"PIELONEFRITIS Y BACTERIEMIA: ¿A QUIEN CULTIVAMOS?"

AUTOR: Melisa Débora Ré[1].

TUTORES: Negro Marquínez Liliana [2] ; Kilstein Jorge[3].

CENTRO: Servicio de Clínica Médica. Hospital Escuela "Eva Perón" (HEEP). San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina.

Dirección Postal: Dra. Melisa Ré. Reconquista 575 (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina.

E-mail: melisre4@gmail.com . **Tel:** 0341-153762628

1. Médica, Matrícula: 20937, residencia finalizada de Clínica Médica del HEEP. Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica. UNR.

2. Médica Clínica, Matrícula: 12148, Instructora de residentes. Servicio de Clínica Médica en el Hospital Provincial Centenario. Docente de la carrera de especialización de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

3. Médico Clínico, Matrícula 11511, Instructor de residentes. Servicio de Clínica Médica de Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria. Docente de la carrera de especialización de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Resumen

Introducción: La pielonefritis aguda (PNA) constituye una causa común de hospitalizaciones en todo el mundo y se asocia a bacteriemia en aproximadamente un 20% de los casos. La toma de hemocultivos (HC) se recomienda en todos los pacientes con PNA que requieren internación. El score predictivo de bacteriemia en PNA (SPBP) es un modelo simple, útil para predecir bacteriemia. Considera variables como: edad > 65 años, vómitos, frecuencia cardíaca >110, neutrófilos segmentados > 90% y leucocitos en orina >= 50 / campo.

Objetivos: Validar el modelo SPBP como predictor de bacteriemia, en pacientes con PNA y evaluar las variables que se asocian en forma independiente con esta complicación. Describir porcentaje de bacteriemia, comorbilidades, microorganismos aislados, complicaciones, sensibilidad a antibióticos y mortalidad.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal. Se aplicó el escore SPBP para cada caso de PNA y se correlacionó con resultados de HC. Se utilizó el software libre R versión 3.1.3. Se realizó Test t de comparación de medias, test de x^2 de Pearson; test de Fisher y el test de los scores de medios. Se calculó OR con IC 95%. Se determinó Sensibilidad (S) y Especificidad (E) mediante curvas ROC y se realizó análisis multivariado y univariado utilizando regresión logística binaria.

Resultados: Se incluyeron 250 pacientes: 149 mujeres (59,6%), 101 hombres (40,4%). La edad promedio fue 50,2 años ± 18,9. 57 pacientes (22,8%) presentaron HC positivos. E. coli y Sthapylococcus aureus fueron los microorganismos más frecuentemente aislados en HC, mientras que E. coli y Klebsiella fueron los aislamientos bacteriológicos más comunes en urocultivos. La tasa de resistencia global a ciprofloxacina fue de 47,4% y de 33.3% para E. coli. El score SPBP, con un punto de corte de 7,4 puntos presentó la mejor combinación de S y E (77.2% y 65,3%). El punto de corte ≥4 (SPBP moderado/alto) presentó una S del 96% y una E del 37%, con valor predictivo negativo (VPN) del 97%. En hombres, mostró una S 100%. Edad >65 años; vómitos; neutrófilos segmentados >90% y leucocitos en orina ≥50 HPF, fueron variables predictoras independientes de bacteriemia. 32 pacientes presentaron complicaciones (12,8%); la mortalidad fue del 3.2%.

Conclusión: El SPBP demostró ser un instrumento útil y de sencilla aplicación para predecir bacteriemia en pacientes con PNA en ambos sexos y permite discriminar a los pacientes con bajo riesgo de bacteriemia que no requieren la toma de HC, colaborando en el uso racional y efectivos de los recursos hospitalarios.

INTRODUCCIÓN

La pielonefritis aguda (PNA) es una de las infecciones más comunes adquiridas en la comunidad y frecuentemente se acompaña de bacteriemia. Es una enfermedad potencialmente severa con aproximadamente 250.000 casos por año, lo que provoca más de 100.000 hospitalizaciones anuales en Estados Unidos de América. [1, 2, 3 ,4]

Los factores que se asocian a riesgo de complicaciones son: edad avanzada, sexo femenino, embarazo, enfermedades asociadas, infección intrahospitalaria, instrumentación urológica previa entre otros. [5, 6]

La bacteriemia es una condición potencialmente fatal en la PNA y ocurre en aproximadamente el 20% de los casos. Por lo tanto, sería útil poder predecir aquellos pacientes con PNA que presentarán hemocultivos (HC) positivos. [1, 7, 8, 9, 10, 11] Si bien, no existe evidencia de que los mismos se asocien a una peor evolución, la toma de HC está indicada si el diagnóstico de PNA es dudoso, en pacientes inmunosuprimidos o cuando se sospecha un foco hematógeno de la infección. [1, 12, 13, 14, 15]. Además, el 10-15% de las embarazadas con PNA presentan bacteriemia, por lo cual se recomienda realizar HC en esta población. [5]

Existen estudios realizados con la intención de detectar factores predictivos de bacteriemia en pacientes con PNA. Kyung Su Kim y colaboradores diseñaron un modelo denominado **Score Predictivo de Pielonefritis Bacteriémica (SPBP)** que se aplicó sólo en mujeres y que tiene en cuenta las siguientes variables: Edad > 65 años (4 puntos), vómitos (2 puntos), Frecuencia Cardíaca >110 lpm (2 puntos), neutrófilos segmentados > 90% (3 puntos), leucocitos en orina >= 50 / campo (4 puntos) . Se considera bajo riesgo < 4 puntos, riesgo intermedio 4-6 puntos y alto riesgo >= 7 puntos. [1]

Otros autores señalaron como factores predictivos de bacteriemia en varones la presencia de Creatinina sérica >1,2 mg/dl. y sintomatología clínica mayor a 5 días.[16] Se ha señalado a la Procalcitonina como un predictor útil de bacteriemia y complicaciones.[11]

Nos propusimos valorar mediante el SPBP el riesgo de bacteriemia en pacientes con PNA, de ambos sexos para poder implementar una estrategia que nos permita lograr un manejo más adecuado de dichos pacientes y una utilización racional de los recursos hospitalarios.

OBJETIVOS

Primarios:

Validar el SPBP como predictor de bacteriemia en pacientes con PNA en la población evaluada.

Identificar que variables del score se asocian de manera independiente con el desarrollo de bacteriemia.

Secundarios:

Describir el porcentaje de bacteriemia, los microorganismos aislados en HC y urocultivos (UC), la sensibilidad a antimicrobianos utilizados, las comorbilidades presentes en los pacientes incluidos, las complicaciones desarrolladas secundariamente, los días de internación y la mortalidad.

Materiales y Métodos

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte trasversal. El cual se desarrolló entre el 1º de enero de 2008, hasta el 31 de febrero de 2014; en el Hospital Escuela Eva Perón, efector público general de tercer nivel de complejidad, ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina.

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital.

Criterios de inclusión:

Pacientes ingresados en el servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, desde 1º de enero 2008 hasta 31 de febrero 2014, mayores de 13 años, de ambos sexos, con diagnóstico de PNA.

Definiciones:

PNA es la infección del tracto urinario superior, específicamente del parénquima y la pelvis renal. Definida clínicamente por la presencia de lumbalgia, fiebre y piuria.

Consideramos **piuria** a la presencia de > 10 leucocitos en orina por campos de alta definición.

Fiebre es la temperatura axilar mayor de 38°. Si el paciente tomo antipirético previo a la visita, la temperatura de 38° no se requiere para el diagnóstico.

Bacteriemia: presencia de HC positivos analizados por medio del método BACTEC^R y por microscopia óptica, con tinciones habituales.

UC positivo: $\geq 10^5$ UFC/ml en orina al asecho, cualquier valor encontrado en orina obtenida por punción supra púbica o $\geq 10^2$ UFC/ml por catéter.

UC contaminado: Recuentos $<10^4$ ufc/ml de microorganismos normalmente encontrados en la piel o genitales externos o internos; crecimiento polimicrobiano, por microorganismos no responsables del cuadro clínico, según criterio del equipo de investigación.

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

SIRS: definido por la presencia de 2 de las siguientes variables: temperatura >38° o < 36°; leucocitos >12.000mm^3 o <4.000mm^3; frecuencia cardíaca >90 lpm en ausencia de marcapasos cardíaco o uso de betabloqueantes y frecuencia respiratoria >20/min o PCO_2 < 32 mmHg.

Sepsis severa: sepsis más alteraciones de la perfusión y presencia de al menos una disfunción orgánica (cardiovascular, renal, hematológica, respiratoria, metabólica, hepática y sistema nervioso central).

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

Absceso renal: colección de material purulento a nivel de corteza o medula renal en pacientes con PNA. Diagnosticado por métodos de imágenes (ecografía, tomografía, etc.) o quirúrgico.

Se consideró **Pielonefritis intrahospitalaria (PNI) o nosocomial** a infección urinaria que ocurre luego de 48 hs en pacientes hospitalizados, en su mayoría portadores de catéteres urinarios o con instrumentación de vía urinaria. Se define PNI por la presencia de piuria y urocultivo positivo, considerando al mismo cuando hay recuento de más de 10^3 ufc/campo. [17,18]

Obtención de datos:

A todos los pacientes incluidos, con los datos obtenidos de las historias clínicas, se aplicó el SPBP.

Se evaluaron las siguientes variables:

- Edad > 65 años (4 puntos)
- Vómitos (2 puntos)
- Frecuencia Cardíaca >110 (2 puntos)
- Neutrófilos segmentados > 90% (3 puntos)
- Leucocitos en orina >= 50 / campo (4 puntos).

Considerando:

- Bajo riesgo < 4 puntos.
- Riesgo intermedio 4-6 puntos.
- Alto riesgo >= 7 puntos.

Los aislamientos microbiológicos fueron obtenidos mediante los análisis de HC y UC tomados al ingreso.

Se evaluó sensibilidad bacteriana para los siguientes antibióticos**:** ampicilina-sulbactam, trimetoprim-sulfametoxazol, ceftriaxona y ciprofloxacina.

Se consideraron para el análisis las siguientes comorbilidades**:**

- Diabetes Mellitus.
- Insuficiencia renal (Cl Cr <60 ml/min o Cr >1,5 mg/dl).
- Inmunodeficiencia (HIV+, uso de corticoides, uso de drogas inmunomoduladoras, inmunodepresoras u otras en los últimos 60 días)
- Tumor.

- Alteraciones estructurales (riñón único, poliquístico, dilatación pielocalicial, compresión externa de vías urinarias, hipertrofia prostática benigna, estenosis o válvulas congénitas).
- Afecciones urinarias de base: litiasis renal; vejiga neurogénica; catéter urinario (doble J, sondaje transitorio, intermitente y permanente)
- Embarazo.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante el software libre R versión 3.1.3. URL http://R-project.org/.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, mientras las cuantitativas se expresaron como medias, desviación estándar.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de X^2 y la Prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

La asociación de variables cuantitativas se estudió con el Coeficiente de correlación de Pearson, cuando la covariable fuera nominal y el Test de los escores de medios, cuando la covariable fuera ordinal. Se utilizó el Test t de comparación de medias, cuando la edad fue considerada en su escala original.

Los resultados con una probabilidad asociada (p) ≤0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

El riesgo se calculó utilizando la media de Odds Ratio (OR) con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%.

Para determinación de la utilidad clínica del score, se procedió al análisis de Sensibilidad (S) y Especificidad (E). Asimismo, se calculó el valor del área bajo la curva ROC.

Se realizó análisis univariado y multivariado utilizando Regresión Logística Binaria.

Resultados

Se incluyeron 250 pacientes, la edad media fue de 50,2 años ± 18,9 (min 14, máx 87). De ellos 149 (59,6%) fueron mujeres; 101 (40,4%) fueron hombres. Del total de las PNA 234 (93,6%) fueron extrahospitalarias y 16 (6,4%) fueron intrahospitalarias.

Se constató bacteriemia en 57 pacientes (22.8%).

Las comorbilidades halladas fueron: diabetes n 55 (22%); insuficiencia renal n 102 (40,8%); inmunodepresión n 36 (14,4%) (dentro los cuales el 41,6% por uso de corticoides; el 33,3% era HIV+; el 22,2% por uso de inmunomoduladores; el 2,7% otras causas); alteraciones estructurales n 90 (36%); neoplasia n 39 (15,6%); litiasis renal n 44 (17,6%), catéter urinario n 37 (14,8%); embarazo n 4 (1,6%). Tabla 1.

Tabla 1. Comorbilidades

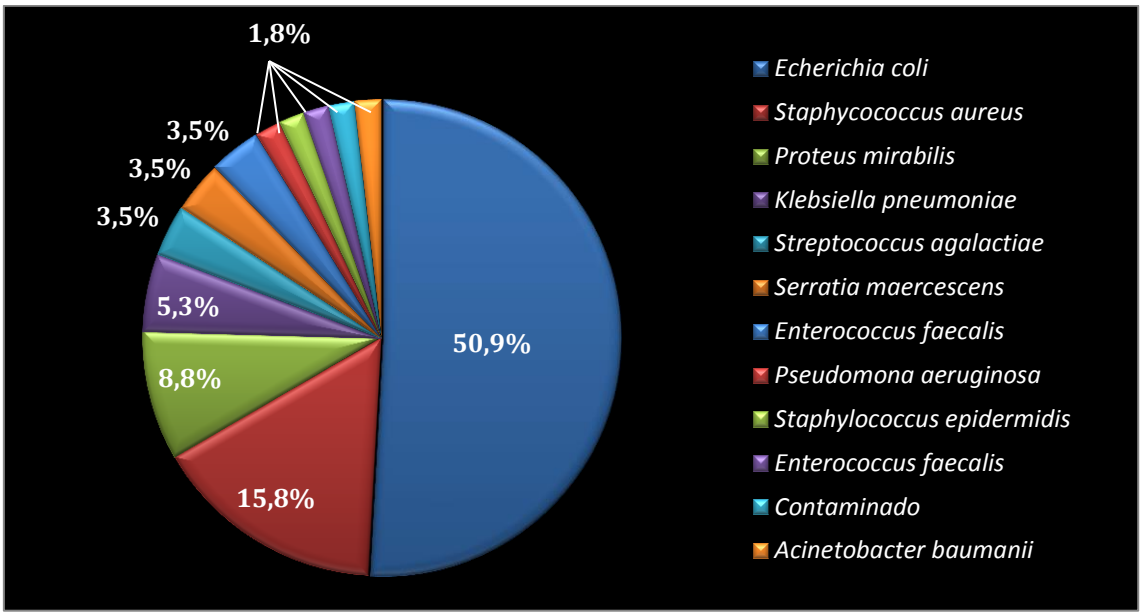
	HC positivo (57 pctes; 22,8%)	HC negativo (193 pctes; 77,2%)	Total (250 pctes; 100%)
DIABETES	12 (21,1%)	43 (22,3%)	55 (22,0%)
INSUFICIENCIA RENAL	25 (43,9%)	77 (39,9%)	102 (40,8%)
INMUNOCOMPROMISO	6 (10,5%)	30 (15,5%)	36 (14,4%)
CTC	1	14	15 (41,6%)
HIV+	3	9	12 (33,3%)
INMUNOMODULADOR	2	6	8 (22,2%)
OTROS	0	1	1 (2,7%)
ALTERACIÓN ESTRUCTURAL	22 (38,6%)	68 (35,2%)	90 (36,0%)
TUMOR	11 (19,3%)	28 (14,5%)	39 (15,6%)
LITIASIS	7 (12,3%)	37 (19,3%)	44 (17,6%)
CATÉTER	9 (15,8%)	28 (14,5%)	37 (14,8%)
EMBARAZO	0	4 (2,1%)	4 (1,6%)

No se demostró asociación estadísticamente significativa entre ninguna de las comorbilidades analizadas y la presencia de HC positivos.

La probabilidad de presentar HC positivos se relacionó directamente con la edad *p*=0,004; OR 1,3; IC $_{95\%}$ (1,1- 1,5), con un área bajo de la curva ROC 0,62, aumentando un 30% por cada incremento de edad de 10 años.

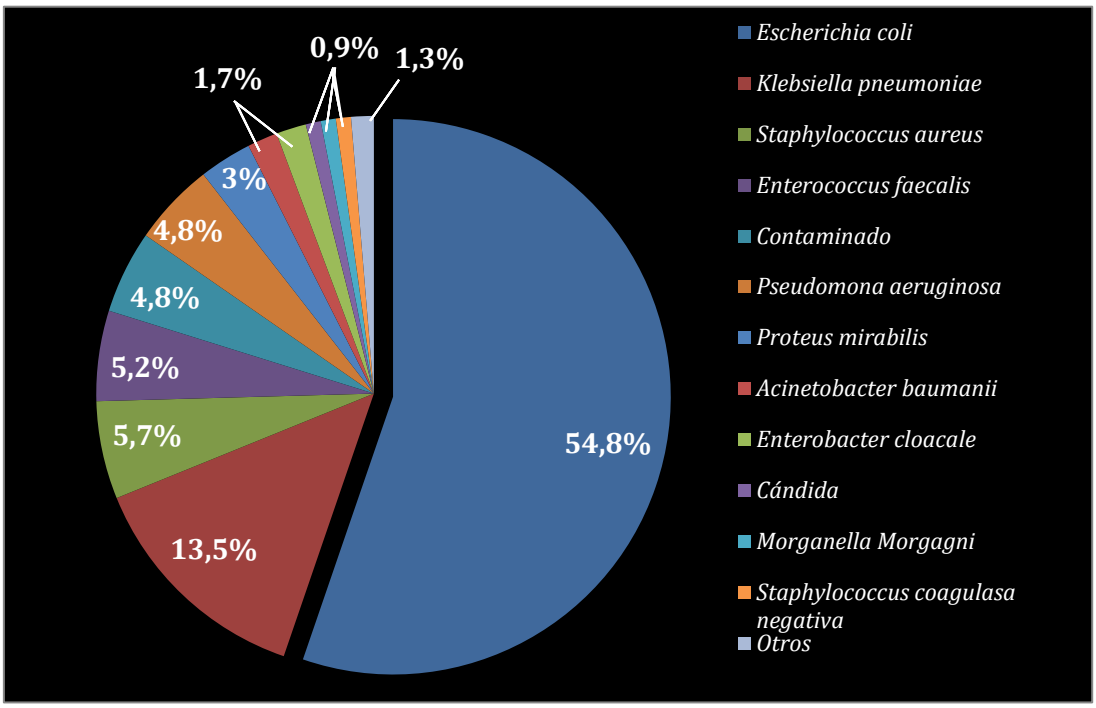
Los microorganismos aislados en mayor frecuencia en HC fueron: Echerichia coli n 29 (50,9%); Staphylococcus aureus n 9 (15,8%); Proteus mirabilis n 5 (8,8%); Klebsiella pneumoniae n 3 (5,3%). Gráfico 1.

Grafico 1. Microorganismos aislados en hemocultivos



El 92% de los UC fueron positivos; 11 (4,8%) se consideraron contaminados. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en UC fueron: Echerichia coli n 126 (54,8%); Klebsiella pneumoniae n 31 (13,5%); Staphylococcus aureus n 13 (5,7%); Enterococcus faecalis n 12 (5,2%) y Pseudomona aeruginosa n 11 (4,8%). Gráfico 2.

Gráfico 2. Microorganismos aislados en urocultivos.



Se encontró en 12 pacientes (4,8%) discordancia en los microorganismos aislados en los HC y UC, lo que podría atribuirse a la presencia de otro proceso infeccioso concomitante o PNA polimicrobiana.

Con respecto al score predictivo de bacteriemia (SPBP), se encontró riesgo de bacteriemia alto en 59 pacientes (23,6%); moderado en 117 (46,8%); bajo en 74 (29,6%). La frecuencia de HC positivo en los pacientes que presentaron riesgo alto para bacteriemia según el score SPBP fue del 57,9%; para los de riesgo moderado 38,6% y para los de bajo riesgo 3,5%. Tabla 2.

TABLA 2. Riesgo de bacteriemia según SPBP y hemocultivos

RIESGO SPBP	HEMOCULTIVO POSITIVO		
	SI	NO	Total
ALTO	33 (57,9%)	26 (13,5%)	59 (23,6%)
MODERADO	22 (38,6%)	95 (49,2%)	117 (46,8%)
BAJO	2 (3,5%)	72 (37,3%)	74 (29,6%)
Total	57	193	250

Con respecto a las complicaciones, evolucionaron a PNA complicada 32 pacientes (12,8%): shock séptico 16 (50%); sepsis 10 (31,25%) y absceso renal 6 (18,75%). Se encontró una asociación significativa entre complicaciones y HC positivos *p*=0,025; OR 3,2; IC $_{95\%}$ (1,5-6,9); área bajo la curva ROC: 0,58.

La mortalidad fue n 8 (3,2%); ésta se asoció significativamente con edad > 65 años *p*=0,012; OR 6,6; IC$_{95\%}$ (1,5-28,4). No se observó asociación entre mortalidad y presencia de HC positivos. Tabla 3.

Tabla 3. Complicaciones

	HC positivo	HC negativo	TOTAL
	n 57 (22,8%)	n 193 (77,2%)	n 250
Complicaciones	14 (24,6%)	18 (9,3%)	32 (12,8%)
Shock séptico	8 (57,14%)	8 (44,44%)	16 (50%)
Sepsis	4 (28,57%)	6 (33,33%)	10 (31,25%)
Absceso renal	2 (14,28%)	4 (22,22%)	6 (18,75%)
Mortalidad	4 (1,6%)	4 (1,6%)	8 (3,2%)

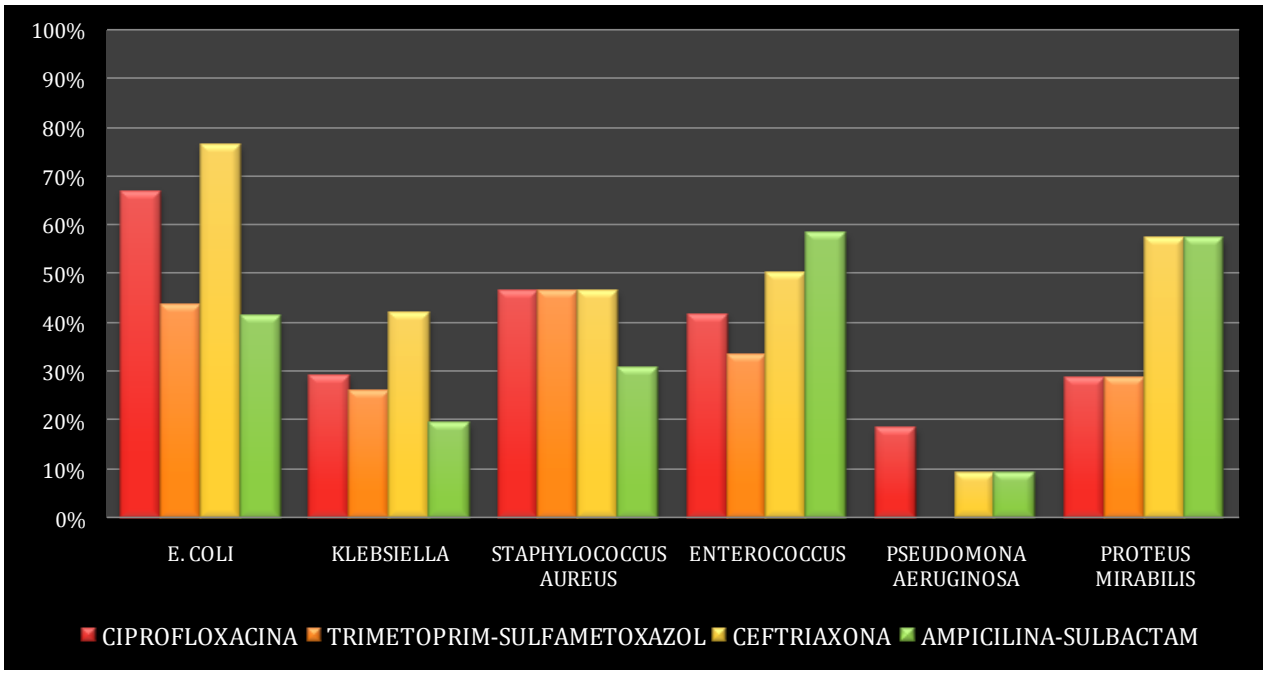
En cuanto a la antibioticoterapia utilizada como pauta empírica., ciprofloxacina fue adecuada según parámetros de sensibilidad global en el 52.6% de los casos, ampicilina-sulbactam en el 36.7% y trimetoprim sulfametoxazol en el 36.3%. Tabla 4.

Tabla 4. Sensibilidad antibiótica global

ATB	Sensibilidad global n; (%)	Sensibilidad intrahospitalaria n; (%)	Sensibilidad extrahospitalaria n;(%)
CIPROFLOXACINA	113; (52,6%)	7; (43,8%)	106; (53,3%)
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	78; (36,3%)	4; (25,0%)	74; (37,2%)
CEFTRIAXONA	130; (60,5%)	6; (37,5%)	124; (62,3%)
AMPICILINA SULBACTAM	79; (36,7%)	4; (25,0%)	75; (37,7%)

La sensibilidad para diferentes antimicrobianos de los distintos gérmenes hallados en los UC se refleja en el gráfico 3.

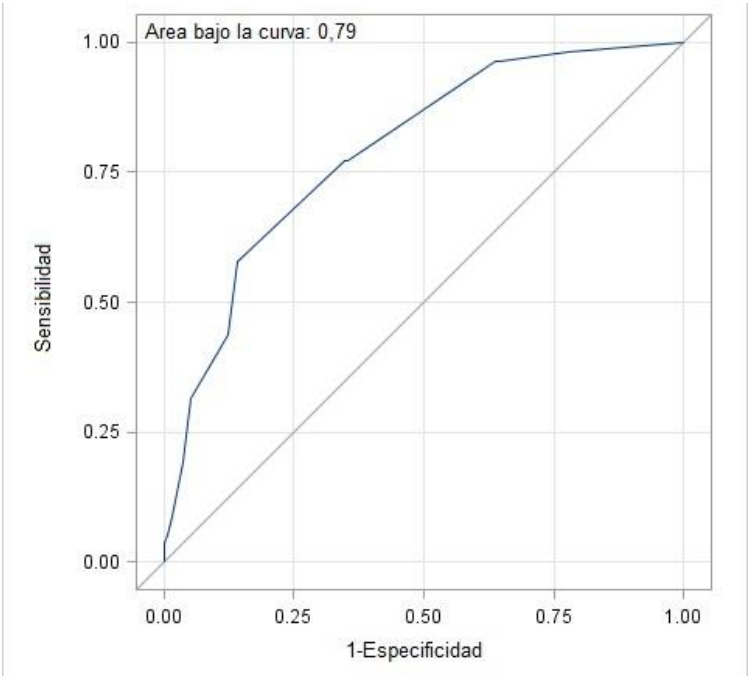
Gráfico 3. Sensibilidad antibiótica según germen



Los días promedio de internación fueron 9,39 ±8,02 (mínimo 1- máximo 62).

Al analizar los resultados de la aplicación de SPBP, se ajustó un modelo de regresión logística considerando como variable respuesta el HC positivo (sí/no), estimando la probabilidad de presentar un resultado positivo y como variable explicativa la puntuación obtenida en el score (en su escala original). Para este modelo se obtuvo un valor bajo la curva ROC igual a 0,79. A partir de la curva ROC el punto de corte óptimo en la probabilidad estimada de presentar un resultado positivo en el HC (ofreciendo la mejor combinación de sensibilidad-especificidad) fue 0,25. Este valor se corresponde con un valor igual a 7,40 puntos en el score, el cual coincide con el corte de 7 puntos que considera *alto riesgo*. Para dicho punto de corte la sensibilidad fue 77,2% y la especificidad del 65,3%. Figura 1.

Figura 1. Curva ROC de modelo predictor de bacteriemia.



El análisis del SPBP mostró que al tomar un punto de corte *≥ 4, riesgo moderado / alto vs. bajo,* este score mostro una sensibilidad del 96% y especificidad del 37%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 97% y valor predictivo positivo (VPP) del 31%. Gráfico 4.

Al tomar como punto de corte *≥7*, se agrupo a la población en *riego alto vs moderado/bajo*, la sensibilidad fue del 58% y la especificidad del 87%, con un VPN de 87% y VPP de 56%. Gráfico 4.

Se encontró en el análisis global una relación estadísticamente significativa entre riesgo de bacteriemia *alto/moderado vs. bajo* y HC positivo con una *p*=0,0001 (OR 16,4; IC $_{95\%}$ 3,9-69,1) y entre *alto vs. moderado/bajo* con una *p*=0,0001 (OR 8,8; IC$_{95\%}$ 4,5-17,2).

Evaluamos el desempeño del score SPBP en ambos sexos, dado que el escore original incluyó solo mujeres. Tabla 5, Gráfico 5.

En mujeres (n149) la relación entre riesgo de bacteriemia *alto/moderado vs. bajo* y HC positivo, fue significativa estadísticamente con una *p*=0,002 (OR 11,2; IC $_{95\%}$ 2,6-49).

Tomando este punto de corte ≥4 el SPBP presenta una sensibilidad del 93,8% y especificidad de 42,7%, con un área bajo la curva ROC 0,68. Cuando se analiza riesgo *alto vs moderado/bajo* también presento una asociación estadísticamente significativa con *p*=0,0001 (OR 8,7; $IC_{95\%}$ 3,5-21,8), con un punto de corte ≥7 una sensibilidad del 50,0% y especificidad de 89,7% con un área bajo la curva de 0,70.

En hombres (n 101) la relación entre riesgo de bacteriemia *alto/moderado vs. bajo* mostró una sensibilidad del 100% con una especificidad 29% ; *alto vs. moderado/bajo* presento una relación estadísticamente significativa con una *p*=0,0001 (OR 9,4; $IC_{95\%}$ 3,4-26,1), con una sensibilidad del 68% y especificidad de 81%, con un área bajo la curva de 0,75.

Tabla 5. Agrupación según riesgo calculado por SPBP

		ALTO/MODERADO VS. BAJO	ALTO VS. MODERADO/BAJO
Grupo Total (n=250)	RO ($IC_{95\%}$)	16,4 (3,9; 69,1)	8,8 (4,5; 17,2)
	Valor de p	0,0001	0,0001
	Sensibilidad ($IC_{95\%}$)	96,5 (86,8; 99,4)	57,9 (44,1; 70,6)
	Especificidad ($IC_{95\%}$)	37,3 (30,6; 44,6)	86,5 (80,7; 90,9)
	Área bajo la curva ROC	0,67	0,72
Hombres (n=101)	RO ($IC_{95\%}$)	-	9,4 (3,4; 26,1)
	Valor de p	-	0,0001
	Sensibilidad ($IC_{95\%}$)	100 (83,4; 99,6)	68,0 (46,5; 84,3)
	Especificidad ($IC_{95\%}$)	29,0 (19,4; 40,7)	81,6 (70,7; 89,2)
	Área bajo la curva ROC	-	0,75
Mujeres (n=149)	RO ($IC_{95\%}$)	11,2 (2,6; 49,0)	8,7 (3,5; 21,8)
	Valor de p	0,002	0,0001
	Sensibilidad ($IC_{95\%}$)	93,8 (77,8; 98,9)	50,0 (32,2; 67,8)
	Especificidad ($IC_{95\%}$)	42,7 (33,7; 52,2)	89,7 (82,4; 94,4)
	Área bajo la curva ROC	0,68	0,70

Gráfico 4. Sensibilidad y especificidad del SPBP según punto de corte

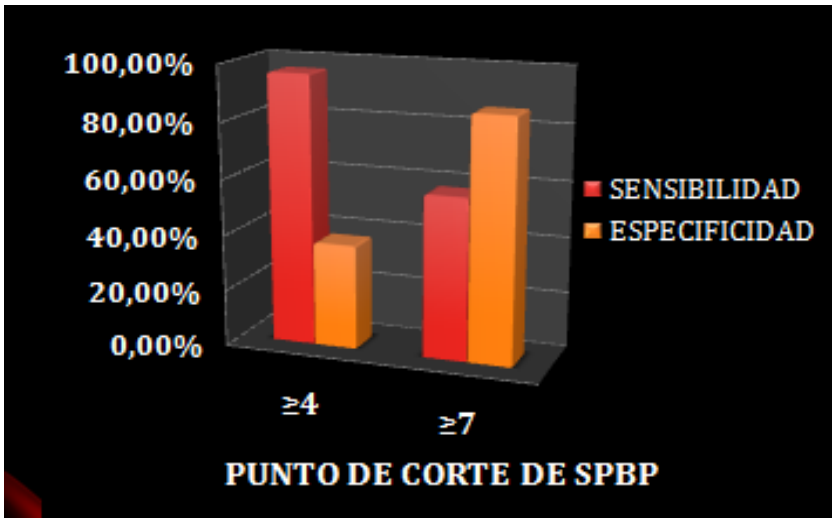
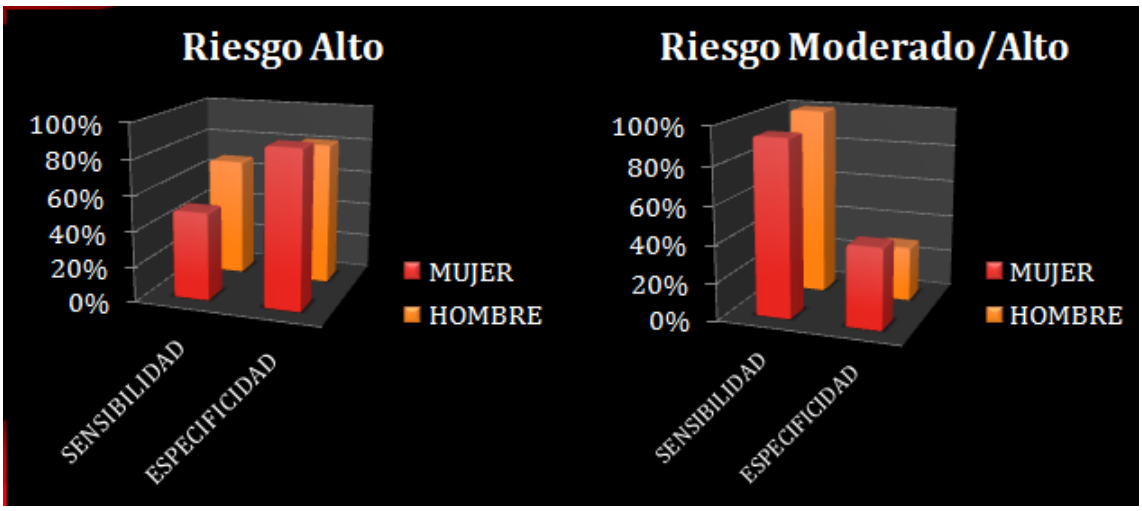


Gráfico 5. Sensibilidad y especificidad según grupo de riesgo, discriminado por sexo

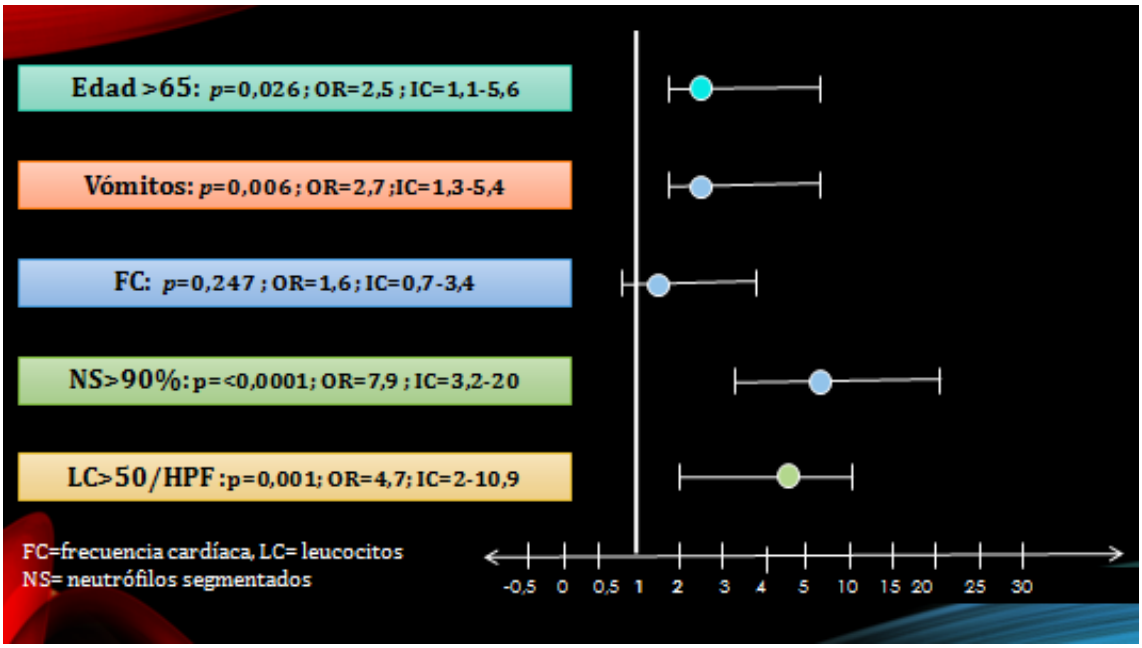


Al aplicar el modelo de regresión logística, resultaron ser variables independientes de riesgo de bacteriemia: edad >65 años, la presencia de vómitos, neutrófilos segmentados >90% y leucocitos en orina >=50/HPF. Tabla 6. Gráfico 6.

Tabla 6. Variables independientes asociadas a bacteriemia.

	Covariable	RO ($IC_{95\%}$)	Valor de p
Grupo Total (n=250)	Edad > 65 años	2,5 (1,1; 5,6)	**0,026***
	Presencia de vómitos	2,7 (1,3; 5,4)	**0,006***
	FC > 100	1,6 (0,7; 3,4)	0,247
	Neutrófilos segmen. > 90%	7,9 (3,2; 20,0)	**<0,0001***
	Leucocitos >=50/HPF	4,7 (2,0; 10,9)	**0,001***

Gráfico 6. Variables independientes asociadas a bacteriemia.



Discusión

La PNA es una causa frecuente de internación hospitalaria; su tasa de hospitalización oscila entre el 28 y 60%. [19, 12, 20] Tiene mayor prevalencia en mujeres y se asocia a bacteriemia en un 20%. [16] La PNA es la causa más frecuente de bacteriemia de origen en la comunidad. En nuestro estudio el sexo femenino representó el 59.6% de la población y la tasa de bacteriemia fue del 22.8%.

La bacteriemia constituye un marcador de gravedad en la PNA y se asocia con mayor duración de la fiebre, estancia hospitalaria y riesgo de complicaciones. Por otro lado, hay ocasiones en las cuales no se aísla el microorganismo en muestras de orina y los HC pueden orientar el tratamiento.

E. coli fue el microorganismo más frecuentemente aislado en nuestro estudio, tanto en UC (54,8%) como en HC (50,9%). Llamativamente, Staphylococus aureus fue el segundo microorganismo aislado en HC en orden de frecuencia (15,8%); ésto podría correlacionarse con el aumento en la prevalencia de infecciones por Sthapylococcus aureus, particularmente cepas meticilino resistentes de la comunidad, que muestran mayor agresividad, y se presentan incluso en pacientes sin factores de riesgo. [21, 22, 23]

La PNA no complicada habitualmente se maneja de manera ambulatoria y no requiere de la realización de HC; sin embargo no existe consenso sobre la necesidad o no de tomar HC en los pacientes que se internan, así como en la identificación del grupo de pacientes que se beneficiarán de esta práctica. Si bien los HC pueden ayudar al manejo de la PNA, usualmente existe concordancia entre los gérmenes hallados en los cultivos de sangre y en los UC. La discordancia suele ser menor al 5%; en nuestro estudio fue del 4,8%. [12,14]

A diferencia del estudio de Kyung Su Kim y col. donde se aplicó el score SPBP a pacientes únicamente del sexo femenino, en nuestro estudio incluimos pacientes de ambos sexos, y PNA complicadas, así como pacientes con alteraciones estructurales urinarias, falla renal, portadores de catéter urinario y vejiga neurogénica. [1]

Al estimar la probabilidad de HC positivo para cada punto del SPBP se encontró que el valor de 7,4 puntos, que coincide con el corte de *alto riesgo* del estudio original ofrece la mejor combinación sensibilidad especificidad de 77,2% y 65,3% respectivamente (área bajo la curva ROC igual a 0,79).

El punto de corte ≥7 que agrupa a los pacientes con *alto riesgo* muestra una especificidad alta del 87% y una sensibilidad de sólo el 58%, con un VPN 87% y VPP 56%;

de aplicarse este punto de corte, escaparían a la pesquisa 42% de los pacientes con bacteriemia (*p*=0,0001; OR 8,8; $IC_{95\%}$ 4,5-17,2).

Si utilizamos un punto de corte ≥4 que agrupa *riesgo moderado y alto*, mejora la sensibilidad del score, alcanzado la misma un valor de 96%, pero con una especificidad de apenas el 37%; con un VPN 97% y VPP 31% (*p*=0,0001; OR 16,4; $IC_{95\%}$ 3,9-69,1).

El SPBP demostró su utilidad también en el sexo masculino. En los pacientes con *riesgo moderado/alta* (corte de 4 puntos) mostró una sensibilidad del 100% y especificidad 29%. Al utilizar un porte de 7 puntos (alto riesgo) presentó una sensibilidad del 68% y especificidad 81,6%.

Las variables edad >65 años, presencia de vómitos, neutrófilos segmentados >90% y leucocitos en orina >=50/HPF fueron predictores independientes de bacteriemia en pacientes con PNA. La edad mayor a 65 años, representa 4 puntos en el score SPBP, y justificaría por si sola la toma de HC.

En cuanto al tratamiento; la cirprofloxacina es el antibiótico de primera elección propuesto por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en 2010. [31] La tasa de resistencia a la misma publicada a nivel mundial varía de acuerdo al área geográfica, alcanzado tasas de 10% en América del Norte; Europa, y de 20% en algunos países del Sudeste Asiático. [24, 25, 26, 27, 28, 29,30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41,] En nuestro país, hubo un aumento en la resistencia de E. coli comunitaria a ciprofloxacina de un 5% entre 2000-2004, hasta un 30% aproximadamente en el año 2013. [5, 42, 43, 44, 45] En nuestra serie la tasa de resistencia a ciprofloxacina fue del 47,4% y de E. coli, en particular, del 33,3%; lo que sugiere la necesidad de replantear el uso de la ciprofloxacina como antibiótico empírico inicial en la PNA.

Los pacientes con bacteriemia presentaron mayor porcentaje de complicaciones 24,6% vs. 9,3%, *p*=0.025.

La mortalidad total fue del 3,2% (n 8), de los cuales 4 pacientes presentaron bacteriemia. No se demostró relación estadísticamente significativa entre mortalidad y bacteriemia (*p*=0.082).

Conclusiones:

El score SPBP demostró ser un instrumento útil y de sencilla aplicación para predecir bacteriemia en pacientes con PNA, en ambos sexos, aún en pacientes con PNA complicadas y portadores de catéteres vesicales, entre otras condiciones.

Su implementación con un punto de corte 4 permitiría discriminar a los pacientes que presentan riesgo de bacteriemia bajo y no requieren la toma de HC. Si bien, la utilización del score no puede reemplazar el juicio clínico, y cada caso debe ser analizado en forma individual, la implementación de esta herramienta puede colaborar para un uso racional y efectivo de los recursos hospitalarios.

Bibliografía

1- Kim KS, Kim K, Jo YH, Kim TY, Lee JH, Lee SJ, et al. *A simple model to predict bacteremia in women with acute pyelonephritis.* J Infect. 2011 Aug; 63(2):124-30.

2- Hooton TM, Stamm WE. *Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection.* Infect Dis Clin North Am. 1997; 11:551-81.

3- Ramakrishnan K, Scheid DC. *Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults.* Am Fam Physician. 2005; 71:933-42.

4- Ramakrishnan K, Scheid DC. *Pielonefritis aguda en adultos.* Am Fam Physician. 2005 Mar 1;71(5):933-42.

5- *SADI, SAU, SAM, SADEBAC, SOGIBA. Consenso Argentino Intersociedades para el manejo de la Infección del Tracto Urinario – Parte I* Revista Panamericana de Infectología. 2007;9(3):57-69.

6- Leone M, Albanèse J, Garnier F, Sapin C, Barrau K, Bimar MC, et al. *Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit.* Intensive Care Med. 2003 Jun; 29(6):929-32.

7- Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. *Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model*. Ann Intern Med 1990; 113:495-500.

8- Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. *Predicting bacteremia in older patients.* J Am Geriatr Soc 1995; 43:230-5.

9- Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratala J, Ruiz- Gonzalez A, et al. *A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia.* Clin Infect Dis 2009; 49:409-16.

10- Horcajada JP, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Mensa J, Almela M, Soriano E. *Predictive factors of the presence of bacteremia in males with urinary infection*. Med Clin (Barc). 1999 May 29; 112(19):734-5.

11- Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. *Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis.* Scand J Clin Lab Invest. 2013 Aug; 73(5):444-8.

12- Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. *Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary?* Clin Infect Dis 2003; 37:1127-30.

13- Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. *Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study.* Crit Care 2010; 14:R206.

14- Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. *Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis?* J Infect 2006; 53:235-40.

15- Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. *Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule.* J Emerg Med 2008; 35:255-64.

16- Mc Laughlin SP, Carson CC. *Urinary Tract Infections in women.* Med Clin.N.Am. 2004; 88:417-429.

17- Pigrau C. *Infecciones del tracto urinario nosocomiales.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015

18- Friedman D; Kaye K; Stout J; McGarry S; Trivette S; Briggs J; et al. *Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections.* Annals of Internal Medicine. November 2002; 137:10-19.

19- Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. *Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality*. *Ann Epidemiol*. 2003; 13:144–50

20- Nicolle L. *Management of acute uncomplicated pyelonephritis. In: Bergan T , editor. Urinary tract infections. Oslo, Norway: Karger; 1997.*

21- Notario, R; Lejona, S; Méndez, E; All, L; Lascialandare, S; Borda. *Aislamiento de Staphylococcus aureus meticilino resistentes adquiridos en la comunidad (SAMR-ac), en Rosario y Santa Fe".* Rev. Méd. Rosario 73: 82 - 85, 2007.

22- Domínguez Luzón, M y Pujol Rojo, M. *Cambios en la epidemiología de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su diseminación.* Servicios de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. SEIMC. 2005.

23- Camarena, J y Sánchez, R. *Infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Departamento de microbiología.* Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. SEIMC. 2013.

24- Filiatrault L, McKay RM, Patrick DM, Roscoe DL, Quan G, Brubacher J, et al. *Antibiotic resistance in isolates recovered from women with community-acquired urinary tract infections presenting to a tertiary care emergency department.* CJEM. 2012 Sep; 14(5):295-305.

25- Seung-Kwan L, In Whee P, Wee Gyo L, Hyun Kyung K, and Young Hwa C. *Change of Antimicrobial Susceptibility among Escherichia coli Strains Isolated from Female Patients with Community-Onset Acute Pyelonephritis.* Yonsei Med J. 2012 January 1; 53(1): 164–171.

26- Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. *An update on uncomplicated urinary tract infections in women*. Curr Opin Urol 2009; 19:368-74.

27- Gupta K, Hooten TM, Wobbe CL, Stamm WE. *The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women*. *Int J Antimicrob Agents*. 1999; 11:305–8.

28- Brown PD. *Ciprofloxacin for the management of urinary tract infection.* Womens Health (Lond Engl). 2006 Jul; 2(4):509-16.

29- Stamm WE, Hooton TM. *Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med*. 1993; 329:1328–34.

30- Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Shin SY, et al. *Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact.* Microb Drug Resist. 2012 Apr;18(2):169-75.

31- Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women. Yonsei Med J. 2012 Jan 1; 53(1): 164–171.

32- Seung-Kwan L, In Whee P, Wee Gyo L, Hyun Kyung K, and Young Hwa C. *Change of Antimicrobial Susceptibility among* Escherichia coli *Strains Isolated from Female Patients with Community-Onset Acute Pyelonephritis.* Published online 2011 Nov 30.

33- Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM. *Using an antibiotic sensitivity assay on urine cultures from patients attending general practice healthcare institutions in Pereira.* Rev Salud Pública (Bogotá). 2012 Aug; 14(4):710-9.

34- Bruyère F, Vidoni M, Péan Y, Ruimy JA, Elfassi R. *Bacteriological analysis of more than 600 febrile urinary infections managed in health network.* Prog Urol. 2013 Sep; 23(10):890-8.

35-Ferjani S, Saidani M, Ennigrou S, Hsairi M, Ben Redjeb S. *Virulence determinants, phylogenetic groups and fluoroquinolone resistance in Escherichia coli isolated from cystitis and pyelonephritis*. Pathol Biol (Paris). 2012 Oct;60(5):270-4.

36- Vila J, Simon K, Ruiz J, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, et al. *Are quinolone-resistant uropathogenic Escherichia coli less virulent?* J Infect Dis. 2002 Oct 1; 186(7):1039-42.

37- Lee SS, Kim Y, Chung DR. *Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis.* J Infect. 2011 Feb; 62(2):159-64.

38- Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher A, Kahn JB. *Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006.* Clin Ther. 2007 Oct;29(10):2215-21.

39- Fernandes PB, Hanson CW, Stamm JM, Vojtko C, Shipkowitz NL, St Martin E. *The frequency of in-vitro resistance development to fluoroquinolones and the use of a murine pyelonephritis model to demonstrate selection of resistance in vivo*. J Antimicrob Chemother. 1987 Apr;19(4):449-65.

40- Jae Hyun J, Kyuseok K, Woong Dae H, Sang Hoon S, Kyoung Un P, Joong Eui R, et al. *Empirical Use of Ciprofloxacin for Acute Uncomplicated Pyelonephritis Caused by* Escherichia coli *in Communities Where the Prevalence of Fluoroquinolone Resistance Is High* Antimicrob Agents Chemother. 2012 June; 56(6): 3043–3046.

41- Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ; Emergency ID NET Study Group. *Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant Escherichia coli infection among emergency department patients with pyelonephritis*. Clin Infect Dis. 2008 Nov 1;47(9):1150-8.

42- *SADI, SAU, SAM, SADEBAC, SOGIBA. Consenso Argentino Intersociedades para el manejo de la Infección del Tracto Urinario – Parte II.* Revista Panamericana de Infectología. 2007;9 (4): 50-64.

43- *SADI, SAU, SAM, SADEBAC, SOGIBA. Consenso Argentino Intersociedades para el manejo de la Infección del Tracto Urinario – Parte III.* Revista Panamericana de Infectología. 2007;9 (1): 48-57.

44- Bantar C. *"Sistema informático de Resistencia*". Boletín N 167, de SADEBAC-dic 2004-feb 2005.

45-*Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos 2013. Organización Panamericana de la Salud.* http://antimicrobianos.com.ar/servicio-antimicrobianos/.