

Elisa Álvarez Artero¹
Amaia Campo Núñez¹
Moisés García Bravo²
Inmaculada García García³
Moncef Belhassen García⁴
Javier Pardo Lledías⁵

Utilidad del hemocultivo en la infección del tracto urinario con fiebre en el anciano

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Carrión. Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA). Palencia, España.

²Servicio de Microbiología. Hospital Río Carrión. Complejo Asistencial de Palencia (CAUPA). Palencia, España.

³Servicio de Microbiología. CAUSA. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca. España.

⁴Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca. España

⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander, Cantabria. España.

Article history

Received: 31 December 2020; Revision Requested: 27 January 2021; Revision Received: 31 January 2021; Accepted: 18 February 2021; Published: 15 April 2021

RESUMEN

Introducción. Las infecciones del tracto urinario constituyen una de las infecciones de la comunidad más frecuentes. El diagnóstico de infección urinaria en el anciano es complejo por su presentación y clínica. El objetivo del artículo es evaluar la utilidad de los hemocultivos en la infección urinaria febril del anciano ingresado, sus factores de riesgo, causas de discordancia entre urocultivo y hemocultivo, utilidad de biomarcadores y la mortalidad.

Material y métodos. Estudio observacional de pacientes ingresados mayores de 65 años, con diagnóstico de infección urinaria.

Resultados. 216 episodios con infección urinaria y hemocultivos realizados, 70 (32,4%) casos con bacteriemia. *Escherichia coli* 50 (71,4%) y *Proteus* spp. 6 (8,5%) fueron los aislamientos en hemocultivos más frecuentes. Sólo shock séptico se asoció a mayor frecuencia de bacteriemia (OR=2,93, IC 95: 1,0-8,5; p=0,04). En 26 (12%) casos los hemocultivos fueron discordantes (aislamiento diferente del urocultivo). La mortalidad global fue del 9,1%, sin asociación con la presencia de bacteriemia (p>0,05).

Conclusiones. Un tercio de los ancianos ingresados por infección urinaria febril presentan hemocultivos positivos. La detección de bacteriemia no se asoció con mortalidad. La detección de hemocultivos discordantes es frecuente especialmente en pacientes en tratamiento antibiótico o ingreso reciente.

Palabras clave: Infección del tracto urinario; anciano; tratamiento empírico; guía; Infección del tracto urinario asociada al catéter, tratamiento empírico adecuado.

Utility of the blood culture in infection of the urinary tract with fever in the elderly

ABSTRACT

Introduction. Urinary tract infections are one of the most common community infections. The diagnosis of urinary infections in the elderly is complex because of its presentation and clinic. The aim of this article is to evaluate the usefulness of blood cultures in febrile urinary tract infection in elderly patients, risk factors, causes of discordance between urine and blood cultures, usefulness of biomarkers and mortality.

Material and methods: Observational study of patients admitted over 65 years old, with urinary infections.

Results. A total of 216 episodes with urinary infections and blood cultures performed. 70 (32,4%) cases with bacteremia. The most frequently detected isolates in blood cultures were: *Escherichia coli* 50 (71,4%) and *Proteus* spp. 6 (8,5%). Only septic shock was associated with a higher frequency of bacteraemia (OR=2,93, IC 95: 1,0-8,5; p=0,04). In 26 of the blood cultures a different isolation of the urine culture was detected. Overall mortality was 9.1%, with no association with the presence of bacteremia (p>0. 05).

Conclusions: One third of elderly people hospitalized by tract urinary infection had bacteremia. Their detection was not associated with overall mortality. Disagree between blood and urine cultures in febrile is frequent, especially in patients with recent antibiotic treatment or recently hospitalized.

Key words: Tract urinary infection; elderly; empiric treatment; guideline; catheter-associated urinary tract infection, appropriate empirical treatment.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) constituyen una de las infecciones de la comunidad más frecuentes [1,2]. El

Correspondence:
Moncef Belhassen Garcia
Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas.
CAUSA. IBSAL. CIETUS, Universidad de Salamanca.
Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca, España.
E-mail: mbelhassen@hotmail.com.

diagnóstico requiere en contexto clínico la detección de un uropatógeno en orina [3].

Los ancianos, son un grupo de riesgo para infección urinaria y casi de forma universal presentan criterios de ITU complicada [4]. La mortalidad por esta infección de los pacientes ancianos hospitalizados es en algunas series mayor del 10% [5,6].

El diagnóstico de ITU es en este colectivo especialmente complejo pues con frecuencia son pacientes que presentan bacteriuria asintomática. Además, la presentación con clínica cistítica es poco habitual y debutan frecuentemente con fiebre en forma de pielonefritis con criterios asociados de sepsis.

En esta presentación el hemocultivo (HC) es una de las herramientas diagnósticas más usadas, aunque su utilidad puede depender de la población y ámbito de estudio [7]. Con indicaciones poco consensuadas, son en ocasiones motivo de controversia dado el mayor tiempo de obtención respecto a otras pruebas, los recursos invertidos en ellos y su falta de resultados inmediatos [8]. El objetivo del artículo es evaluar la utilidad de los hemocultivos en la infección urinaria febril del anciano ingresado, los factores de riesgo de bacteriemia, las causas de discordancia entre hemocultivos y urocultivos, la adecuación de biomarcadores (proteína C reactiva y procalcitonina) y la mortalidad.

METODOLOGIA

Población en Estudio. Estudio prospectivo observacional realizado en cuatro hospitales (Hospital Río Carrión y Hospital San Telmo del Complejo Asistencial de Palencia y Hospital Virgen de la Vega y Hospital Martínez Anido del Complejo Asistencial de Salamanca) entre los años 2013 y 2015. Se excluyeron los casos de bacteriuria asintomática [9]. Los criterios clínicos considerados para el diagnóstico de ITU febril fueron presentación de síndrome urinario infeccioso cístico (disuria, polaquiuria, nicturia) o datos de pielonefritis con dolor en fosa renal espontáneo y/o un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$ o $<35^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >32 rpm, leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$ ó leucopenia <4000 mm^3). Considerando sepsis grave el fallo de al menos un órgano o hipotensión remontable con fluidos, y shock séptico se definió como el cuadro de sepsis que precisó vasopresores para mantener una cifra tensional media ≥ 65 mmHg a pesar de fluidoterapia [10]. Los criterios de inclusión de un episodio de ITU son: i) pacientes ingresados en servicios de Medicina interna con más de 65 años, ii) manifestaciones clínicas compatibles, iii) criterios microbiológicos de ITU: aislamiento de un uropatógeno en urocultivo (UC) y/o en HC (en este caso siempre con sistemático de orina con esterasas positivos y/o nitritos positivos) y iv). Tener realizada una tanda de dos hemocultivos (4 botellas: 2 de aerobios y 2 de anaerobios), dos extracciones consecutivas en puntos diferentes, cultivando en medio aerobio y anaerobio.

Procedimientos microbiológicos y de laboratorio. Los hemocultivos se llevaron a cabo con sistema de automatizado

BACTEC 9240 blood-culture system (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD). El antibiograma se realizó mediante métodos de microdilución y la susceptibilidad o resistencia y fueron acordes al European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2015). Se consideró aislamientos discordantes al aislamiento en HC diferente al UC, por diverso microorganismo ó negatividad de alguno. Se determinaron los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en el momento del ingreso del paciente. Los valores de PCR se determinaron mediante un ensayo inmunoturbidimétrico (CRPLX, 0-439) en el analizador COBAS INTEGRA 400 (Roche, Alemania). Las concentraciones plasmáticas de PCT se determinaron mediante un ensayo con tecnología TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emisión) en el analizador Kryptor PCT (Brahms, Alemania). Los valores dados por la casa comercial para PCR y PCT respectivamente fueron 3 mg/L y 0,5 ng/mL.

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos se expresaron como la media \pm desviación estándar (DE) y el porcentaje. Los factores de riesgo se expresaron como odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizaron estudios inferenciales utilizando pruebas paramétricas (χ^2 , t student) y no paramétricas (McNemar) para los casos en que la aplicación de χ^2 no era posible. Se realizaron curvas de características operativas para el receptor (ROC) para evaluar y comparar la validez de los biomarcadores PCR y PCT. El análisis de los datos se realizó utilizando "IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp." (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales).

Aprobación ética. Este trabajo fue realizado de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki revisada en 2013. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del CAUSA, con el código asignado PI78/06/2018. Todos los datos clínicos y epidemiológicos fueron anonimizados.

RESULTADOS

Entre 349 episodios pertenecientes a 330 pacientes con ITU ingresados en medicina interna, se seleccionaron 216 episodios (207 pacientes) con fiebre y al menos dos hemocultivos realizados. Los datos recogidos para las distintas variables que caracterizan a la población de estudio se muestran en la Tabla 1. En 70 (32,4%) casos se aisló al menos un uropatógeno en hemocultivos. Los aislamientos más frecuentemente detectados fueron: *Escherichia coli* 50 (71,4%), *Proteus* spp. 6 (8,5%) casos y *Klebsiella* spp. 5 (7,1%). En dos casos se detectó sincrónicamente dos uropatógenos (*Proteus* spp./*Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus* spp./*E. coli*). No se encontraron casos de bacteriemia por *Enterococcus* spp.

Los factores de riesgo asociados a bacteriemia en la población en estudio (Tabla 2) fueron la presentación como shock séptico, presentación con dolor lumbar y la infección por *E. coli*. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) no se asoció a mayor frecuencia de bacteriemias.

| Tabla 1 Características principales de los pacientes incluidos | | |
|---|------------------------|----------------------------|
| Características principales (n= 216) | Bacteriémicos n=70 (%) | No bacteriémicos n=139 (%) |
| Edad (x±DE) | 81±9 | 82±12 |
| Mujer | 32 (46,4) | 78 (53,4) |
| Comunidad | 34 (48,6) | 63 (43,4) |
| Cuidados sanitarios | 36 (51,4) | 82 (58,9) |
| Nosocomial | 20 (28,6) | 36 (24,8) |
| Residencia | 16 (22,9) | 46 (31,7) |
| Patología/Antecedentes | | |
| Diabetes Mellitus | 29 (41,4) | 54 (37,2) |
| Sonda urinaria permanente | 34 (48,6) | 94 (64,4) |
| Inmunosupresión | 6 (8,6) | 20 (13,7) |
| Uropatía estructural | 36 (51,4) | 76 (52,1) |
| Antibiótico 6 meses previos | 28 (44,4) | 72 (55) |
| Ingreso 3 meses previos | 22 (35,5) | 41 (65,1) |
| ITU previa | 29 (44,6) | 72 (71,3) |
| Deterioro cognitivo | 20 (34,5) | 79 (55,2) |
| Presentación clínica | | |
| SRIS | 42 (60) | 86 (58,9) |
| Sepsis grave | 17 (24,3) | 24 (16,4) |
| Shock séptico | 9 (12,9) | 6 (4,1) |
| Dolor lumbar | 10 (14,3) | 4 (2,7) |
| Cistitis | 22 (31,4) | 32 (21,9) |
| Síndrome confusional | 25 (35,7) | 63 (71,6) |
| Otros | 0 | 6 (4,1) |
| Mortalidad intrahospitalaria | 7 (10) | 19 (13) |
| Etiología | | |
| <i>E. coli</i> | 50 (71,4) | 73 (52,5) |
| <i>Proteus</i> spp. | 6 (8,6) | 10 (6,8) |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 5 (7,1) | 18 (12,9) |
| <i>Serratia</i> spp. | 2 (2,9) | 0 |
| <i>Morganella morgagni</i> | 2 (2,9) | 2 (1,4) |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 0 | 8 (5,7) |
| Otros | 5 (7,1) | 18 (12,9) |

La PCT resultó mejor predictor de bacteriemia que la PCR o que la cifra absoluta de leucocitos [Área bajo la curva (ABC) ROC 0,79 vs 0,63 vs 0,42, $p < 0,001$]. Para un valor de corte dado por la casa de 0,5 ng/mL, los cocientes de probabilidades positivo y negativo fueron 2,27 y 0,37, y los valores predictivos positivos y negativos fueron 0,65 y 0,85, respectivamente (para una probabilidad pre-prueba en nuestra población de 0,32).

En 26 (12%) de los 216 hemocultivos fueron discordantes. En 23 (88,4%) casos las discordancias fueron por negatividad en el urocultivo y en 3 (11,6%) por la detección de otro uropatógeno diferente no detectado en UC. Los factores asociados a discordancia fueron el ingreso en los 3 meses previos (OR=2,7, IC95: 1,266-6,123; $p=0,02$) y el uso de antibiótico previo al ingreso (OR=3,7, IC95: 1,487- 9,335; $P=0,008$).

| Tabla 2 Factores de riesgo asociados a la bacteriemia en la ITU del anciano. | | |
|--|---------------------|---------|
| Factores riesgo | OR (IC95%) | p |
| Deterioro cognitivo | 0,55 (0,30-0,98) | 0,043 |
| Antibiótico 6 meses previos | 0,53 (0,29-0,95) | 0,035 |
| Sonda urinaria permanente | 0,63 (0,3-1,03) | 0,06 |
| Shock séptico | 2,93 (1,0-8,5) | 0,04 |
| Presentación como dolor lumbar | 5,9 (1,785- 19,608) | 0,002 |
| <i>E. coli</i> | 2,8 (1,5-5,3) | p<0,001 |

La mortalidad global fue 12%, no detectando asociación entre la detección de bacteriemia y mortalidad ($p>0,05$). Los factores asociados fueron shock séptico (OR=8,4, IC95: 1,4-44; $p<0,03$) y filtrado glomerular <30 ml/min/1,74m² (OR=2,6, IC95: 1,112-6,485; $p=0,03$). La ITU bacteriémica por *E. coli* y *Klebsiella* BLEE presentó mayor mortalidad vs no BLEE (OR=5,2, IC95: 1,052-26,197; $p=0,03$).

DISCUSIÓN

En el documento de consenso sobre el manejo de ITU de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) se aborda la utilidad de la realización de hemocultivos desaconsejándose en la pielonefritis no complicada (recomendación E-II), y simultáneamente recomendándose en pacientes con infección complicada o en pacientes con sepsis (recomendación B-II) [3]. En nuestro trabajo de ITU en anciano hasta un tercio de los pacientes con hemocultivos realizados fueron positivos, lo que concuerda con otras series publicadas 15-42% [5]. Encontramos al igual que lo presentado por otros autores que, aunque la etiología de ITU es variada, *E. coli* fue el responsable de la mayor parte de los casos de infección bacteriémica [5,11]. Por el contrario, la infección por *Enterococcus* spp. (causa frecuente de ITU complicada) no fue responsable de ningún caso de bacteriemia. Este hallazgo también ha sido referido por otros autores [5]. En nuestra serie no encontramos que la producción de BLEE en *E. coli* o *Klebsiella* spp. se asocia a un riesgo de bacteriemia.

Otro de los objetivos de nuestro trabajo fue evaluar los factores de mayor riesgo de bacteriemia en esta infección. Así la presencia de dolor lumbar o shock séptico presentaba mayores tasas de bacteriemia. Este dato difiere con lo detectado en otros trabajos [5]. Encontramos también *E. coli* responsable de tres cuartas partes de los casos con bacteriémicos, siendo este aislamiento un factor de riesgo para bacteriemia. Este hecho ha sido resaltado en otros trabajos de ITU [5]. Por otra parte, detectamos una tendencia de menor bacteriemia en infección asociada a catéter urinario permanente. Este dato también es reseñado por otros autores [12] y puede explicarse por la mayor frecuencia de uropatógenos diferentes de *E. coli* con menor capacidad invasiva.

Se evaluaron varios biomarcadores como predictores de bacteriemia en la ITU del anciano. Los biomarcadores ideales son aquellos con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, ya que nos garantizan una correcta decisión clínica. La PCT en casos de sepsis grave/shock séptico presenta una mayor precisión que la PCR o que la leucocitosis. [8, 13-16]. Es posible que sea el biomarcador con mejor capacidad diagnóstica y pronóstica en la actualidad.

En nuestro trabajo el mejor biomarcador fue la procalcitonina con ABC próximo a 0,8. Estos resultados están alejados de los presentados por Julián-Jimenez *et al.* (ABC 0,99) [13] y están en la línea a los referidos por otros autores [14,15]. Sin embargo, con un cociente de probabilidad negativo de 0,37, creemos no se puede considerar útil la PCT en la exclusión de una infección bacteriémica. En situaciones con menor probabilidad pre-prueba es posible que la procalcitonina tenga mejor valor predictivo negativo en la exclusión de una infección bacteriémica.

Estudiamos asociación mortalidad global y bacteriemia, y al igual que otros estudios similares en población anciana no detectamos diferencias entre los pacientes con y sin hemocultivos positivos [5,12].

Otra de las utilidades potenciales del hemocultivo pudiera ser el diagnóstico de infecciones por uropatógenos infrecuentes como *Staphylococcus* spp. o *Candida* spp. y otros. En estos casos se exige el aislamiento simultáneo en urocultivo y hemocultivo como indicación de tratamiento. En nuestro trabajo detectamos menos de un 1% de ITU de esta causa, lo que establece la escasa utilidad del hemocultivo en esta indicación.

Otro aspecto a reseñar en nuestro trabajo fueron los resultados discordantes entre el urocultivo y los hemocultivos. En nuestro estudio en población anciana, las discordancias encontradas fueron superiores al 11%. Estas discordancias son mayores que las presentadas en mujeres jóvenes con pielonefritis cercanas al 2% [17], y similares a las presentadas e ITU complicadas [18]. Al igual que lo demostrado en otras series uno de los factores más frecuentes asociado a la discordancia fue el tratamiento antibiótico previo.

Finalmente, creemos que en la clínica asistencial el diagnóstico de ITU febril en ancianos con múltiples comorbilidades es siempre complicado. La frecuente ausencia de clínica cistítica, sumado con la presencia casi constante de bacteriuria hace siempre pensar en este origen. Así, la detección en hemocultivo de microorganismos no habituales como uropatógeno, puede ayudar enormemente en el establecimiento de otros diagnósticos alternativos.

Este estudio tiene ciertas limitaciones. La primera limitación a la hora de recogida de datos puesto que provienen de hospitales diferentes, aunque se siguió un protocolo, hubo pérdida de algún dato. Por otro lado, se recogen episodios de ITU en mismos pacientes, lo que puede llevar a un sesgo si mismas variables se repiten en esos mismos pacientes. Los patrones de resistencia pueden no ser extrapolables a otros hospitales puesto que son reflejo de la epidemiología local. Por último, es una muestra pequeña, lo que sesga los datos de mortalidad.

En la infección del tracto urinario del anciano que ingresa, la detección de bacteriemia es muy frecuente. La PCT resultó el bio-marcador más útil como predictor de bacteriemia, aunque un resultado negativo no permite excluirla en estos pacientes. La detección de bacteriemia no se asoció con mortalidad global.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):523-7. doi: 10.1016/j.ejim.2014.04.009
2. L E Nicolle MD F. Urinary Tract Infections in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009; 25(3):423-36. doi:10.1016/j.cger.2009.04.005
3. De Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(5):314-20. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.005.
4. Artero EÁ, Nuñez AC, Bravo MG, Calvo OC, Garcia MB, Lledias JP, et al. Infección urinaria en el anciano. *Rev Clin Esp.* 2019; 219(4):189-93. doi:10.1016/j.rce.2018.10.009
5. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection. *Am J Med Sci* 2016; 1-5. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.031
6. Chin BS, Kim MS, Han SH, Shin SY, Choi HK, Chae YT, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; e52:50-55. doi: 10.1016/j.archger.2010.05.011
7. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017. 62. Rodríguez Díaz JC (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
8. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30:245-56. PMID: 2827622
9. Zboromyrska Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. 2019. 14b. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Zboromyrska Y (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 23;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
11. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci.* 2006; 332(4):175-80. doi: 10.1097/00000441-200610000-00004.
12. Shimoni Z, Cohen R, Avdiaev R, Froom P. Treatment of febrile geriatric patients with suspected urinary tract infections in a hospital with high rates of ESBL producing bacteria: a cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6:e013696. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013696
13. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(3): 177-90 doi: 10.1016/j.eimc.2013.01.005
14. van derStarre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10):1048-54. doi: 10.1111/1469-0691.12645.
15. Caffarini EM, DeMott J, Patel G, Lat I. Determining the Clinical Utility of an Absolute Procalcitonin Value for Predicting a Positive Culture Result. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 24;61(5):1303-6. doi: 10.1128/AAC.02007-16
16. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc).* 2012; 139: 33-7. doi:10.1016/j.medcli.2011.09.018
17. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, Almela M, Vila J, Mensa J. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis.* 2003; 37(8):1127-30. doi: 10.1086/378291.
18. Spooenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher ME-JL, Geerlings SE. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(8):0476-9. doi: 10.1111/1469-0691.12491