

Resistencia antibiótica de los
uropatógenos causantes de pielonefritis
adquirida en la comunidad que se
internen en un Hospital de Segundo nivel

TRABAJO FINAL CARRERA DE POSGRADO CLINICA MEDICA UNR.

Autor: Nicolás Adrián Sauro

TUTORES: ELIANA VIRGA Y MARIA CELIA JAIMET

ESTADISTICA: BRENDA NICCOLAI

BACTERIOLOGA: VIVIANA BALLERINI

Contenido

ABREVIATURAS.....	2
INTRODUCCION.....	3
Objetivo primario	4
Objetivos secundarios	4
MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
Criterios de inclusión.....	5
Criterios de exclusión	5
Variables y definiciones.....	5
Análisis de laboratorio:	6
Criterios de severidad ³	7
Evolución del paciente:	7
RESULTADOS	9
Gráfico 1: Pacientes internados por pielonefritis según sexo y grupo etario	9
Gráfico 2: Porcentaje de factores de riesgo presentados por los pacientes bajo estudio.....	10
Gráfico 3: Tratamiento antibiótico empírico instaurado al ingreso del paciente, según grupo de población.....	10
Gráfico 4: Porcentaje de pacientes según el funcionamiento/resultado del medicamento instaurado y grupo de pertenencia.....	11
Gráfico 5: Comparar evolución desfavorable de los pacientes con FR vs sin FR.	12
Tabla 1: evolución detallada de los pacientes.....	12
Gráfico 6: Antibiótico Empírico inicial en pacientes con evolución desfavorable.	13
Tabla 2: Criterios de severidad para cada grupo (%)	13
Gráfico 7: Porcentaje de uropatógenos en pacientes sin FR	14
Gráfico 8: Porcentaje de uropatógenos en pacientes con al menos un factor de riesgo	14
Gráfico 9: Uropatógeno rescatado en pacientes con evolución desfavorable.	15
Tabla 3: Sensibilidad y resistencia de los antibióticos a Escherichia coli para cada grupo	15
Tabla 4: sensibilidad y resistencia de ATB a Klebsiella pneumoniae para cada grupo	16
Gráfico 10: Otros uropatógenos rescatados en urocultivos de pacientes.....	17
DISCUSIÓN.....	19
Tabla 5: Porcentajes de resistencia de E. Coli de estudio de Córdoba vs este estudio en pacientes con PNF sin FR.....	20
SESGOS	21
CONCLUSIÓN	21

BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXO 1	24
ANEXO 2	25

ABREVIATURAS

AMS: ampicilina-sulbactam.

TMS: Trimetropima-sulfametoxazol.

PTZ: piperacilina-tazobactam.

CIPRO: ciprofloxacina.

AMPI: ampicilina.

CTX: ceftriaxona.

AMIKA: amikacina.

CARBA: carbapenems.

COLI: Colistín.

ITU: infección del tracto urinario.

PNF: pielonefritis.

FR: factores de riesgo.

E. Coli: Escherichia coli.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

KPC: Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas

INTRODUCCION

Las infecciones del tracto urinario (ITU), comprenden una gran variedad de entidades clínicas, cuyo común denominador es la invasión bacteriana del parénquima renal y/o sus vías de excreción.¹

En el periodo de vida que corresponde al año, hasta los 50 años, la ITU afecta más frecuentemente a las mujeres que a los varones. Se sabe que incluso 50 a 80% de las mujeres en la población general presentan un episodio de ITU, durante su vida y en muchos de estos casos se trata solo de una cistitis sin complicaciones.

La infección urinaria alta o pielonefritis aguda, es la infección del parénquima renal asociado a dolor y/o sensibilidad en la fosa renal y fiebre, con o sin la presencia de síntomas urinarios bajos (disuria, polaquiuria, tenesmo y en ocasiones hipersensibilidad dolorosa suprapúbica).²

La pielonefritis aguda, se puede clasificar como complicada, o no complicada, dependiendo de las variaciones individuales o del grupo de población del paciente. Su correcta categorización, es clave para el manejo terapéutico de las mismas.

En las últimas publicaciones, se prefiere reemplazar el termino ITU complicada, por el de ITU con riesgo de complicación, debido a que se refiere a pacientes que presentan al menos un factor de riesgo que puede llevar a una presentación más grave de la enfermedad o a desarrollar resistencia antibiótica.³

La diabetes, no se considera un factor de riesgo de complicación, ya que estos pacientes son más propensos a desarrollar ITU, pero no presentan un riesgo mayor de complicación.³

Más del 95% de las ITU no complicadas son monobacterianas. La E. coli es el patógeno más frecuente en las infecciones iniciales. En las ITU recidivantes, sobre todo en las que presentan algún riesgo de complicarse, aumenta la frecuencia relativa de las infecciones por Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter spp. y E. coli resistente, así como por enterococos y estafilococos.²

La incidencia anual estimada de pielonefritis es de 459.000 a 1.138.000 casos en los Estados Unidos y 10.5 millones a 25.9 millones de casos a nivel global.⁴

Un estudio prospectivo realizado en la ciudad de Buenos Aires y La Plata en 2017, que incluyó a mujeres premenopáusicas no embarazadas, con ITU no complicada, de un hospital público y tres centros privados, evidencio un aumento en la resistencia de la E. coli, a quinolonas a un 5%, AMS 36%, TMS 23% y Cefalosporina 1ra generación 25% con respecto al estudio realizado por Lopardo y col. en 2007, en el cual se basa la última guía de la Sociedad Argentina de Infectología.^{5,1}

La resistencia antibiótica es un problema creciente. Una de las metas propuestas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en el último consenso de control de infecciones urinarias es la actualización de su etiología.⁶ Este contexto plantea la necesidad de estudios locales sobre perfiles de resistencia de los uropatógenos.

Un artículo publicado en The New England Journal of Medicine, en 2018. Recomienda el uso de quinolonas y TMS, cuando la prevalencia de resistencia es menor al 10%, en pacientes adultos con pielonefritis aguda, que no presenten factores con riesgo de complicación. En los que presenten

alguno de estos factores, recomienda el uso inicial de antibióticos de mayor espectro como ceftriaxona, gentamicina, amikacina o ertapenem, debido a la posible asociación con gérmenes resistentes.⁴ Otros autores, recomiendan una estrategia más segura en pacientes en los que se observan criterios de severidad (sepsis o shock séptico y/o en los que requieren procedimiento urológico) como lo es el uso de dos antibióticos empíricos.³

Recientemente la Sociedad Argentina de Infectología publicó un resumen del consenso intersociedades para el manejo de infecciones urinarias, en donde luego de una revisión bibliográfica y la coordinación durante 2016 – 2017 de un estudio multicéntrico de vigilancia de la resistencia de uropatógenos, permitió conocer la situación actual de la resistencia a los antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en Argentina. Presentando algunos de los resultados preliminares: Sensibilidad de la E. coli a: Ampicilina sulbactam (77.6%), Cefalosporinas 1ra generación (91.3%), Cotrimoxazol (72%), Nitrofurantoina (99,4%) y Fluoroquinolonas (90,4%). Recomendando como primera opción terapéutica el uso de ciprofloxacina o cefalosporinas de tercera generación para pacientes con pielonefritis que no requieran internación y cefalosporinas de tercera o aminoglucósidos para pielonefritis no complicadas con necesidad de ingreso hospitalario, independientemente del sexo.^{7,8}

Al no contar con epidemiología local, se realiza el presente trabajo para evaluar los distintos perfiles de resistencia de los uropatógenos más frecuentes en nuestra comunidad.

Objetivo primario

Determinar los gérmenes más prevalentes en los distintos grupos de población y su sensibilidad a drogas de primera línea recomendadas por la Sociedad Argentina de Infectología, que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco, desde el 1 de junio de 2016 hasta el 31 de mayo de 2018.

Objetivos secundarios

- Describir las características clínico-epidemiológicas de la población en estudio.
- Determinar los factores de riesgo individuales para el desarrollo de infección urinaria por gérmenes resistentes.
- Establecer el tratamiento empírico adecuado a la población en estudio, a partir de los resultados obtenidos.
- Evaluar la presencia de criterios de gravedad, asociados a pielonefritis: presencia de sepsis definida por Score de SOFA y necesidad de intervención quirúrgica por complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico y observacional, de corte transversal. El cual se desarrolló en el Hospital Intendente Carrasco, desde el 1 de junio de 2016 hasta el 31 de mayo de 2018.

El Hospital Intendente Carrasco, se encuentra en la Zona Oeste de la Ciudad de Rosario, es una ciudad situada al sureste de la provincia de Santa Fe, República Argentina. Es la tercera ciudad más grande del país, y cuenta con más de 1.690.000 habitantes. A orillas del río Paraná. El hospital nace en 1897 como Casa de Aislamiento, para enfermedades infectocontagiosas, convirtiéndose posteriormente en Hospital de Segundo Nivel de la red Municipal. Cuenta con consultorios externos, guardia general y tres salas de internación para mayores de 14 años, con capacidad para 60 personas. A fines de 2017 se cierra una de las salas de internación, por remodelación de la guardia externa, reduciéndose el número de camas a 48.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a 62 pacientes adultos, mayores de 14 años, de ambos sexos, que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco, a criterio del médico tratante, desde el 1 de junio de 2016 hasta el 31 de mayo de 2018 inclusive, que ingresaron desde su domicilio, o que fueron derivados de otro efector de salud siempre que hayan permanecido en el mismo menos de 48 horas, con diagnóstico de pielonefritis aguda. Que refirieron dolor y/o sensibilidad en fosa lumbar y fiebre ($T^{\circ} \geq 37.8^{\circ}C$), rescatado en la historia clínica de ingreso, tuvieran o no síntomas urinarios bajos (disuria, tenesmo, polaquiuria). Y con posterior confirmación con urocultivo positivo, con un desarrollo de $\geq 10^4$ unidades formadoras de colonia (UFC), con o sin hemocultivo positivo.

Criterios de exclusión

Menores de 14 años, pacientes con ITU relacionados a cuidados de la salud (pacientes institucionalizados, con sondaje vesical permanente por más de 48hs o dentro de las 72hs tras su retiro, que realicen sondaje vesical intermitente, o con cistostomías funcionantes) o que hayan desarrollado sintomatología, posterior a 48hs de internación. Pacientes que presentaron diagnóstico de probable pielonefritis, pero con urocultivos negativos, o con menos de 10^4 UFC.

Se realizó una ficha de recolección de datos (ANEXO 1), donde se incluyeron la edad del paciente, el sexo, lugar de residencia e internaciones previas, uso de antibióticos en el último mes. Antecedentes patológicos, signo sintomatología acompañante, laboratorio de orina y urocultivo con recuento de colonias y rescate de germen. Antibiótico instaurado. Días de internación, necesidad de derivación por requerimiento de procedimiento urológico, UTI o muerte. Score de SOFA al ingreso (ANEXO 2)

Variables y definiciones

- EDAD: expresada en años. Distribuida en cuartiles aleatoriamente: 14 – 24; 25 – 37; 38 – 52; 53 o más.
- Sexo: Femenino o masculino.
- Factores de riesgo de complicaciones.³
 - Anormalidades orgánicas o funcionales del tracto urinario: reflujo vesicoureteral, residuo posmiccional, litiasis, tumores.

- Inmunosupresión primaria o secundaria (infección por VIH, cáncer, uso de corticoides crónicos (≥ 20 mg prednisona/día o su equivalente).⁵
 - Insuficiencia renal crónica severa (ClCr < 30 mL/min).
 - Trasplante renal.
 - Pacientes del sexo masculino.
 - Embarazadas.
 - Pacientes mayores de 75 años.
 - Pacientes diabéticos con diagnóstico previo o durante la internación: con 2 registros de glicemia ≥ 126 mg/dl en distintos días y en ayunas (>8hs) o 1 registro ≥ 200 mg/dl con síntomas de hiperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) o crisis hiperglicémica.¹² Si bien en la bibliografía actual³ no se considera a la diabetes como factor de riesgo de complicación, en este estudio se la considero como tal, para evaluar su rol en nuestra población.
- Pielonefritis aguda confirmada (PNF): paciente que refirieron dolor y/o sensibilidad en fosa lumbar y fiebre, rescatado en la historia clínica de ingreso, tuvieron o no síntomas urinarios bajos (disuria, tenesmo, polaquiuria) + Urocultivo positivo, con un desarrollo de $\geq 10^4$ UFC.
 - ITU relacionada a los cuidados de la salud: pacientes institucionalizados, con sondaje vesical permanente por más de 48hs o dentro de las 72hs tras su retiro, que realicen sondaje vesical intermitente, o con cistostomías funcionantes.^{15, 16}

Análisis de laboratorio:

- Urocultivo positivo con más de 10^4 UFC, obtenida por técnica estéril del chorro medio. Consiste en realizar higiene de la zona perineal con jabón común (sin utilizar antisépticos ni alcohol), eliminar el primer chorro de orina y recoger la siguiente porción de la micción en un frasco colector estéril.¹ En pacientes que se aíslan 2 uropatógenos en orina con recuento $\geq 10^4$, ambos deben ser jerarquizados; si se aíslan 3 o más debe considerarse contaminación.¹
Los antibióticos con sensibilidad intermedia, al uropatógeno, se consideraron resistentes.
- Leucocitos en orina: la presencia de leucocitos en orina, es indicativa de inflamación de las vías urinarias y sugiere ITU. El recuento de leucocitos en cámara es el método de elección, sin embargo, en la práctica diaria se utiliza el examen microscopio del sedimento urinario. El límite superior normal de glóbulos blancos en orina es de 10 a 50 por mililitro (10 leucocitos por campo). Con una sensibilidad y especificidad para ITU que varía entre 50 y 90%. El termino "piocitos" comúnmente utilizado en referencia a leucocitos con ciertas características morfológicas, no posee valor alguno en el diagnóstico de ITU, por lo tanto, se consideró solo el recuento de leucocitos en orinal.¹
- Uropatógenos identificados en cultivo de orina. Las orinas obtenidas por técnica de chorro medio se siembran en agar CLDE (cisteína lactosa deficiente de electrolitos) y se incubaron en estufa a 35°C +/- durante 24 a 48hs. Se cuantificaron las colonias crecidas en unidades formadoras de colonias (UFC)/ml y las mismas se identificaron por pruebas bioquímicas convencionales o por Maldi Tof, basado en la espectrometría de masas. Las pruebas de

sensibilidad se realizaron por difusión (medidas de halos) y por Vitek 2 (concentración inhibitoria mínima). Ambos resultados se compararon con base de datos para definir su sensibilidad, resistencia.

- Uropatógeno resistente: germen identificado en cultivo de orina, que no tengan sensibilidad a antibióticos de primera línea (ciprofloxacina / cefalosporinas tercera generación / aminoglucósidos) evaluado mediante las pruebas descritas en el ítem antes mencionado.⁷
- Antibiótico empírico: antimicrobiano instaurado al ingreso del paciente, sin previo conocimiento del uropatógeno correspondiente ni su sensibilidad o resistencia, según decisión del médico tratante.
- Rotación de antibiótico empírico: cambiar el antibiótico que se instauro al ingreso del paciente debido a:
 - Una mala evolución del paciente: fiebre luego de 48hs de tratamiento o desarrollo de sepsis durante la internación
 - Ajustar a resultado de urocultivo, ya sea por resistencia o disminución de espectro.

Criterios de severidad³

- Sepsis: es una "disfunción orgánica, potencialmente mortal, secundaria a una respuesta desregulada del huésped a una infección". Se toman como parámetro clínico y de laboratorio un score de SOFA ≥ 2 , el cual representa disfunción orgánica.⁹ (Ver Anexo 2)
- El shock séptico se definió como una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad. Ocurre cuando la sepsis conduce a una caída brusca de la presión sanguínea y otras anomalías metabólicas, con riesgo de progresión a insuficiencia orgánica. Sin respuesta a la infusión endovenosa de cristaloides 30 ml/kg en la primera hora con Presión arterial media menor a 65 mmhg, que requirieron vasopresores. No se consideraron las mediciones de lactato en sangre ya que no se cuenta con dicha determinación en forma precoz en nuestro hospital.^{9, 10, 11}
- Requerimiento de procedimiento urológico, de manera quirúrgica o instrumental, no incluye sondaje vesical.

Evolución del paciente:

1. Favorable:

- Paciente asintomático dentro de las primeras 48hs de iniciado el tratamiento empírico inicial.
- Cinco o menos días de internación.
- Pacientes que no requirieron derivación para realización de procedimiento urológicos o por desarrollar shock séptico durante la internación.
- Pacientes que no requirieron rotar antibiótico por uno de mayor espectro por continuar sintomático luego de 48hs de antibioticoterapia.

2. Desfavorable

- Mas de cinco días de internación.
- Derivación:
 - Para realización de procedimiento urológico.
 - Shock séptico (UTI).
- Rotación de antibiótico para aumentar espectro de cobertura contra uropatógenos.
- Complicación a distancia, foco infeccioso en otro sitio, fuera de la vía urinaria.
- Muerte.

Para ello se utilizó metodología descriptiva y analítica, mediante tablas, gráficos, medidas de posición central y dispersión, permite resumir y visualizar con mayor claridad y facilidad la información que se dispone y en este caso brindar respuesta a los objetivos planteados y servir de “disparador” para nuevas hipótesis. Software utilizado GraphPad Prism 8, prueba de Chi-cuadrado y Fisher para el análisis estadístico. Diferencia significativa $p \leq 0.05$

El trabajo fue aprobado por el Comité de Etica de nuestro Hospital.

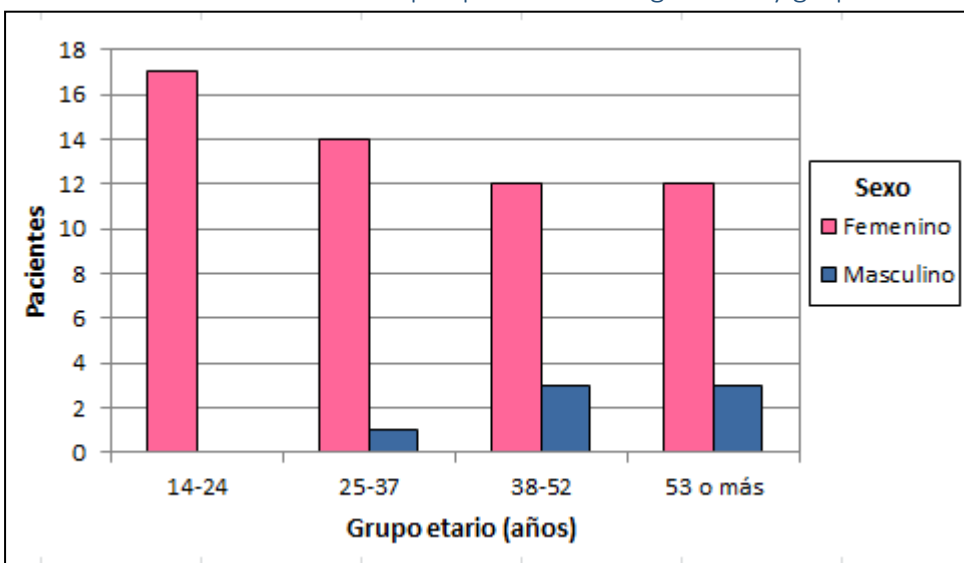
RESULTADOS

Se revisaron 126 casos de los cuales 62 contaban con los criterios de inclusión.

Para dar respuesta a los objetivos planteados con anterioridad se realiza un análisis descriptivo y exploratorio de la información obtenida de los 62 pacientes, mayores de 14 años de edad, que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco, por criterio del médico tratante, desde el 1 de Junio de 2016 hasta el 31 de Mayo de 2018 con diagnóstico probable de pielonefritis aguda y con posterior confirmación a partir de urocultivo positivo, con o sin hemocultivo positivo.

La distribución de los pacientes por edad (en años) y sexo se muestra en el *Gráfico 1*. Los puntos de corte para la edad fueron determinados a partir de los cuartiles de su distribución.

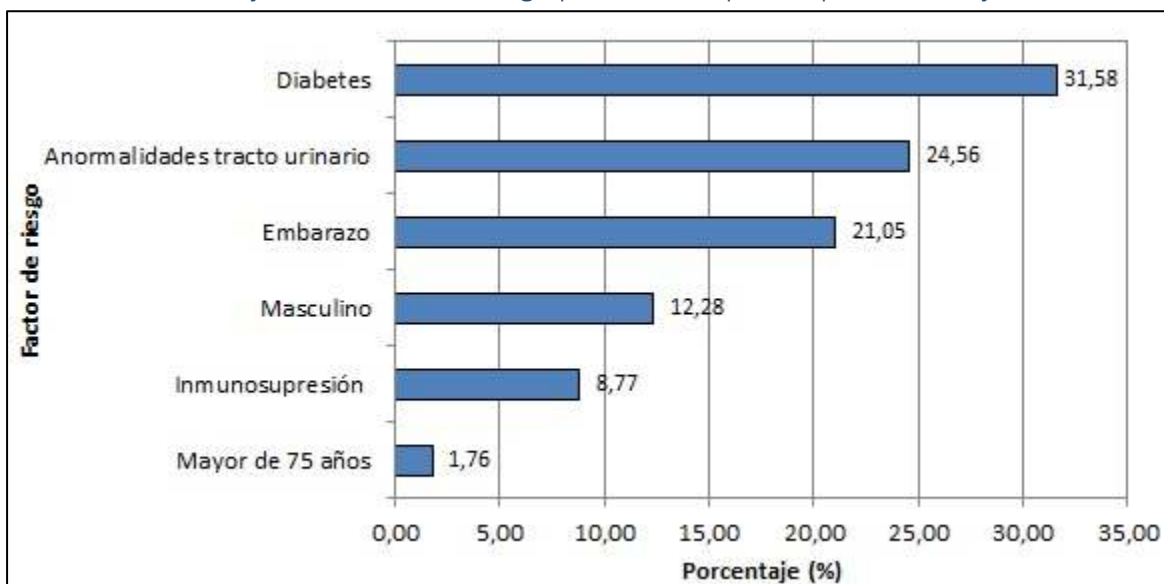
Gráfico 1: Pacientes internados por pielonefritis según sexo y grupo etario



En el *Gráfico 1* se visualizó que de las 62 internaciones por pielonefritis aguda 55 (88,71%) correspondieron a mujeres. Además, se observó que el grupo etario con mayor número de pacientes internados (n=17) es el de 14 a 24 años de edad y que está conformado sólo por mujeres (no contando con pacientes masculinos dicho grupo etario).

De los 62 pacientes bajo estudio con diagnóstico de PNF, 46 (74,19%) presentaron al menos un factor de riesgo de complicación (FR).

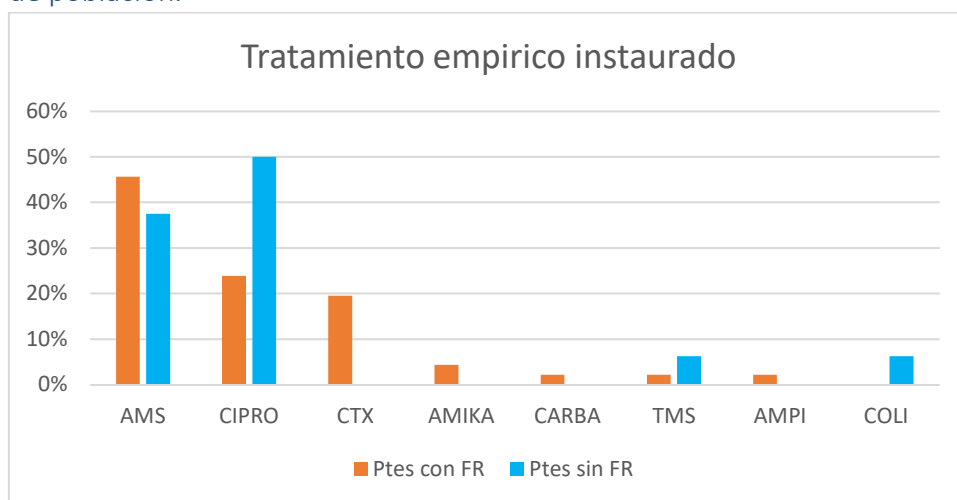
Gráfico 2: Porcentaje de factores de riesgo presentados por los pacientes bajo estudio



En el *Gráfico 2* se observó que, de los 46 pacientes con factores de riesgo, el 31,58% fueron diabéticos, 24,56% presentaban alteraciones en el tracto urinario, siendo la más frecuente la litiasis renal. El factor de riesgo con menor porcentaje fue la edad mayor a 75 años 1,76%.

Se detalla a continuación los tratamientos empíricos instaurados en los distintos grupos poblaciones: Pacientes con FR vs sin FR. *Gráfico 3*

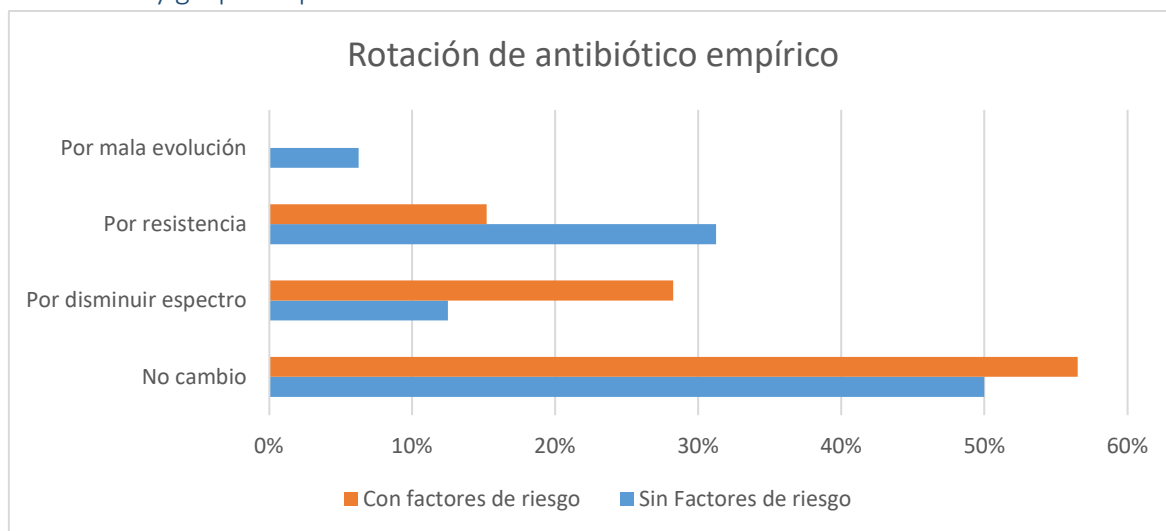
Gráfico 3: Tratamiento antibiótico empírico instaurado al ingreso del paciente, según grupo de población.



En el gráfico 3, se puede mencionar que los tres antibióticos más utilizados en pacientes con FR fueron: AMS (45.65%), ciprofloxacina (23.91%) y ceftriaxona (19.56%). Y en el grupo sin FR: AMS (37.50%) y ciprofloxacina (50%).

Al evaluar, el funcionamiento/resultado de los antibióticos empíricos al ingreso del paciente en cada uno de los grupos. El mismo resulta de índole variada: continuación, rotación por mala evolución del paciente, resistencia o bien por disminución del espectro. Se detalla en el *Gráfico 4*.

Gráfico 4: Porcentaje de pacientes según el funcionamiento/resultado del medicamento instaurado y grupo de pertenencia

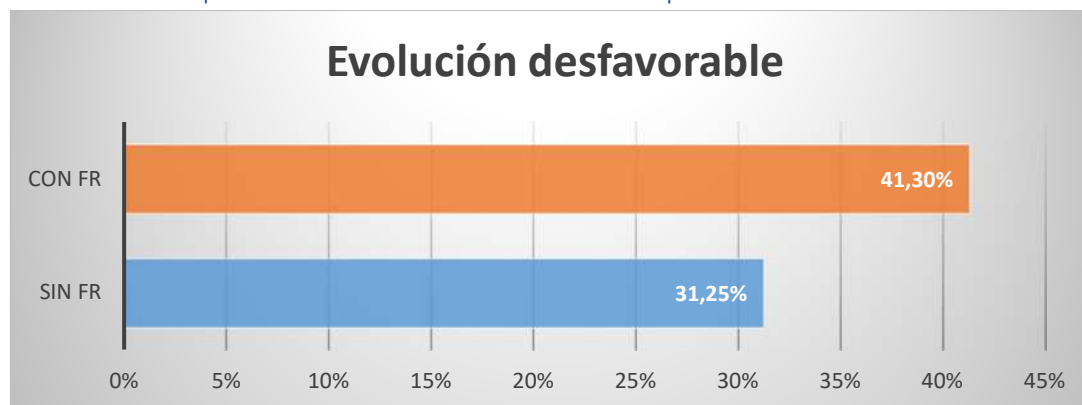


En el *Gráfico 4* se observó que tanto a la subpoblación que presenta algún factor de riesgo como a la que no lo presenta, se le continuó el suministro del medicamento instaurado (56,52% y 50% respectivamente). Solo al 6% (n=1) de los pacientes sin FR se les aumentó el espectro antibiótico por mala evolución.

Se observó una tendencia a la disminución del espectro antibiótico en la población con FR (28.26%) con respecto a la sin FR (13%) no siendo estadísticamente significativo ($p = 0.055$). Al evaluar la rotación del antibiótico empírico instaurado debido al desarrollo de un uropatógeno resistente, se evidenció una tendencia a la rotación para los pacientes sin FR (31%) que para los que presentan FR (15.21%). Sin evidencia significativa ($p = 0.18$)

Se evaluó la evolución de los pacientes con y sin FR en dos categorías.

Gráfico 5: Comparar evolución desfavorable de los pacientes con FR vs sin FR.



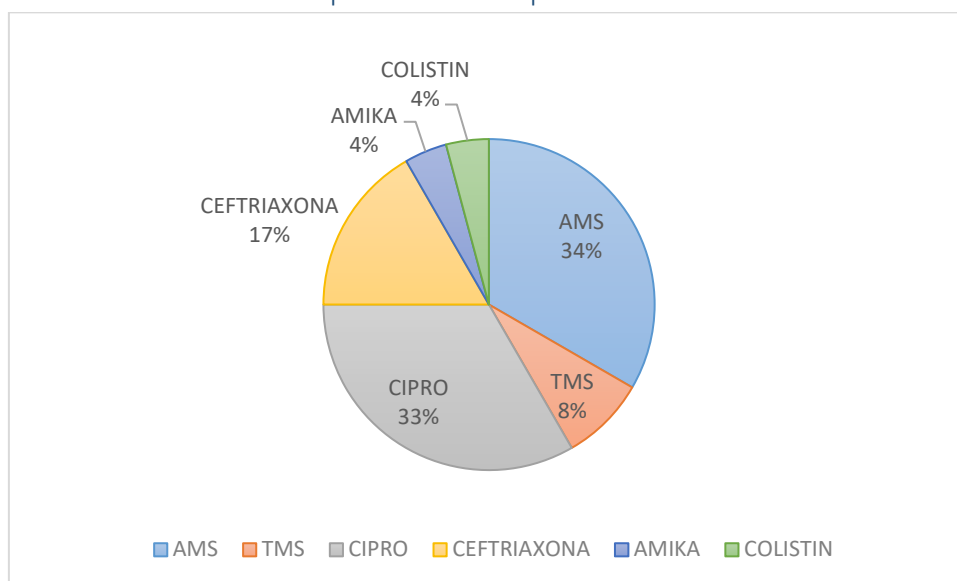
En el Gráfico 5 se puede observar una tendencia a evolución desfavorable en el grupo de pacientes con factores de riesgo, no encontrándose diferencia significativa ($p=0.47$)

Tabla 1: evolución detallada de los pacientes.

EVOLUCIÓN		
	Pacientes sin FR	Pacientes con FR
Favorable	68.75% (11/16)	58.69% (27/46)
• ≤ 5 días internado		
Desfavorable (Total)	31.25% (5/16)	41.30% (19/46)
• > 5 días internado	60% (3/5)	63.15% (12/19)
• Derivación a UTI	20% (1/5)	0% (0/19)
• Inst. urológica	20% (1/5)	36.84% (7/19)
• Muerte	0% (0/5)	0% (0/19)

Al analizar la tabla 1, las variables que definen la evolución desfavorable, vemos que, el 63.15% de los pacientes con FR que evolucionaron desfavorablemente, presentaban una estadía hospitalaria mayor a 5 días, y el 36.84% restante requirió un procedimiento urológico.

Gráfico 6: Antibiótico Empírico inicial en pacientes con evolución desfavorable.



En el gráfico 6 se evidencia que los dos antibióticos más utilizados en los pacientes que presentaron evolución desfavorable, fueron AMS y ciprofloxacina (34% y 33%) respectivamente.

Se evaluaron criterios de gravedad como la presencia de sepsis definida por Score de SOFA y la necesidad de intervención quirúrgica o derivación por complicaciones.

Tabla 2: Criterios de severidad para cada grupo (%)

Variable	Factor de riesgo		Total	P =
	Ausencia (n=16)	Presencia (n=46)		
Derivado	2 (12,50%)	7 (15,22%)	9/62	0.79
SOFA \geq 2	2 (12,50%)	5 (10,87%)	7/62	0.85

En la *Tabla 2* se puede observar que el porcentaje de pacientes que tuvieron que ser derivados debido a la necesidad de UTI o por requerir un procedimiento urológico, en cada subpoblación, es similar, 2/16 (12,50%) para los que no presentaron FR y 7/46 (15,22%) para los que si presentaron. Sin diferencias significativa ($p=0.79$). Estas derivaciones fueron principalmente por absceso renal y obstrucción (4 y 3 casos respectivamente en relación a la totalidad de derivaciones).

Con respecto al Score de SOFA al ingreso, el cual permite determina la presencia de sepsis, se puede decir que 12,50% (2/16) de los pacientes sin factores de riesgo ingresaron sépticos, mientras que en los pacientes con algún factor de riesgo este porcentaje está representado por el 10,87% (5/46). Sin diferencia significativa ($p=0.85$)

Gráfico 7: Porcentaje de uropatógenos en pacientes sin FR

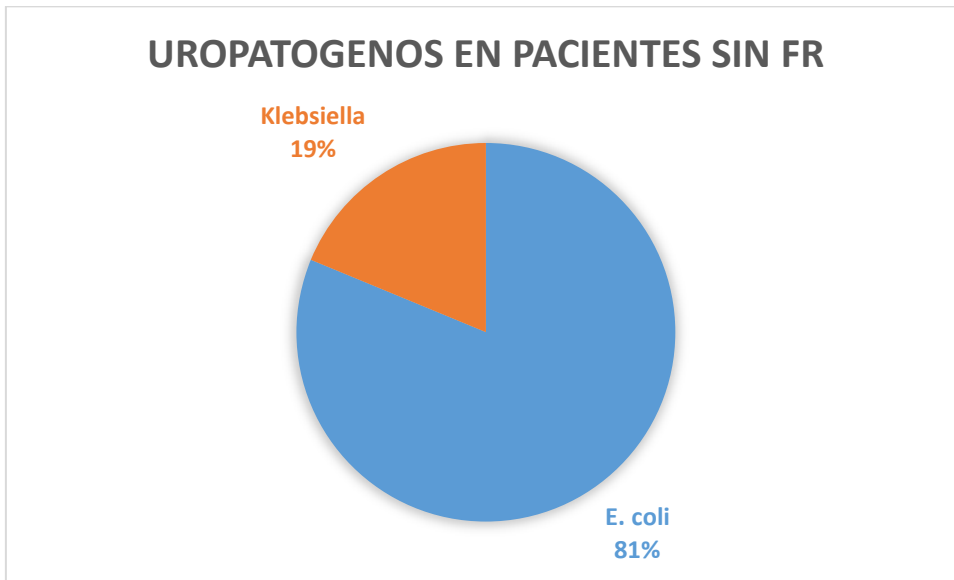
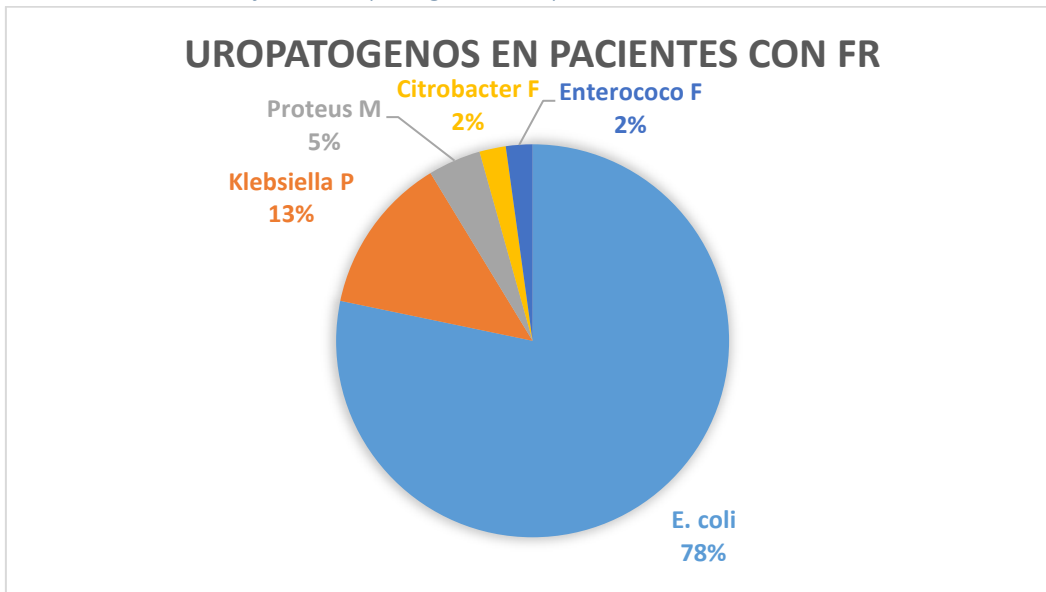


Gráfico 7: La etiología más frecuente de pielonefritis en los 16 pacientes que no presentaron factores de riesgo de complicación, fue E. coli (81%) y en segundo lugar Klebsiella pneumoniae (19%)

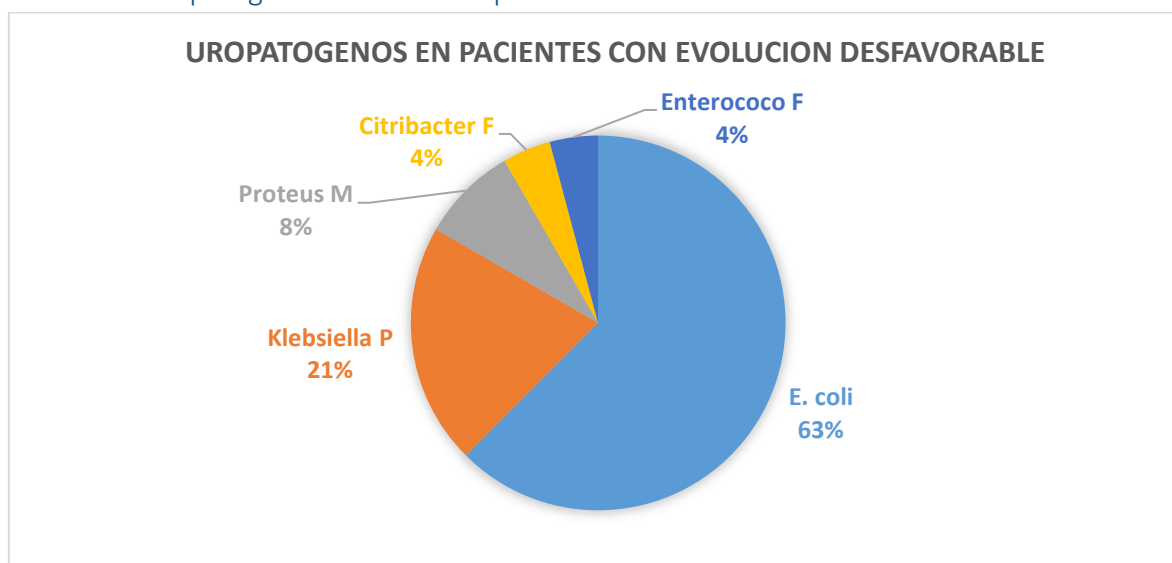
Las bacterias identificadas en el grupo de pacientes con al menos un factor de riesgo se visualizan en el Gráfico 8.

Gráfico 8: Porcentaje de uropatógenos en pacientes con al menos un factor de riesgo



En el Gráfico 8 se observa que el 78% de los pacientes con pielonefritis y presencia de factor de riesgo presentaron en su urocultivo Escherichia coli, seguido de Klebsiella pneumoniae (13%), Proteus mirabilis (5%) y finalmente Citrobacter freundii y Enterococo faecalis, representadas ambas con el 2% cada una.

Gráfico 9: Uropatógeno rescatado en pacientes con evolución desfavorable.



En el gráfico 9, evaluó los rescates bacteriológicos obtenidos en los pacientes que tuvieron una evolución desfavorable. Observándose la E. coli como uropatógeno más frecuente (63%), seguida de la Klebsiella pneumoniae en un 21%. Cabe destacar que 2/15 E. coli, eran BLEEs y 1/5 de las Klebsiellas fue BLEE y 1/5 KPC.

Luego, para conocer la resistencia y sensibilidad de cada uropatógeno, en cada grupo, se construyen las tablas 3 y 4.

Tabla 3: Sensibilidad y resistencia de los antibióticos a Escherichia coli para cada grupo

Antibióticos	Ausencia FR			Presencia FR			P =
	Sensibilidad	Resistencia	% Resistencia	Sensibilidad	Resistencia	% Resistencia	
Amikacina	13	0	0,00	35	1	2,78	>0.99
Gentamicina	12	1	7,69	34	2	5,56	>0.99
Ampicilina	4	9	69,23	10	26	72,22	>0.99
AMS	9	4	30,77	24	12	33,33	>0.99
Carbapenems	13	0	0,00	36	0	0,00	>0.99
Cefalosporina 1era	7	6	46,15	21	15	41,67	>0.99
Cefalosporina 3era	13	0	0,00	32	4	11,11	0.56
Cefalosporina 4ta	13	0	0,00	32	4	11,11	0.56

Ciprofloxacina	7	6	46,15	26	10	27,78	0.30
Colistín	13	0	0,00	35	0	0,00	>0.99
Nitrofurantoina	13	0	0,00	36	0	0,00	>0.99
PTZ	13	0	0,00	36	0	0,00	>0.99
TMS	9	4	30,77	19	17	47,22	0.34

En la *Tabla 3*, referida a los pacientes con *Escherichia coli*, se puede notar que:

- La totalidad de los pacientes sin FR presentaron *E. coli* sensibles a Amikacina, Carbapenems, Cefalosporina 3ra y 4ta generación, Colistín, Nitrofurantoina y PTZ, siendo la resistencia para los mismos del 0%.
- Se evidenció una resistencia del 30.77% para AMS, 46.15% para ciprofloxacina y cefalosporinas de 1ra generación, y de un 30,77% para TMS.
- Los 36 pacientes con algún FR fueron 100% sensibles a Nitrofurantoina, PTZ, Carbapenems y Colistín. Hubo una resistencia del 2,78% a Amikacina y de 5,56% a gentamicina.
- Se observó una resistencia del 33.33% a AMS, 11.11% a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, 27.78% a ciprofloxacina y del 47.22% a TMS.
- Cabe mencionar que todas las *Escherichia coli* se analizaron en conjunto pero que 3 de los pacientes con FR presentaron desarrollo de *Escherichia coli* BLEE.
- No hubo diferencias significativas al analizar la resistencia de los pacientes con FR vs sin FR a todos los antibióticos probados.

Tabla 4: sensibilidad y resistencia de ATB a *Klebsiella pneumoniae* para cada grupo

Monodroga	Ausencia FR			Presencia FR			P =
	Sensibilidad	Resistencia	% Resistencia	Sensibilidad	Resistencia	% Resistencia	
Amikacina	2	1	33,33	6	0	0,00	0.33
Gentamicina	1	2	66,67	4	2	33,33	> 0.99
Ampicilina	0	3	100,00	0	6	100,00	>0.99
AMS	1	2	66,67	2	4	66,67	>0.99
Carbapenems	2	1	33,33	6	0	0,00	0.33
Cefalosporina 1era	1	2	66,67	1	5	83,33	>0.99
Cefalosporina 3era	1	2	66,67	2	4	66,67	>0.99

Cefalosporina 4ta	1	2	66,67	2	4	66,67	>0.99
Ciprofloxacina	1	2	66,67	3	3	50,00	>0.99
Colistín	3	0	0,00	6	0	0,00	>0.99
Nitrofurantoina	2	1	33,33	5	1	16,67	>0.99
PTZ	2	1	33,33	4	2	33,33	>0.99
TMS	1	2	66,67	2	4	66,67	>0.99

En la *Tabla 4*, referida a los pacientes con *Klebsiella pneumoniae*, se puede notar que:

- La totalidad de los pacientes fueron sensibles a Colistín.
- Los 6 pacientes que presentaban algún FR fueron sensibles a Amikacina, Carbapenems y Colistín.
- No hubo diferencias significativas al analizar la resistencia entre los pacientes con FR vs los sin FR

Cabe mencionar que las *Klebsiellas pneumoniae* se analizaron en conjunto pero que uno de los pacientes sin FR presentaba *Klebsiella pneumoniae* BLEE y otro una KPC y de los pacientes con FR uno presentaba *Klebsiella pneumoniae* BLEE.

Gráfico 10: Otros uropatógenos rescatados en urocultivos de pacientes

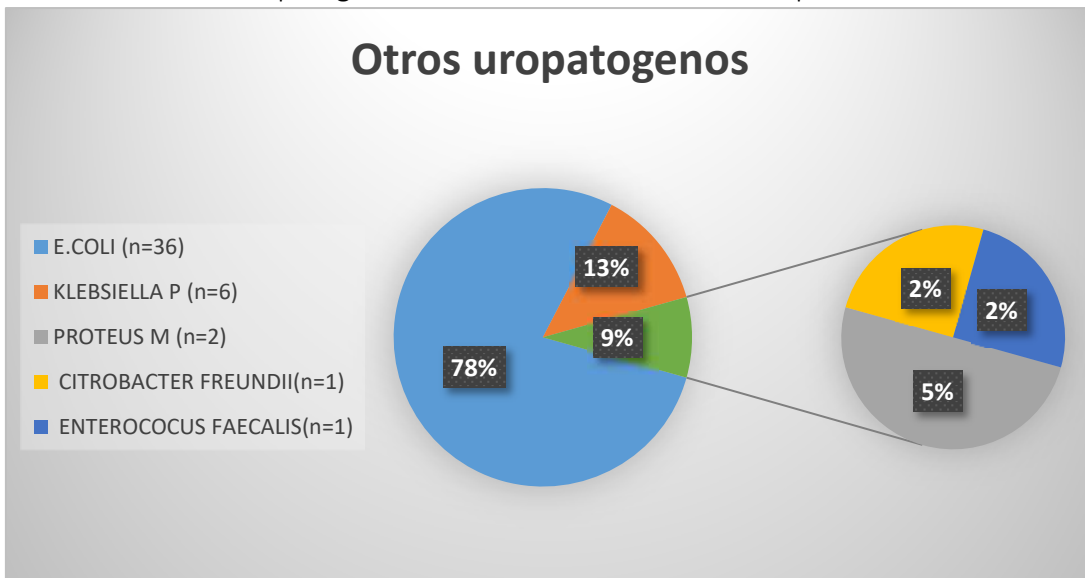


Gráfico 10: con respecto a las otras bacterias encontradas en el urocultivo, para el grupo de FR 46/62, se puede decir que:

- El paciente que presentó *Citrobacter freundii* resultó solamente resistente a la Ampicilina y a la Cefalosporina 1era, por ser una especie productora de betalactamasa.

- El paciente que presentó *Enterococo faecalis* resultó sensible a ampicilina y vancomicina, y resistente a: gentamicina y ciprofloxacina
- Los 2 pacientes que presentaron *Proteus mirabilis* presentaron sensibilidad a: AMS, gentamicina, carbapenems, ciprofloxacina, PTZ y TMS.

DISCUSIÓN

El conocimiento de los perfiles de resistencia de los uropatógenos más prevalentes en nuestra comunidad que causen pielonefritis es sumamente importante para la selección de un tratamiento empírico apropiado.

Los datos aquí presentados, aportan información acerca de la microbiología de las infecciones urinarias altas desde la práctica clínica y de la realidad asistencial de nuestro medio.

La incidencia pielonefritis es más prevalente en mujeres (88,71%), sobre todo entre el rango etario de 14 a 24 años. Y la prevalencia en hombres, aumenta con la edad, similar a lo descrito en la bibliografía.^{1, 2} Esto se suma al hecho de que la población de referencia del Hospital Carrasco se compone de pacientes jóvenes con un promedio de edad de pacientes internados de 46.17 años. (Reporte interno de estadística del Hospital Intendente Carrasco).

La mayoría de los pacientes presenta algún factor de riesgo de complicación (74,19%), esto se debe al diseño del estudio ya que suele ser un criterio de internación por la posibilidad del fallo terapéutico en dicho grupo poblacional.³

Los factores de riesgo más frecuentes son, la diabetes, las anormalidades del tracto urinario, (siendo la más prevalente la litiasis renal), las pacientes embarazadas y los inmunodeprimidos, similar al trabajo realizado por la Dra. Burgos, en el Hospital Provincial del Centenario.¹³

Se puede observar que la conducta del médico tratante tiende a ser más agresiva en cuanto al tratamiento empírico instaurado para los pacientes con algún factor de riesgo en comparación a los que no. Se observa el uso de ceftriaxona en los pacientes que presentan FR y la disminución del uso de ciprofloxacina para los mismos. Esto se puede comparar con las nuevas recomendaciones de las guías comentadas que hablan de utilizar antibióticos de amplio espectro e incluso doble terapéutica, para pacientes con FR de complicación y pacientes que presenten criterios de severidad.^{3, 4, 5, 7, 8}

Además, un 20% de los pacientes con FR son mujeres embarazadas, por lo que el uso de antimicrobianos esta también delimitado por su condición.

No hubo diferencias significativas en los criterios de severidad al comparar ambos grupos. Tanto para pacientes con sepsis y/o para pacientes que requirieron derivación por necesidad de procedimiento urológico.

No se evidencia una diferencia significativa al evaluar la evolución de los pacientes con factores de riesgo vs los que no presentaban FR.

En general se puede observar para ambos grupos un alto porcentaje de pacientes con evolución desfavorable (41,30% con FR y 31,25% sin FR) esto podría corresponder a que los dos antibióticos empíricos utilizados con mayor frecuencia al ingreso (AMS y la ciprofloxacina), presentan una resistencia cercana 30% para ambos grupos poblacionales, lo que nos habla de que el tratamiento empírico instaurado no fue el adecuado.

El uropatógeno más prevalente para pielonefritis de la comunidad, sigue siendo la E. coli en casi un 80% y en segundo lugar la Klebsiella pneumoniae, con similares porcentajes en ambos grupos poblacionales.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

En los urocultivos de pacientes con evolución desfavorable (24/62) se observan los gérmenes con mayor resistencia: 2 de las 3 E. coli BLEE, la única Klebsiella Pneumoniae BLEE del estudio y la única KPC.

La resistencia de la E. coli, para antibióticos como: cefalosporinas de 1ra generación, AMS, ciprofloxacina y TMS, es superior al 30% en ambos grupos de población, por lo que no cumplen los requisitos para utilizarse como terapéutica empírica.^{2, 3, 4, 5, 6}

Los antibióticos que presentaron una resistencia menor al 10% y por lo tanto serían útiles como terapéutica empírica en nuestro medio son: aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, PTZ, carbapenems, Colistín y nitrofurantoina. Esta última, no sería útil como terapéutica en pacientes con pielonefritis, ya que presenta escasa concentración en tejido renal, pero podría extrapolarse su uso a pacientes con infecciones urinarias bajas. Cabe mencionar que las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación presentaron una resistencia del 11,11% en pacientes con FR, por lo que se deja su uso al criterio del médico tratante.

Al comparar la resistencia antibiótica entre los pacientes con FR vs los que no presentaban, tanto para E. coli como para K. pneumoniae, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los antibióticos probados. Esto no coincide con lo observado en la bibliografía consultada^{3 4}, que recomienda utilizar como primera línea antibiótica a ceftriaxona, aminoglucósidos y carbapenems, solo en pacientes con FR.

No se logra comparar los resultados de este estudio con los datos de los estudios publicados por SADI^{1,5} y el de BsAs.⁷ Ya que los mismos no clasificaron a los pacientes en infecciones urinarias bajas y altas.

Un estudio realizado en la ciudad de Córdoba, en un centro médico privado, analizó los resultados de urocultivos de infecciones urinarias sin factores de riesgo desde 2009 a 2011, agrupando los pacientes por sintomatología en cistitis (n = 411) o pielonefritis (n = 85).¹⁴

Tabla 5: Porcentajes de resistencia de E. Coli de estudio de Córdoba vs este estudio en pacientes con PNF sin FR.

	Estudio Córdoba (n = 85)	Este estudio (n = 16)	P =
AMPICILINA	57.7% (n = 49)	69.23% (n = 9)	> 0,99
AMS	25.9% (n = 22)	30.77% (n = 4)	> 0,99
CEFALO 1ra	12.9% (n = 11)	46.15% (n = 6)	0,016
TMS	36.5% (n = 31)	30.77% (n = 4)	0,56
CIPROFLOXACINA	5.9% (n = 5)	46.15% (n = 6)	0,0018

Al comparar los resultados de nuestro estudio con el estudio realizado en la ciudad de Córdoba.¹⁴ Se evidencia una mayor resistencia de las E. coli obtenidas en nuestro estudio a ampicilina, cefalosporinas de 1ra generación y ciprofloxacina, con una diferencia significativa en las dos últimas ($p= 0,016$ y $p= 0,0018$) respectivamente. Esto podría corresponder al aumento de la resistencia antibiótica de los uropatógenos que se observa en la práctica diaria, teniendo en cuenta que hay 6 años de diferencia entre los dos estudios.

SESGOS

- Numero de muestra pequeño para extrapolar a otras poblaciones de pacientes internados.
- La población en nuestro estudio son adultos jóvenes, debido al perfil de pacientes que se atienden en el Hospital Carrasco.
- Estos resultados no pueden ser aplicables para infecciones urinarias en pacientes ambulatorios, ya que el diseño del estudio no lo contempla.

CONCLUSIÓN

Como conclusión al trabajo presentado, podemos evidenciar un cambio en los perfiles de resistencia de los uropatógenos causantes de pielonefritis, lo que nos lleva a modificar el tratamiento empírico propuesto 10 años atrás.

Recomendamos el uso de cefalosporinas de 3ra o 4ta generación, aminoglucósidos o PTZ como terapéutica inicial para ambos grupos poblacionales, previa toma de cultivos para posteriormente ajuste del tratamiento.

Seria de utilidad realizar nuevos estudios en otros centros de atención, para evidenciar la resistencia creciente de los uropatógenos en la población general. Y además la inclusión de pacientes ambulatorios, tanto para infecciones urinarias altas como bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. González P. Consenso Intersociedades para el manejo de la Infección urinaria en adultos [Internet]. Sociedad Argentina de Infectología. 2007. Available from: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/26-consenso-intersociedades-para-el-manejo-de-la-infeccion-urinaria-en-adultos>
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders; Elsevier. 2015. Cap. 74
3. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759852>
4. James R. Johnson, M.D. and Thomas A. Russo, M.D., C.M. Acute Pyelonephritis in Adults [Internet]. New England Journal of Medicine. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1702758>
5. Bertonio G, et al. Etiología y resistencia a antimicrobianos de la infección no complicada del tracto urinario. Medicina (B. Aires) [online]. 2017, vol.77, n.4 pp.304-308. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000400009&lng=es&nrm=iso. ISSN 0025-7680.
6. Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011 Mar 1; 52(5): e103–e120.
7. SADI. Resumen del Consenso Intersociedades para el manejo de las infecciones urinarias. 2018. <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/697-resumen-del-consenso-intersociedades-para-el-manejo-de-las-infecciones-urinarias>
8. Lopez Furst MJ, Mykietiuk A, Pessacq et al. Community-acquired uncomplicated urinary tract infections (UTI): current etiology and antimicrobial susceptibility in Argentina. A prospective, observational, multicenter study. International Journal of Infectious Diseases 738 (2018)3-398.
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762–774.
10. Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, Mitchell. Et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Care Med 2017; 45: Número 3. Pag. 486 – 552
11. Levy, Mitchell, M., MD, MCCM; Evans, Laura, E., MD, MSc, FCCM; Rhodes, Andrew, MBBS, FRCA, FRCP, FFCM, MD. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Critical Care Medicine: June 2018 - Volume 46 - Issue 6 - p 997–1000.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. American Diabetes Association. Diabetes Care Jan 2019, 42 (Supplement 1) S13-S28.

13. Mariana Burgos. “Resistencia antibiótica en Infecciones urinarias altas en pacientes internados en un Hospital de tercer nivel de complejidad” Trabajo final Carrera de Posgrado en Clínica Médica. 2017. UNR
14. Baenas Diego, Palmieri Hugo, Alomar Juan. Infección urinaria no complicada en mujeres: etiología y resistencia a antimicrobianos. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 2017; 74(1):180-185.
15. Wanda Cornistein, Alberto Cremona, Ana L. Chattas, Alejandro Luciani, Lucía Daciuk, Paula A. Juárez, Ángel M. Colque. Infección del Tracto Urinario Asociada a Sonda Vesical. Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Hospital Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Hospital Prof. Dr. Alejandro Posadas, El Palomar, Hospital de la Madre y el Niño, La Rioja, Complejo Médico Churruca Visca, Buenos Aires, Argentina Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI). MEDICINA (Buenos Aires) 2018; 78: 258-264
16. Carlos Pigrau. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d’Hebron, Universitat Autònoma, Barcelona, España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(9):614–624

ANEXO 1

NOMBRE

EDAD

SEXO

FEC ING

DERIVACION O INGRESO DE DOMICILIO

USO DE ATB PREVIO

¿SINTOMAS COMPATIBLES CON PNF (fiebre y/o dolor o sensibilidad en fosa lumbar con o sin síntomas urinarios bajos)?

ANTECEDENTES / FACTORES RIESGO DE COMPLICACION:

0	Sin factor de riesgo
1	Anormalidades orgánicas o funcionales del tracto urinario: reflujo vesicoureteral, residuo posmiccional, litiasis, tumores.
2	Inmunosupresión primaria o secundaria (infección por VIH, cáncer, cirrosis, uso de corticoides crónico (≥20 mg prednisona/día)
3	Insuficiencia renal crónica severa (ClCr < 30 mL/min).
4	Trasplante renal.
5	Pacientes del sexo masculino.
6	Embarazadas.
7	Pacientes mayores de 75 años.
8	DBT

SONDA VESICAL:

ATB INSTAURADO

UROCULTIVO (≥ 10⁴ UFC)

GERMEN

SENSIBILIDAD

RESISTENCIA

SOFA ≥ 2

EVOLUCION DEL PACIENTE (DIAS DE INTERNACION Y DURACION DE TTO)

ALTA

ROTACION DE ATB (MALA EVOLUCION / AJUSTE A UROCULTIVO / SIMPLIFICACION)

NECESIDAD DERIVACION (UTI / PROCEDIMIENTO UROLOGICO)

ANEXO 2

Score de SOFA

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creatinine (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9; urine output ≤500 ml/day	>5.0; urine output <200 ml/day
Hepatic: Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular: Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 ^a , dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 ^a or epinephrine ≤ 0.1 ^a or norepinephrine ≤ 0.1 ^a	Dopamine > 15 ^a or epinephrine > 0.1 ^a or norepinephrine > 0.1 ^a
Hematologic: Platelet count (10 ⁹ /mCL)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow coma scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6

^aAdrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in µg/kg/min). FiO₂=Fractional inspired oxygen, MAP=Mean arterial pressure, PaO₂=Arterial oxygen tension, SOFA=Sequential organ failure assessment

$$PAM = ((2 \times PAD) + PAS) / 3$$