Univariate and multivariate analyses of the economic costs of hospitalization associated with UTI episodes are shown in Table 4. In the multivariate analysis, male gender, chronic renal failure, ESBL-producing *E. coli* and OPAT were factors associated with higher costs.

Discussion

Infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* are associated with inadequate empirically prescribed antibiotic treatment, poor clinical outcome and increased use of health care resources.^{11,13–17} However, the information about the impact of UTI caused by ESBL-producing microorganisms comes principally from studies conducted with bacteremia.^{11,14–17,19,20} Our study was based on patients who all had a diagnosis of UTI and required hospitalization. The study showed that the presence of ESBL was the only factor associated with a poor clinical outcome, which is consistent with previous studies. Two previous studies analyzing the impact of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* UTI demonstrated that patients who received appropriate antibiotics were more likely to achieve clinical success and less frequently required a switch in antibiotic treatment.^{21,22} These findings, together with our own, highlight the impact of multidrug resistance on the antimicrobial management of UTI.

In our study, pyelonephritis was associated with a lower risk of clinical failure. This result is surprising and may be explained by the fact that patients with a pyelonephritis diagnosis had a shorter time to adequate antibiotic treatment compared to those with other UTI syndromes.

Table 1 Univariate analysis of patient characteristics.

	ESBL	Non-ESBL	p-value
Total	60	60	
Sex, male	28 (57%)	28 (57%)	1.00
Age (in years)	71.1 ± 2.2	70.25 ± 2.1	0.79
Diabetes mellitus	17 (28%)	25 (42%)	0.18
Cirrhosis	11 (18%)	1 (2%)	0.004
Hypertension	43 (71%)	43 (71%)	1.00
Chronic renal failure	16 (27%)	14 (23%)	0.83
Dementia	18 (30%)	13 (22%)	0.40
Ischemic cardiopathy	13 (22%)	9 (15%)	0.48
COPD	6 (10%)	4 (7%)	0.74
HIV	3 (5%)	2 (3.3%)	1.00
Chronic liver disease	7 (11.7%)	2 (3%)	0.16
Heart failure	3 (5%)	7 (12%)	0.32
Penicillin allergy	7 (12%)	3 (5%)	0.32
CCI	6,2 (0,3)	5,4 (2,9)	0.88
Neoplasms	8 (13%)	11 (18%)	0.62
Urologic neoplasms	3 (5%)	9 (15%)	0.13
Immunosuppressive therapy	3 (5%)	8 (13%)	0.18
Indwelling urinary catheter	10 (17%)	5 (8%)	0.27
Urological manipulation	21 (35%)	20 (33%)	1.00
Chronic urological disease	24 (40%)	32 (53%)	0.20
History of renal colic	9 (15%)	7 (12%)	0.79
Incontinence	24 (40%)	13 (22%)	0.04
History of cystitis	40 (67%)	34 (57%)	0.35
History of pyelonephritis	15 (25%)	15 (25%)	1.00
Previous use of antibiotics	33 (55%)	21 (35%)	0.04
Beta-lactams	16	11	
Quinolones	10	6	0.79
Aminoglycosides	2	0	
Fosfomycin	4	2	
Other	1	2	
HCA-UTI	36 (60%)	20 (33%)	0.006
CA-UTI	24 (40%)	40 (67%)	0.006
MJI ≥ 2	48 (80%)	38 (63%)	0.07
Fever	36 (62%)	44 (73%)	0.24
Positive blood cultures	18 (30%)	20 (33%)	0.85
Cystitis	17 (28%)	7 (12%)	0.04
Acute pyelonephritis	13 (22%)	25 (42%)	0.03
Prostatitis	5 (8.3%)	3 (5%)	0.72
Sepsis	24 (40%)	26 (43%)	0.9
Septic shock	5 (8%)	5 (8%)	1.00
Acute urinary retention	13 (22%)	17 (28%)	0.53
Back pain	13 (22%)	21 (35%)	0.16
Inguinal irradiation	6 (10%)	10 (17%)	0.42
Costovertebral angle tenderness	13 (22%)	21 (35%)	0.16
Perineal pain	3 (5%)	3 (5%)	1.00
Vomiting	8 (13%)	18 (30%)	0.05
Confusion	26 (43%)	28 (47%)	0.86
Chills	18 (31%)	33 (55%)	0.009
Adequate empirical antibiotics	14 (24%)	54 (90%)	<0.001
Empirical antibiotics			
Penicillins	14	23	
Cephalosporins	15	17	
Monobactams	1	1	
Carbapenem	10	9	0.42
Quinolones	9	5	
Aminoglycosides	6	4	

(continued on next page)

Table 1 (continued)

	ESBL	Non-ESBL	p-value
Fosfomycin	3	0	
Others	1	1	
Time to adequate antibiotic treatment (days) ^a	0.17 ± 0.56	1.96 ± 1.74	<0.001
LOS (days)	11.6 ± 1.5	7.5 ± 0.8	0.02
OPAT	14 (23%)	3 (5%)	0.007
OPAT-LOS (days)	12.1 ± 1.6	5 ± 2.6	0.44
Clinical response within 7 days	36 (60%)	56 (93%)	<0.001
ICU admission	2 (3%)	1 (2%)	1.00
Mortality within 30 days	6 (10%)	4 (7%)	0.74
ER visits	1.9 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.42
Attributed to UTI	1.35 ± 0.1	1.28 ± 0.1	0.13
Need for readmission	20 (35%)	14 (24%)	0.31
No. of readmissions	0.55 ± 0.1	0.35 ± 0.1	0.39
Attributed to UTI	0.27 ± 0.07	0.20 ± 0.07	0.51
Outpatient visits	2 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.08

CCI: Charlson Comorbidity Index. MJ: McCabe Jackson Index. HCA-UTI: Health Care-Associated Urinary Tract Infection. CA-UTI: Community-Acquired Urinary Tract Infection. TAT: Time to Adequate Treatment. LOS: Length of Stay. OPAT: Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. OPAT-LOS: Days receiving OPAT.

^a Time to adequate treatment refers to days between a positive culture and directed antibiotic treatment.

Regarding the use of health-care resources, several previous studies have demonstrated the increased LOS and cost of infection caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* compared to non-ESBL producers.^{10–13,16,21,22} In our study, patients with ESBL-producing *E. coli* infections spent an average of three days more in hospital and more

frequently required the use of OPAT than non-ESBL patients.

There is an association between the development of antimicrobial resistance and increased health care costs.¹² Several previous studies have demonstrated the increased cost of infections due to ESBL-producing microorganisms

Table 2 Univariate and multivariate analysis of factors associated with clinical failure within 7 days.

	OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (multivariate model)	p-value
Male	1.4 (0.6–3.3)	0.40		
Age >77	1.1 (0.4–2.5)	0.84		
Previous antibiotics	3.4 (1.4–8.4)	0.007		
Immunosuppressive therapy	0.7 (0.1–3.4)	0.71		
Indwelling urinary catheter	2.5 (0.8–7.8)	0.11		
Chronic urological disease	0.7 (0.1–3.4)	0.71		
Diabetes mellitus	1.3 (0.5–3.0)	0.59		
Cirrhosis	1.8 (0.5–6.3)	0.39		
Chronic renal failure	1.0 (0.4–2.7)	1.00		
Dementia	2.3 (0.9–5.7)	0.07		
MJI ≥2	2.1 (0.7–6.1)	0.17		
CCI >5.8	1.4 (0.6–3.3)	0.45		
Fever	0.3 (0.1–0.7)	0.01		
Positive blood culture	0.9 (0.3–2.2)	0.76		
Cystitis	1.9 (0.7–5.1)	0.20		
Acute pyelonephritis	0.05 (0.007–0.39)	0.005	0.067 (0.008–0.533)	0.011
Prostatitis	2.9 (0.7–11.6)	0.13		
Sepsis	1.9 (0.8–4.4)	0.14		
Septic shock	1.5 (0.4–6.1)	0.60		
ICU admission	7 (0.6–80.3)	0.12		
ESBL	9.3 (2.9–29.1)	0.00	8.011 (2.48–25.92)	0.001
Adequate empirical treatment	0.3 (0.1–0.8)	0.01		
CA-UTI	0.4 (0.2–0.9)	0.04		
Time to appropriate treatment (days)	1.58 (1.18–2.10)	0.002		

Discrimination power of the multivariate model. AUC (95% C.I.): 0.816 (0.731–0.901).

Calibration of multivariate model. Hosmer–Lemeshow test: $p = 0.119$.

Table 3 Univariate analysis of economic impact of ESBL- and Non-ESBL-producing *E. coli* UTI, values expressed in Euros.

	ESBL med [P ₂₅ -P ₇₅]	Non-ESBL med [P ₂₅ -P ₇₅]	P-value
Cost of hospitalization	3611 [2619–7141]	2502 [1716–4318]	0.007
Cost of pharmacy	240 [69–670]	78 [28–135]	<0.001
Cost of antibiotics	192 [39–448]	16 [6–61]	<0.001
Cost of laboratory	104 [34–204]	97 [63–191]	0.61
Cost of inter consultations	65 [33–165]	63 [33–165]	0.98
Cost of OPAT (n = 17)	2966 [1998–5254]	1577 [782–2473]	0.04
Cost of the episode	4980 [2783–8465]	2612 [1810–4318]	<0.001
Cost of readmission (n = 24)	2529 [2102–7711]	3880 [258–11,504]	0.62

ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase. OPAT: Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy.

compared to non-ESBL producers.^{11,14,16,18,21,22,28} Our study focused on UTI caused by *E. coli* and showed that UTIs due to ESBL-producing *E. coli* that require hospitalization generate higher costs. The overall cost of episodes was significantly higher in the ESBL group than in the non-ESBL group, and the cost of hospitalization was mainly related to the cost of antibiotics. In the multivariate analysis, independent factors associated with the higher cost of an episode were: male gender, chronic renal failure, use of OPAT and the presence of ESBL-producing *E. coli*. Other studies of ESBL-producing *E. coli* bacteremic infections not only found that the presence of ESBL increased the cost of admission, but so did delaying the initiation of empirical treatment²⁸ and inadequate empirical

treatment.¹⁶ In our study, we were unable to demonstrate an association between time to adequate treatment and increased cost of an episode.

A retrospective study involving the administration of ertapenem as OPAT in 24 cases of UTI caused by ESBL-producing gram-negative organisms showed that 238 inpatient bed days were avoided using this strategy.²⁷ In our study, OPAT was a variable that influenced the economic impact associated with pharmacy costs and reduced LOS and its related complications, so that it would seem advisable to perform specific cost-effectiveness studies to analyze the efficiency of OPAT versus conventional hospitalization.

The significant impact of ESBL-producing *E. coli* on the management and outcome of UTI infections prompted us

Table 4 Univariate and multivariate analysis of the costs of UTI episodes.

	OR	p-value	OR adjusted	p-value
Male	2.6 (1.2–5.4)	0.01	3.5 (1.5–8.2)	0.004
Age >77	0.7 (0.3–1.4)	0.27		
Previous antibiotics (3 months)	3.02 (1.4–6.4)	0.004		
Immunosuppressive therapy	2.9 (0.7–11.6)	0.13		
Indwelling urinary catheter	4.8 (1.3–17.8)	0.02		
Urological manipulation	2.6 (1.2–5.9)	0.01		
Chronic urological disease	1.4 (0.7–2.9)	0.36		
Diabetes mellitus	1.5 (0.7–3.3)	0.25		
Cirrhosis	2.1 (0.6–7.6)	0.23		
Chronic renal failure	2.5 (1.1–5.9)	0.04	3 (1.1–7.8)	0.025
Dementia	0.5 (0.2–1.2)	0.15		
CCI >5.8	1.2 (0.6–2.5)	0.58		
MJI ≥2	1.4 (0.6–3.1)	0.42		
Fever	0.63 (0.3–1.4)	0.25		
Positive blood culture	1.4 (0.6–2.9)	0.43		
Cystitis	1.9 (0.8–4.7)	0.18		
Acute pyelonephritis	0.5 (0.2–1.01)	0.06		
Prostatitis	2.11 (0.5–8.8)	0.31		
Sepsis	1.0 (0.5–2.1)	1.00		
Septic shock	2.5 (0.6–10.2)	0.12		
ESBL	3.5 (1.6–7.3)	0.001	3.1 (1.3–7.0)	0.008
Adequate empirical treatment	0.5 (0.3–1.1)	0.08		
CA-UTI	0.7 (0.4–1.6)	0.47		
OPAT	5.7 (1.6–21.3)	0.008	6.8 (1.6–29.2)	0.009
Time to adequate antibiotic treatment (days)	1.60 (0.99–2.61)	0.06		

Median was used as breakpoint in economic cost analysis.

to develop strategies for identifying and preventing resistance. It is very important to identify the risk factors for emergence of ESBL and one of the most influential in the development of resistance is previous use of antibiotics. It is therefore necessary to direct our efforts towards improving and measuring appropriate use of antimicrobials. To confront this problem, our hospital has implemented an antimicrobial stewardship program in recent years, following recommendations made by programs to optimize antibiotic use (PROA) in Spanish hospitals.²⁹ A team of infectious diseases physicians and pharmacists work daily checking antibiotic prescriptions in order to recommend the most appropriate antimicrobial treatment (such as, wherever possible, finding alternatives to carbapenem for UTIs caused by ESBL-producing bacteria, like amoxicillin–clavulanate, piperacillin–tazobactam, fosfomicin). Furthermore, we are constantly working on new local antimicrobial guidelines for optimizing their use. With respect to the diagnosis, there are studies investigating rapid detection tests for the early identification of ESBL-producing microorganisms that may be useful for guiding first-line antibiotic therapy.³⁰

In addition to the previous literature, our study focuses only on *E. coli* as the principal microorganism causing UTI, and we have also included OPAT as a variable for comparing the use and cost of healthcare resources. The main limitation of our study was its retrospective design. Also, it would have been preferable to use a 1:2 matching ratio, although we were only able to find 1:1 matches under our matching criteria during the 3 years of analysis. Another limitation is that it would have been very interesting to analyze the costs associated with reimbursement, although we were unable to obtain these data.

In conclusion, cases of ESBL-producing *E. coli* UTI had a worse clinical outcome than non-ESBL matched controls and consumed more health care resources with their derived costs. Directing efforts towards the problem of multidrug resistance would also help minimize the poor clinical outcome and the use and costs of health care.

Conflict of interest

None.

Acknowledgments

We would like to thank Sergi Mojal for his support in the data analysis of this study. He is an experienced statistician currently responsible for methodological consultation in biomedical research at the IMIM, Hospital del Mar. He also carried out the statistical analysis for standardized monitoring of hospital antimicrobial consumption of the Surveillance of Health Care-Associated Infections in Catalonia (Spain) (VINCat program).

References

- Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70(4):507–11.
- Bohicchio GV, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of *Escherichia coli* isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide in 2002–2004: results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7(6):537–45.
- Andreu A, Planells I Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin (Barc)* 2008;130(13):481–6.
- Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Eurosurveillance* 20 November 2008;13(47).
- Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14Suppl(1):144–53.
- Antonio Oliver and Rafael Cantón. Enterobacterias productoras de beta-lactamasas plasmídicas de espectro extendido. *Control Calidad SEIMC*. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf>.
- EARS-Net Report, Quarter 1 2014. June 2014.
- Ángel Díaz Miguel, Ramón Hernández José, Martínez-Martínez Luis, Rodríguez-Baño Jesús, Pascual Álvaro. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(9):503–10.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl. 4):S131–8.
- Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, 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(8):1162–71.
- Schwaber Mitchell J, Navon-Venezia Shiri, Kaye Keith S, Ben-Ami Ronen, Schwartz David, Carmeli Yehuda. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* Apr. 2006;1257–62.
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl. 2):S82–9.
- Giske Christian G, Monnet Dominique L, Cars Otto, Carmeli Yehuda on behalf of ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Mar;52(3):813–21.
- Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, de Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* Bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:855–67.
- Tumbarello M, Sarguineti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1987–94.
- Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4085–91.

17. Kang C, Kim S, Park W, 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(2):760–6.
18. Marra AR, Pereira CAP, Castelo A, CarmoFilho JR, Cal RGR, Sader HS, et al. Health and economic outcomes of the detection of *Klebsiella pneumoniae*-produced extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) in a hospital with high prevalence of this infection. *Int J Infect Dis* 2006;10:56–60.
19. Rottier WC, Ammerlann HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(6):1311–20.
20. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 2007;55(3):254–9.
21. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Nov;27(11):1226–32.
22. MacVane Shawn H, Tuttle Lindsay O, Nicolau David P. Impact of extended-spectrum-B-lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med* April 2014;9(4).
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83.
24. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia I. etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110(6):847–55.
25. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis* 2009 Jan–Jun;1(1):57–63.
26. <http://www.eucast.org/clinical-breakpoints/>.
27. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010 Jul;65(7):1510–3.
28. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis T, Nachamkin I, Bilker W, Lautencach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Arch Intern Med* 2005;165:1375–80.
29. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(1):22.e1–22.e23.
30. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid detection of extended-spectrum-B-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from urine samples by use of the ESBL NDP test. *J Clin Microbiol* 2012 Sep;50(9):3016–22.

Annex 6. Esteve-Palau et al. Impact on an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(2): 110-117

Original

Erika Esteve-Palau^{1,2}
Santiago Grau^{2,3}
Sabina Herrera^{1,2}
Luisa Sorlí^{1,2}
Milagro Montero^{1,2}
Concha Segura⁴
Xavier Durán⁵
Juan P. Horcajada^{1,2}

Impact of an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

¹Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
²CEXS, Universitat Pompeu Fabra, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain
³Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
⁴Department of Microbiology, Laboratori de Referència de Catalunya, Prat de Llobregat, Spain
⁵Methodological Advisory and Biostatistics, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IIMM), Barcelona, Spain

Article history

Received: 27 October 2017; Revision Requested: 19 December 2017; Revision Received: 2 January 2017; Accepted: 22 January 2018

ABSTRACT

Objective. To analyze the clinical and economic impact of an antimicrobial stewardship program (ASP) targeting urinary tract infections (UTI) caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.

Methods. An observational retrospective study that included adults with a diagnosis of UTI caused by ESBL-producing *E. coli* admitted to a tertiary care hospital in Barcelona, Spain, between January 2014 and December 2015. The impact of the ASP was analyzed in terms of clinical and economic outcomes.

Results. A total of 222 patients met the inclusion criteria and an intervention was made by the ASP team in 104 cases (47%). ASP intervention was an independent variable related to clinical cure ($p = 0.008$). Other variables influencing clinical outcomes were the McCabe Jackson score ($p = 0.005$) and out-patient status ($p < 0.001$). The ASP interventions in this study had no economic impact.

Conclusion. Antimicrobial stewardship has a positive clinical impact on UTIs caused by ESBL-producing *E. coli*. Further prospective studies are needed to assess the economic impact of ASPs on UTI caused by ESBL-producing *E. coli*.

Key words: *E. coli*, ESBL, Urinary Tract Infections, Antimicrobial Stewardship

Correspondence:
Juan P. Horcajada.
Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar.
Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.
Tel: +34670499471,
E-mail: jhorcajada@parcdesalutmar.cat

Santiago Grau.
Service of Pharmacy, Hospital del Mar.
Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.
Tel: +34600695281,
E-mail: sgrau@parcdesalutmar.cat

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en infecciones urinarias por *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido

RESUMEN

Objetivo. Analizar el impacto clínico y económico de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en las infecciones del tracto urinario (ITU) causadas por *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Métodos. Estudio observacional retrospectivo que incluye adultos con ITU por *E. coli* BLEE diagnosticados en un hospital terciario en Barcelona, España, entre enero de 2014 y diciembre de 2015. El impacto del PROA se analizó en términos de evolución clínica y consumo de recursos sanitarios.

Resultados. Se incluyeron un total de 222 pacientes, de los cuales se realizó algún tipo de intervención por parte del equipo de PROA en 104 casos (47%). La intervención del PROA resultó ser una variable independiente relacionada con la curación clínica ($p = 0,008$). Otras variables relacionadas con la evolución clínica fueron la clasificación de McCabe Jackson ($p = 0,005$) y el manejo ambulatorio ($p < 0,001$). Las intervenciones del PROA no demostraron tener un impacto económico en este estudio.

Conclusión. Las intervenciones de los PROA tienen un impacto positivo en la evolución clínica de los pacientes con ITU por *E. coli* productor de BLEE. Se necesitan más estudios prospectivos para determinar el impacto económico de los PROA en las ITU por *E. coli* productor de BLEE.

Palabras clave: *E. coli*, BLEE, Infección del tracto urinario, Programa de optimización de antimicrobianos

INTRODUCTION

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) isolates have been increasing in Europe since the first reported case in 1983. The Spanish Hospital Infection Study Group (GEIRAS/GEIH) has conducted several studies on the epidemiology and evolution of this problem in Spain, showing a growing proportion of urinary tract infections (UTI) caused by ESBL-producing *Escherichia coli*, with a high percentage considered to be community-acquired [1]. In our center, in outpatients and inpatients, ESBL-producing *E. coli* increased from 8% and 11.4%, respectively, in 2010, to 10.9% and 15.1% in 2014. Antimicrobial resistance is known to limit treatment options and to increase the cost of healthcare resources [1-6]. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) have been developing in Spain in recent years to respond to this problem. The Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) drafted a consensus document defining the objectives of antimicrobial stewardship and establishing recommendations for their implementation in Spanish hospitals [7]. Based on a previous study conducted by our group, which showed the significant clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL *E. coli* [2], it was decided to intensify ASP activities, paying particular attention to multidrug-resistant pathogens, including ESBL producers.

Multiple studies have clearly demonstrated that implementation of an ASP has a positive impact on the clinical outcomes of patients and on the consumption of healthcare resources and associated costs [8-18], although specific literature on urinary infections caused by ESBL-producing bacteria is scarce.

The study hypothesis was that ASP activities have a positive impact on the clinical outcome of patients with ESBL-producing *E. coli* UTI and on the use of healthcare resources. The Hospital del Mar, Barcelona, recently started to implement these programs. The aim of this study was to study the clinical and economic impact of an ASP on patients with ESBL-producing *E. coli* UTI admitted to our hospital during 2014 and 2015.

METHODS

An observational retrospective study, conducted from January 2014 to December 2015 in a 420-bed, university-affiliated tertiary care hospital in Barcelona (Spain) serving a population of 300,000 people. The study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Parc de Salut Mar (CEIC - Parc de Salut Mar) (number 2015/6492/I).

A multidisciplinary ASP team started to be built in 2010, comprising a microbiologist, a pharmacist specializing in infectious diseases and two physicians specializing in antimicrobial therapy. Their core strategies include daily review of cultures of clinical samples, informing infection control practitioners and physicians responsible for antimicrobial stewardship by email of multiresistant pathogens and antibiogram once it is

available (On Saturdays, the microbiologist, in addition to the email, makes a phone call to the doctor on call in charge of the patient. This activity was performed from Monday to Friday until early 2016, when it was expanded to include the weekends also). In addition, the ASP pharmacist monitors antibiotic use on a daily basis via a computerized system that collects all data related to antibiotic prescriptions. After the daily review of these data, the pharmacist and/or ASP physician review the adequacy of the prescriptions and assess the need for an intervention, which may involve informing the doctor in charge of a culture positive for a multidrug-resistant microorganism and/or making a recommendation to the prescriber to improve the quality of the prescription, as and when necessary. The system of recommendations is based on non-restrictive or imposed strategies and can be made in writing using the electronic medical records, by telephone, and/or directly with the prescriber. Recommendations may include the appropriateness and adequacy of antibiotic treatment, including adjustment of dose, duration of treatment, discontinuation, de-escalation, switching therapy from intravenous to the oral route, change due to adverse events and use of OPAT. These strategies were intensified significantly during the last 4 months included in the study.

Study population and selection criteria

-Inclusion: Symptomatic episodes of UTI in adult patients (over 18 years old) with a positive urine culture for ESBL-producing *E. coli*, graded at the Hospital del Mar, requiring both hospitalization and outpatient treatment.

-Exclusion: patients with a diagnosis of asymptomatic bacteriuria, another concomitant infection that would make it difficult to interpret the UTI, infection caused by a microorganism other than *E. coli* and/or polymicrobial infections.

Data collection and variables analyzed. Data were retrospectively collected from electronic charts. The following variables were recorded: demographic and epidemiological data (age, gender, underlying diseases, use of immunosuppressive therapy, prior antibiotic treatment), clinical and microbiological data (fever, bacteremia, severe sepsis or shock, hospitalization, ICU admission, antibiotic susceptibility patterns, incidence of ESBL-producing *E. coli* isolated from the UTI, empirical treatment, clinical response after 7 days, need for readmission or re-consultation within 30 days of diagnosis, 30-day mortality rate) and risk factors for ESBL-producing *E. coli* (presence of bladder catheters, previous urologic manipulation, acquisition of infection: community vs. healthcare-related vs nosocomial).

The Charlson index was used to classify comorbidities and the McCabe-Jackson index to classify their severity. The following variables concerning use of healthcare resources were analyzed: length of hospital stay, cost of hospitalization, cost of antibiotics, use of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT), number of successive consultations and readmissions within 30 days of discharge.

With respect to the ASP, the following variables were collected: appropriateness of empirical treatment, days to ap-

appropriate treatment when required, directed antibiotic treatment, ASP team recommendations, time to performance of the recommendation, prescriber acceptance rates of recommendations, adequacy of treatment by dosage and other patient characteristics (allergies, obesity, kidney failure, liver failure, use of extrarenal purification techniques, etc.) when required, time to correction of inappropriate treatment, appropriate treatment duration, total duration of antibiotic treatment, de-escalation, sequential therapy, incidence of adverse effects, including *Clostridium difficile*-associated diarrhea, incidence of hypersensitivity and toxicity attributable to antibiotic treatment. To be placed in the care of an infectious diseases specialist was considered an intervention, as these patients are discussed with the ASP team and cultures are reviewed daily, although they are not usually reported in the electronic chart.

Definitions. Symptomatic UTI was established when the patient presented at least one of the following symptoms: increased urinary frequency, urgency, dysuria or suprapubic tenderness associated with a positive urine culture (more than 10^5 colony-forming unit (CFU) of uropathogen per mL urine).

Syndromes:

-Cystitis: the presence of dysuria and increased urinary frequency or urgency, with or without hematuria, in patients without fever (axillary temperature $< 38^\circ\text{C}$).

-Pyelonephritis: presence of fever (axillary temperature $\geq 38^\circ\text{C}$) and back pain or costovertebral angle tenderness.

-Acute prostatitis: a sudden febrile episode characterized by low back or perineal tenderness with increased urination frequency, dysuria and urine retention.

-Orchepididymitis: a febrile episode accompanied by testicular pain and inflammation.

-Urosepsis: A urine and/or blood culture positive for the study uropathogen (*E. coli*) implying clinical evidence of severe infection of the urinary tract (or male genital tract) and presenting with systemic inflammatory response syndrome (definition adapted for this study) [19].

-Septic shock: urosepsis with hypotension that persists despite intravenous fluid treatment.

Table 1 Baseline characteristics

	No ASP N = 118 (%)	ASP N = 104 (%)	p-value
Median age	67	7	0.25
Sex, female	71 (60)	63 (61)	0.95
Charlson	4.9	5.6	0.1
McCabe Jackson	2.4	2.3	0.3
Previous ESBL <i>E. coli</i>	35 (30)	35 (34)	0.52
Outpatient	53 (45)	22 (21)	<0.001
Inpatient	65 (55)	82 (79)	<0.001
ICU	2 (2)	4 (4)	0.3
Diabetes mellitus	43 (36)	48 (46)	0.14
Cirrhosis	1 (1)	12 (12)	0.001
Chronic renal failure	28 (24)	26 (25)	0.82
Previous antibiotic	75 (64)	80 (77)	0.04
Immunosuppression	14 (12)	18 (17)	0.25
Kidney transplant	5 (4)	4 (4)	0.88
Urinary catheter	15 (13)	22 (21)	0.09
Previous urologic manipulation (3 months)	39 (33)	54 (52)	0.004
Obstructive UTI	6 (5)	2 (2)	0.21
Urological condition	68 (58)	55 (53)	0.48
Recurrent UTI	54 (46)	38 (37)	0.16
Syndrome			
Cystitis	33 (28)	20 (19)	0.13
Pyelonephritis	20 (17)	7 (7)	0.02
Urosepsis	48 (41)	53 (51)	0.13
Septic shock	6 (5)	6 (6)	0.8
Prostatitis	1 (1)	9 (9)	0.01
Orchitis	5 (4)	1 (1)	0.33
Other	7 (6)	8 (8)	0.6
Bacteremia	8 (7)	31 (30)	< 0.001
Acquisition			
Community	54 (46)	23 (22)	<0.001
Health care-related	49 (42)	52 (50)	0.2
Nosocomial	15 (13)	28(27)	0.008
Time to appropriate therapy	1.93	1.14	0.032
OPAT	5 (4)	18 (17)	0.001
De-escalation	12 (34 % of potentials)	30 (71% of potentials)	0,003
Switch to oral route	15 (35% of potentials)	28 (56 % of potentials)	0,052
<i>C. difficile</i> diarrhea	0	2 (2)	0.2
Clinical outcome			
Failure	22 (19)	5 (5)	
Cure	74 (63)	95 (91)	<0.001
Indeterminate	22 (19)	4 (4)	
Microbiological outcome			
Persistence	23 (19)	14 (13)	
Negative	24 (20)	25 (24)	0.4
No control	68 (58)	64 (62)	
Re-consultation	30 (25)	18 (17)	0,08
Re-admission	15 (13)	13 (13)	0.62
Mortality	7 (6)	4 (4)	0.4

Table 2	Factors related to clinical outcome		
	Failure N = 27 (%)	Cure N = 169 (%)	p-value
Sex, female	14 (51.9)	101 (59.8)	0.44
Age > 60	19 (70.4)	127 (75.1)	0.60
MCI < 2	4 (14.8)	9 (5.3)	0.085
Previous ESBL <i>E. coli</i>	7 (25.9)	55 (32.5)	0.50
Outpatient	17 (63)	40 (23.7)	< 0.001
Surgical service	6 (22.2)	35 (20.7)	0.86
DM	9 (33.3)	74 (43.8)	0.31
Chronic renal failure	4 (14.8)	44 (26)	0.24
Immunosuppression	3 (11.1)	24 (14.2)	1.00
Urinary catheter	3 (11.1)	31 (18.3)	0.58
Previous urologic manipulation	8 (29.6)	81 (48.5)	0.095
Septic shock	3 (11.1)	9 (5.3)	0.22
Bacteremia	4 (14.8)	35 (20.7)	0.48
Community	10 (37)	53 (31.4)	0.66
Health care-related	14 (51.9)	77 (45.6)	0.54
Nosocomial	3 (11.1)	38 (22.5)	0.21
Inappropriate empirical treatment	14 (53.8)	74 (44.3)	0.36
No ASP intervention	5 (18.5)	95 (56.2)	< 0.001

MCI: McCabe Jackson score; DM: Difference in Medians

-Other: evidence of active infection with fever or leukocytosis not attributable to a focus other than urinary (catheter-related UTI, UTI in elderly patients)

Acquisition:

- Community-acquired UTI (CA-UTI) was defined as an episode whose symptoms started either before or within 48 hours of being admitted to hospital, but without criteria for HCA.

- Health care-acquired UTI (HCA-UTI) was defined as an episode whose symptoms appeared in the 48 hours prior to hospital admission and the patient met at least one of the following criteria (adapted from Friedman et al's criteria for bloodstream infections):

- The patient had received specialized treatment (including change of an indwelling urinary catheter) at home by a qualified healthcare worker in the 30 days prior to hospital admission.

- The patient had attended a day hospital, hemodialysis clinic or had received intravenous chemotherapy in the 30 days prior to hospital admission.

- Hospitalization for more than 48 hours in the 90 days preceding the current admission.

- Resident in a long-term care facility or nursing home.

- Hospital-acquired UTI (HA-UTI). More than 48h after admission, within 3 days of discharge or 30 days of an operation [20].

Empirical therapy was defined as the antibiotic given before the *in vitro* susceptibility of the uropathogen causing the episode was known, and was deemed inappropriate if the microorganism was not susceptible according to EUCAST criteria.

-Appropriate antibiotic treatment: defined as use of agents with *in vitro* activity against the causative pathogens.

-Adequate antibiotic treatment: this required both administration of the correct (appropriate) antibiotic and also the optimal dose and correct route of administration to ensure that the antibiotic penetrated into the site of infection [7].

De-escalation was considered as streamlining or narrowing the spectrum of antibiotics from empiric treatment to a single culture-directed agent with the following ranking: carbapenem > piperacillin / tazobactam or ertapenem > amoxicillin / clavulanate or co-trimoxazole or ciprofloxacin or fosfomycin [21].

Treatment outcome was defined as clinical failure when the patient showed no improvement, or at least one of the initial symptoms worsened, or needed a switch of antimicrobial therapy, or died. Clinical cure was defined as either the absence of symptoms or a consistent improvement in the signs and symptoms of infection.

Statistical analysis. Quantitative variables were analyzed using the Student's t-test or Mann Whitney test and qualitative variables using the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Multivariate logistic and median regression analysis were used to determine the independent variables related to, respectively the clinical and economic impact of the ASP. For the statistical analysis, a P value of <0.05 was considered significant. All data were analyzed using STATA statistical package.

RESULTS

A total of 667 positive urine cultures for ESBL-producing *E.coli* were analyzed. The following were excluded from analysis: asymptomatic bacteriuria (253), polymicrobial infections (66), cases with concomitant infection that would make the UTI difficult to interpret (50) and cases with missing data in the medical records (76). A total of 222 patients were finally included.

The baseline characteristics and bivariate analysis of intervention vs non-intervention are shown in table 1.

Of the total of 222 cases, an ASP intervention was performed in 104 (47%). Of these, 27 patients were in the care of an infectious diseases (ID) physician and 28 involved an infectious diseases consultation service from another department. 72 (32%) cases were notifications of a urine culture positive for ESBL *E. coli* received within 72h (communicated by telephone and/or a note in the patient's records when the patient

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Sex, female	0.73 (0.32 – 1.64)	0.44	0.82 (0.30 – 2.25)	0.70
Age > 60	0.79 (0.32 – 1.93)	0.6	0.77 (0.24 – 2.46)	0.66
ICC	0.97 (0.85 – 1.11)	0.67		
MCI < 2	3.09 (0.88 – 10.86)	0.078	9.83 (1.96 – 49.20)	0.005
Previous ESBL	0.73 (0.29 – 1.82)	0.49		
Outpatient	5.48 (2.33 – 12.93)	< 0.001	13.55 (3.5 – 52.43)	< 0.001
Surgical service	1.09 (0.41 – 2.92)	0.86		
Diabetes mellitus	0.64 (0.27 – 1.5)	0.31		
Chronic renal failure	0.49 (0.16 – 1.51)	0.22		
Immunosuppression	0.76 (0.21 – 2.7)	0.67		
Urinary catheter	0.56 (0.16 – 1.97)	0.36		
Previous urologic manipulation	0.45 (0.19 – 1.08)	0.07		
Septic shock	2.22 (0.56 – 8.79)	0.26	2.88 (0.43 – 19.14)	0.28
Bacteremia	0.67 (0.22 – 2.05)	0.48	2.22 (0.45 – 10.89)	0.33
Community	1.29 (0.55 – 3.00)	0.56		
Health care-related	1.29 (0.57 – 2.90)	0.54	2.62 (0.75 – 9.11)	0.13
Nosocomial	0.43 (0.12 – 1.51)	0.19	2.50 (0.39 – 15.84)	0.33
Inappropriate empirical treatment	1.47 (0.64 – 3.36)	0.37	1.30 (0.49 – 3.4)	0.60
No ASP intervention	5.65 (2.04 – 15.63)	0.001	5.04 (1.52 – 16.76)	0.008

was in the charge of a service other than ID; of note, 87 (39%) cultures were received at weekends, correlating with fewer notifications (72% vs 39%; $P = 0.003$). In 51 (23%) patients from a service other than ID, a therapeutic recommendation was made.

Of all recommendations, 44 (86%) were based on susceptibility testing and 22 (43%) involved a recommendation of a change from inappropriate to appropriate treatment. De-escalation was proposed in 12 (24%) of recommendations and switching from the intravenous to oral route in 9 (18%). In 13 cases (25%), dose adjustment was recommended. In one case, a change due to hypersensitivity was proposed, and withdrawal of treatment in another.

With regard to de-escalation, 77 (34%) cases were identified where de-escalation was possible and it was carried out in 58% of them. De-escalation was mostly carried out when a specific recommendation was made (89% vs 36%, $P = 0.004$). Clinical cure rates were similar in both groups.

With respect to switching therapy from the intravenous to the oral route, 92 (41%) potential cases were identified for a switch to oral therapy, and the conversion was performed in 47%. There were more conversions to oral therapy when a specific recommendation was made (88% vs 39%; $p = 0.019$). There were no differences in clinical cure between switch to oral therapy vs non-switch patients.

Table 2 shows factors related to clinical failure and table 3 the univariate and multivariate analyses of variables involved in the clinical outcome of patients. Twenty-six patients were excluded from the analysis because the outcome was not evaluable (table 4). In multivariate analysis, ASP intervention and inpatient status were independent variables related to clinical cure, while patients with septic shock were related to clinical failure.

It should be noted that during the intensive period when a person was in charge of revising cultures and making recommendations systematically (September to December 2015), the number of interventions was significantly higher than the rest of the study period (74% vs 42%, $P < 0.001$).

	Missing UTI data in medical record	Lost to Follow-up	Death not related to UTI ^a	Total
Cystitis	5	5	0	10
Pyelonephritis	0	2	0	2
Prostatitis	1	1	0	2
Urosepsis	4	3	4	11
Other	0	0	1	1
Total	10	9	5	26

^aAll were patients with a severe chronic disease and 4 (80%) were aged ≥ 80

	No ASP med [P25-P75]	ASP med [P25-P75]	p-value
Hospital stay cost	3,807.93 (2,403.96 – 6,973.3)	5,423.16 (3,684.11 – 9,674.61)	0.056
Cost of antibiotics	22.6 (9.62 – 112.55)	98.28 (14.6 – 288.53)	0.002

Table 6 Univariate and multivariate analyses of costs of hospital stay and antibiotics

	DM (95% CI)	p-value	Adjusted	p-value
Hospital stay costs				
Intervention	1,615.23 (33.14 - 3,197.32)	0.045	1,351.17 (-234.26 - 2,936.60)	0.094
Age	3.26 (-53.83 - 60.36)	0.91	-1.89 (-69.40 - 65.62)	0.956
Sex	-1,047.19 (-2,699.65 - 605.27)	0.21	-691.61 (-2,165.26 - 782.05)	0.355
MCJ	-208.94 (-1,542.48 - 1,124.60)	0.757	608.16 (-952.14 - 2,168.46)	0.442
Shock	2,446.63 (-705.35 - 5,598.61)	0.127	706.32 (-2,087.67 - 3,500.29)	0.618
Bacteremia	53.55 (-2,061.50 - 2,168.50)	0.96	-339.58 (-2,148.91 - 1,469.76)	0.711
HCA or HA	2,081.02 (43.82 - 4,118.22)	0.045	2,089.32 (88.50 - 4,090.13)	0.041
Alternative to carbapenem	-1,043.48 (-3,373.5 - 1,286.54)	0.38	-109.85 (-2,055.35 - 1,835.65)	0.911
OPAT	-805.56 (-3,153.23 - 1,542.11)	0.50	-1,173.23 (-3,179.80 - 833.34)	0.249
Cost of antibiotics				
Intervention	75.68 (29.98 - 121.37)	0.001	-5.2325 (-62.62 - 52.16)	0.857
Age	0.82 (-0.64 - 2.28)	0.27	-0.065 (-2.03 - 1.90)	0.948
Sex	-74.49 (-119.97 - -29.00)	0.001	-14.665 (-70.44 - 41.11)	0.605
MCJ	-45.08 (-78.52 - 11.64)	0.008	-6.5175 (-62.30 - 49.27)	0.818
Shock	146.44 (57.01 - 235.87)	0.001	38.69 (-77.21 - 154.59)	0.51
Bacteremia	168.09 (113.94 - 222.24)	< 0.001	127.31 (51.08 - 203.54)	0.001
HCA or HA	79.23 (28.49 - 129.97)	0.002	3.42 (-66.72 - 73.55)	0.92
Alternative to carbapenem	-254.06 (-327.56 - -180.56)	< 0.001	-96.29 (-176.74 - -15.84)	0.019
OPAT	147.49 (83.53 - 211.45)	< 0.001	119.57 (32.94 - 206.20)	0.007
Inpatient	104 (50.62 - 157.38)	< 0.001	40.81 (-32.14 - 113.76)	0.27

DM: Difference in Medians; MCJ: McCabe Jackson score

In spite of this, the sample is too small to show conclusive results (data not shown).

The ASP interventions did not have a significant impact on length of hospital stay, treatment duration, microbiological eradication, re-admissions or mortality. There was no economic impact as a result of ASP interventions for these infections (tables 5 and 6).

DISCUSSION

This study reviewed cases of UTI caused by ESBL-producing *E. coli* in 2014 and 2015 and the effect of an antimicrobial stewardship program on clinical outcomes and costs. In terms of the clinical outcomes of patients, the results showed a clearly positive impact in cases where there was some kind of intervention compared to those where none was made. Overall, we observed little differences between both groups regarding basal characteristics. However, the prevalence of conditions potentially involving an increased risk of treatment failure (cirrhosis, bacteremia, previous urologic manipulation, previous antibiotic therapy, nosocomial infection) was significantly higher in the ASP group (table 1). In this context, the

results we observed in this group suggests that therapeutic intervention in the framework of an ASP might improve the prognosis of high-risk patients.

A previous quasi-experimental study evaluating the impact of an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) on the management of UTI showed improvements in the number of discontinuations of treatment, duration of treatment and adherence to local guidelines. There were no differences with respect to de-escalation, switching therapy from the intravenous to oral route, re-admissions, length of stay and hospitalization costs [22]. In our study, there was only one discontinuation for unnecessary treatment and treatment duration was similar in both groups. This may have been due to the small sample size and its heterogeneity, or to the fact that, after a recommendation was made, the prescription was not exhaustively followed in most cases.

In our study, a higher rate of de-escalation therapy was observed when there was a specific ASP recommendation for de-escalation than when there was none. Similar rates of clinical cure were observed for de-escalated and not de-escalated groups, and the duration of carbapenem therapy was shorter when de-escalated. This is consistent with other stud-

ies [13]. Early switching from intravenous to oral routes has been shown to reduce the economic costs of antimicrobial treatment, the side effects and complications of parenteral therapy and length of hospital stay without compromising the effectiveness of treating infections when it is used [23]. Other studies have shown that early sequential therapy is just as effective for the treatment of acute pyelonephritis and has fewer side effects [24,25]. In our study, a significant reduction in intravenous therapy and length of stay was observed when patients switched from the intravenous to oral route, with a similar rate of clinical cure. Switch therapy was mostly carried out when the ASP team made the recommendation. Despite a higher rate of de-escalation and sequencing in cases of intervention, our study failed to show an overall reduction in carbapenem use or hospital stay when an ASP intervention was performed.

The costs attributable to antimicrobial resistance are considerable, hence the potential economic benefit of prevention programs [26]. Despite the fact that multiple studies have shown that antimicrobial stewardship programs make a positive impact on the consumption of health resources and economic outcomes [8–10,17,27–30], it was not possible to demonstrate this impact in our study.

Our study has several limitations, mainly related to its retrospective nature. The main limitation of the study lies in the potential bias between the groups studied, since during a long period of the study the team worked on ASP only part-time and therefore there is no clear division between candidates and non-candidates for ASP recommendations. Further, since data collection is based on reviewing patients' medical records, all the data may not be available in all cases. Another limitation is the small sample size. It is difficult to assess the long-term benefits of an ASP in a single study. In cases where any intervention is made, the prevention of possible future infections caused by multiresistant pathogens should be considered [31]. In addition, the lack of dedicated full-time staff makes it difficult to optimize the number and quality of interventions. A prospective intervention study with more dedicated staff will be required to overcome these limitations. The costs of implementation should be offset by reductions in the consumption of health care resources and antimicrobial costs.

In our study, there was less clinical failure when some kind of ASP intervention was applied to patients with ESBL-producing *E. coli* UTI. We conclude therefore that antimicrobial stewardship has a positive clinical impact on these urinary tract infections. Further prospective studies are needed to assess the impact on the consumption of health care resources, as well as the long-term ecological impact.

FUNDING

None to declare.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

1. Diaz MA, Hernandez-Bello JR, Rodriguez-Bano J, Martinez-Martinez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* Strains Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Spain: Second Nationwide Study. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(8):2840–5. PMID: 20519460
2. Esteve-Palau E, Solande G, Francisca S, Sorlí L. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect*. 2015; 71(6):667–74. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.08.012.
3. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Postero B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(6):1987–94. PMID:17387156
4. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Treccarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4085–91. PMID:20660675
5. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007;55(3):254–9.
6. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med* 2014;9(4):232–8. PMID:24464783
7. Rodríguez Baño J, Paño-Pardo J, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMP-SPH consensus document]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2012; 30(1):22.e1–22.e23. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018.
8. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(1):82–8. PMID: 23517432
9. Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2289–96. PMID: 22623629
10. Gray A, Dryden M, Charos A. Antibiotic management and early discharge from hospital: an economic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2297–302. DOI: 10.1093/jac/dks194
11. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: Davey P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2017 May 12]. p. CD003543. PMID: 28178770

12. Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Romá E, Poveda-Andres JL, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ* 2017;1-8. PMID: 28345481
13. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(4):1219-25. PMID: 25473028
14. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015;4:54. PMID: 26634119
15. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Heal Pharm* 2012; 69(17):1500-8. PMID: 22899745
16. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(4):1245-55. PMID: 25527272
17. Carbo JF, Ruh CA, Kurtzhals KE, Ott MC, Sellick JA, Mergenhagen KA. Male veterans with complicated urinary tract infections: Influence of a patient-centered antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control* 2016; 44(12):1549-1553. PMID: 27388268
18. Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, et al. An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(3):119-21. PMID: 27167764
19. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis* 2009;1(1):57-63. PMID: 20300389
20. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med* 2014;12:40. PMID: 24597462
21. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2016;62(8):1009-17. PMID: 26703860
22. Collins CD, Kabara JJ, Michienzi SM, Malani AN. Impact of an Antimicrobial Stewardship Care Bundle to Improve the Management of Patients with Suspected or Confirmed Urinary Tract Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;1-3. PMID: 27573368
23. Vogtländer NPJ, Van Kasteren MEE, Natsch S, Kullberg B-J, Hekster YA, Van Der Meer JWM. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004 Jun 14;164(11):1206-12. PMID: 15197046
24. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996;46(3):183-6. PMID: 8879853
25. Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, Grunwald JL. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(1):56-60. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.014
26. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1175-84. DOI: 10.1086/605630
27. Lin Y-S, Lin I-F, Yen Y-F, Lin P-C, Shiu Y, Hu H-Y, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control* 2013;41(11):1069-72. PMID: 23870295
28. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schweske K, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 2014;58(1):22-8. DOI: 10.1093/cid/cit610
29. Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J. Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(6):703-29. PMID: 24164616
30. Ng CK, Wu TC, Chan WMJ, Leung YSW, Li CKP, Tsang DNC, et al. Clinical and economic impact of an antibiotics stewardship programme in a regional hospital in Hong Kong. *Qual Saf Heal Care* 2008;17(5):387-92. PMID: 18842981
31. You J. Antimicrobial stewardship programs – cost-minimizing or cost-effective? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(2):155-7. PMID: 25331093