

**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN DE POSGRADO – CLÍNICA MÉDICA-
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO**



**INFECCIÓN URINARIA Y DESARROLLO DE
UROSEPSIS COMO MOTIVO DE
INTERNACIÓN EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL**

ALUMNO: CARLA CERVIGNI

TUTORES: MARÍA SOLEDAD RODRIGUEZ

ALBERTINA GHELFI

HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO - Año 2018

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	Pág.2
2. INTRODUCCIÓN	Pág.3
3. OBJETIVOS	Pág.5
4. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág.6
I. Diseño del estudio	Pág.6
II. Criterios de inclusión y exclusión	Pág.6
III. Definiciones	Pág.7
IV. Intervenciones	Pág.10
V. Variables	Pág.11
VI. Análisis estadístico	Pág.12
5. RESULTADOS	Pág.13
I. Análisis descriptivo	Pág.14
II. Análisis comparativo	Pág.23
6. DISCUSIÓN	Pág.25
7. LIMITACIONES	Pág.38
8. CONCLUSIONES	Pág.38
9. BIBLIOGRAFÍA	Pág.40
10. ANEXO 1	Pág.48
11. ANEXO 2	Pág.49
12. ANEXO 3	Pág. 50

ABREVIATURAS

- HTA:** hipertensión arterial
- TBQ:** tabaquismo
- DBT:** diabetes mellitus
- IU:** infección urinaria
- IUA:** infección urinaria alta
- IUB:** infección urinaria baja
- HIV:** virus de la inmunodeficiencia humana
- HPB:** hiperplasia prostática benigna
- ERC:** enfermedad renal crónica
- TFG:** tasa de filtrado glomerular
- SIRS:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- IRA:** insuficiencia renal aguda
- IH:** intrahospitalario
- ACS:** asociado a los cuidados de la salud
- E. coli:** Escherichia coli
- K. pneumoniae:** Klebsiella pneumoniae
- P. aeruginosa:** Pseudomona aeruginosa
- E. faecali:** Enterococcus faecalis
- E. faecium:** Enterococcus faecium
- E. cloacae:** Enterobacter cloacae
- E. gallinarum:** Enterococcus gallinarum
- P. mirabilis:** Proteus mirabilis
- S. saprophiticus:** Staphylococcus saprophyticus
- S. aureus:** Staphylococcus aureus

INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias (IU) figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes a nivel mundial, luego de las infecciones respiratorias^{1,2,3}.

La IU se caracteriza por la invasión bacteriana del parénquima renal y/o de las vías de excreción. Las mismas pueden ser clasificadas, en base a su nivel de afectación en altas (IUA) y bajas (IUB), dependiendo si las mismas comprometen o no el parénquima renal respectivamente. Asimismo, estas pueden dividirse en complicadas y no complicadas; siendo las primeras aquellas que presentan condiciones predisponentes para la aparición de la misma o a falla del tratamiento. Finalmente, en base al origen de la adquisición del foco, pueden ser divididas en: de la comunidad, asociadas a cuidados de la salud o intrahospitalarias^{1,2,3,4}.

La mayoría de los casos de IU son producidos por anaerobios facultativos, con mayor frecuencia procedentes de la flora intestinal. El germen *Escherichia coli* es el más frecuente (60-85%), le siguen *Proteus mirabilis* (3-8%), *Klebsiella pneumoniae* (3-8%) y *Enterobacter cloacae* (3-5%); mientras que los microorganismos gram positivos están involucrados con menor frecuencia (*Staphylococcus saprophyticus* 5-10%)^{1,2,3,4,5}.

La incidencia de IU se incrementa durante el embarazo, en pacientes con malformaciones anatómicas y funcionales de las vías urinarias, diabetes e inmunodepresión^{1,2,3,4,5}.

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de IU por año^{1,2}.

En los Estados Unidos, las mismas son responsables del 1,2% de las consultas médicas de las mujeres y del 0,6% de las consultas de los hombres (arrojando un valor mayor a los 7 millones de visitas médicas al año); y justificando más de 100.000 ingresos hospitalarios anuales^{1,2}.

Las IU determinan la causa más frecuente de sepsis de la comunidad^{1,2,3}. En este sentido, la sepsis se define como la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia. Para la identificación de la disfunción orgánica, se utiliza la escala quick SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment). El shock séptico se define como aquella situación en el que las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar un lactato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40 %⁶.

Los pacientes con urosepsis tienen mejor pronóstico comparada con los casos de sepsis debido a otros focos infecciosos. Pese a ello, la mortalidad aumenta considerablemente cuando la misma se presenta en forma shock séptico².

Se postula que los pacientes que tienen más probabilidades de presentar urosepsis son los ancianos, diabéticos e inmunodeprimidos; como así también aquellos que presentan factores locales como: cálculos en las vías urinarias, obstrucción a cualquier altura de las vías urinarias, malformaciones renales, vejiga neurogénica o instrumentaciones urológicas^{1,2,3}.

Los microorganismos aislados en las infecciones urinarias complicadas y urosepsis tienden a ser más resistentes a los antibióticos que los microorganismos causantes de las infecciones urinarias no complicadas².

El pronóstico de la urosepsis es fundamentalmente clínico. Las estrategias quirúrgicas oportunas y agresivas son claves en la disminución de la elevada mortalidad asociada con la urosepsis del 20-42%^{1,2,7}.

No se ha hallado registro, tras una extensa revisión de material publicado en Argentina, de datos que evalúen la prevalencia local y el impacto a nivel de la morbi-mortalidad en relación a las IU.

Por lo mencionado anteriormente y por la alta prevalencia de infección urinaria observada en la práctica asistencial cotidiana, considero de suma importancia conocer la epidemiología local, a fin de obtener datos que permitan tomar adecuadas decisiones al respecto de la conducta terapéutica, tanto médica como quirúrgica.

OBJETIVOS

Objetivos primarios

- Describir las características clínicas, analíticas, microbiológicas e imagenológicas de pacientes hospitalizados por infección urinaria que se internan en el Servicio de Clínica Médica.
- Describir la prevalencia de urosepsis al ingreso hospitalario en pacientes internados por infección urinaria y establecer su relación con características clínicas, analíticas, microbiológicas e imagenológicas de la muestra.

Objetivos secundarios

- Establecer el origen del foco urinario y su frecuencia en cada caso.
- Determinar la frecuencia de pacientes con infección urinaria que requieren conducta quirúrgica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional, descriptivo y analítico, prospectivo; que incluyó a todos los pacientes que requirieron ser hospitalizados por diagnóstico de infección urinaria, ingresados consecutivamente, en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, en el periodo comprendido entre el 01 junio 2013 al 01 de enero 2016.

Criterios de inclusión

Se incluyeron:

- Pacientes de ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Motivo de ingreso hospitalario por: infección urinaria, alta o baja, sea con foco presunto de adquisición en la comunidad o bien interpretada como asociada a cuidados de la salud/intrahospitalaria.
- Pacientes que accedan a participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Shock Séptico al ingreso, con requerimiento de cuidados críticos para realización de vasoactivos.
- Pacientes que requieran cuidados intensivos al ingreso por cualquier causa.
- Pacientes que se nieguen a participar del estudio.
- Pacientes que no accedan a firmar consentimiento informado.

A todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y a su vez no presentaron criterios de exclusión, se les ofreció la posibilidad de participar en el estudio.

Se realizó recolección de datos posteriormente a la obtención de consentimiento informado (Anexo 1), aprobado por el Comité de Ética y Comité de Docencia del Hospital Provincial de Rosario (Anexos 2 y 3).

Definiciones

Infección urinaria (IU): Se definió como la presencia de *síntomas urinarios irritativos*, asociado o no a la presencia de otros signos acompañantes; sumado a *síntomas y signos sistémicos*; en contexto de una muestra de orina completa con reacción inflamatoria.

- **Síntomas urinarios irritativos**: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, incontinencia urinaria, estranguria.
- **Signos acompañantes**: dolor en fosa lumbar, náuseas, vómitos.
- **Síntomas y Signos Sistémicos**: temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; taquicardia FC >90 lpm; taquipnea FR >20 rpm o hiperventilación evidenciada por una $\text{PCO}_2 <32$ mmHg y leucocitos >12000 o <4000 . En la presencia de dos o más de los mencionados con anterioridad, se consideró como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).
- **Orina con reacción inflamatoria**: Sedimento urinario alterado, caracterizado por la presencia de piocituria asociado a bacteriuria, leucocituria, hematuria o proteinuria.

Urosepsis: presencia de 2 o más criterios de la escala de quick SOFA (alteración del nivel de conciencia, evaluado por la escala de Glasgow <13 ; presión arterial sistólica < 100 mmHg y frecuencia respiratoria >22 rpm.) asociado a la presencia de foco infeccioso; y/o la presencia de SIRS asociado al diagnóstico de IU^{6,8}.

Sepsis severa: se definió como la presencia de urosepsis asociado a la presencia de *disfunción multiorgánica*: hipotensión arterial (TAS <90 mmHg o disminución de 40 mmHg de la TA usual, o TAM <65 mmHg), síndrome de distrés respiratorio (infiltrados pulmonares bilaterales con PAFI <300), creatinina >2 mg/dl o aumento de creatinina de 0.5 mg/dl respecto del basal o diuresis <50 ml/hora por dos horas o diuresis < 0.5 ml/kg/hora por 2 horas, bilirrubina total >4 mg/dl, plaquetas $<100,000/\text{mm}^3$, KPTT >60 , RIN >1.5 , parámetros de CID; y/o *hipoperfusión tisular* definida como: relleno capilar >3 segundos, cianosis, lactato >2 mmol/l)⁸.

Shock séptico: hipotensión refractaria a fluidos definida como la infusión de 30 ml/kg de fluidos cristaloides en 3 horas, con hipotensión persistente pese a la medida (TAS <90 mmHg o disminución de 40 mmHg de la TA usual, o TAM <65 mmHg); y/o la presencia de lactato >18 mg/dl o 4 mmol/l)⁸.

Nivel de la Infección

- **Baja**: A los fines prácticos de la realización de este trabajo, se consideró IU baja a la presencia de síntomas irritativos; en ausencia de dolor a nivel de fosa lumbar, ausencia de puño percusión renal positiva, y ausencia de imágenes sugestivas de pielonefritis (dilatación pielocalicial, absceso renal, pionefrosis, áreas hipondensas, reticulación de la grasa perirrenal) en los estudios de imágenes.

- **Alta**: A los fines prácticos de la realización de este trabajo, se consideró IU alta a la presencia de dolor a nivel de fosa lumbar, presencia de puño percusión renal positiva, síntomas irritativos, fiebre y/o presencia de imágenes sugestivas de pielonefritis (dilatación pielocalicial, absceso renal, pionefrosis, áreas hipondensas, reticulación de la grasa perirrenal) en los estudios de imágenes.

Foco de adquisición

- **Presunción de foco comunitario**: se sospechó el mismo ante pacientes que no hubieran cursado internación hospitalaria en los últimos 14 días y/o en ausencia de instrumentaciones recientes (cistoscopia, sondaje vesical, cistotomía, citostomía percutánea, nefrostomía, ureteroscopia, colocación de doble J, litotricia,).

- **Presunción de foco asociado a cuidados de la salud o intrahospitalario**: debido a la dificultad para poder diferenciar claramente el límite entre éstas dos entidades; a los fines práctico del trabajo se engloba en esta categoría a todos los pacientes que se encontraban cursando internación domiciliaria, o bien, que habían recibido instrumentaciones recientes (cistoscopia, sondaje vesical, cistotomía, citostomía percutánea, nefrostomía, ureteroscopia, colocación de doble J, litotricia); o que hubieran cursado internación en los últimos 14 días dentro de esta categoría.

Rescate microbiológico

- **IU con rescate**: Se consideró de esta manera a todos los pacientes que cumplieran criterios de IU, alta o baja, de la comunidad o asociada a cuidados de la salud/intrahospitalaria, y que además presentaron urocultivo positivo con recuento superior a 10^3 UFC para un germen dado.

- *IU sin rescate*: Se consideró de esta manera a todos los pacientes que cumplieran criterios de IU, alta o baja, de la comunidad o asociada a cuidados de la salud/intrahospitalaria, y que presentaran urocultivo negativo (sin rescate microbiológico).

Severidad

- *IU complicada*: Se consideró de esta manera a las IU asociadas a las siguientes condiciones que aumentaban la probabilidad de adquirir bacterias y disminuir la eficacia del tratamiento como:

- ✓ Diabetes
- ✓ Inmunodepresión
- ✓ Manipulación de la vía urinaria
- ✓ Ancianos
- ✓ Sexo masculino
- ✓ Obstrucción
- ✓ Reflujo vesico-ureteral
- ✓ Malformaciones anatómicas o funcionales de las vías urinarias
- ✓ Litiasis renal
- ✓ Embarazo

- *ITU recurrente*: dos o más episodios en seis meses, o más de cuatro en un año.

- *Resistencia a tratamiento empírico inicial*: resistencia al menos a uno de los siguientes antibióticos elegidos para el tratamiento empírico de la IU de la comunidad: cefalotina, ampicilina-sulbactam, trimetoprima sulfametoxazol y ciprofloxacina.

Antecedentes patológicos

Se definirá los siguientes a fines de no suscitar malinterpretaciones al respecto de la designación de los mismos:

- Etilismo: consumo >50 gramos/día en la mujer y >70 gramos/día en el hombre.
- Tabaquismo: todo individuo que fume a diario, durante el último mes, al menos un cigarrillo.

- Diabetes: valor >126 mg/dl en ayunas, >200 mg/dl al azar; glicemia a las dos horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa >200 mg/dl, y/o hemoglobina glicosilada (HbA1C) >6,5%, según la definición propuesta por la ADA año 2017⁹.
- HTA: valor de tensión arterial > o = a 140/90 mm Hg, según la definición propuesta por JNC 8¹⁰.
- Enfermedad renal crónica: daño renal > a 3 meses, definido como alteraciones renales funcionales o estructurales, con o sin disminución en la tasa de filtrado glomerular (TFG), que pueden llevar a una disminución de la TFG, manifestado por cualquiera de los siguientes síntomas: anormalidades por patología renal y/o marcadores de daño renal; y TFG <60 ml/min/1.73 m² de superficie corporal >3 meses, con o sin daño renal; según la definición propuesta por KDIGO 2012¹¹.
- Obesidad: IMC > a 30

Instrumentaciones urológicas

- Ureteroscopia: a través de un endoscopio se ingresa por la uretra hasta llegar a ambos uréteres con fines diagnósticos y terapéuticos.
- Cistoscopia: a través de un endoscopio se ingresa por la uretra hasta vejiga con fines diagnósticos y terapéuticos.
- Sondaje vesical: técnica aséptica donde se coloca una sonda a través de meato uretral para evacuar orina.

Intervenciones quirúrgicas

- Cistostomía percutánea: consiste en colocar un catéter en la vejiga, a través de la pared del abdomen, para drenar la orina directamente hacia el exterior.
- Litotricia extracorpórea: utiliza ondas de choque para desintegrar un cálculo renal en pequeños fragmentos que pueden pasar con más facilidad por las vías urinarias y ser eliminados del cuerpo.
- Nefrostomía: colocación de catéter en el riñón con salida al exterior en caso de obstrucción de la vía urinaria.
- Nefrectomía: ectomía quirúrgica del riñón.
- Nefrolitotomía: consiste en introducir directamente en el riñón un instrumento que permite fragmentar y retirar los cálculos por vía percutánea o abierta.
- Drenaje de absceso: punción baja aguja o colocación de catéter para drenar contenido purulento.

- Colocación de Catéter doble J: colocación de catéter en uréter para desobstruir la vía urinaria.

Intervenciones

Cada paciente que ingresó se le realizó anamnesis y examen físico completo de forma habitual.

A cada uno de los pacientes incluidos, se le realizó los siguientes estudios complementarios:

- Laboratorio.
- Orina completa.
- Urocultivo.
- Hemocultivo periféricos pareados.
- Ecografía abdominal y renal.

La recolección de la orina se realizó mediante la técnica del “chorro medio”, realizando higiene de la zona con jabón, eliminando el primer chorro de orina y recogiendo la siguiente porción de la micción en frasco colector estéril. En pacientes que no pudieron realizar esta técnica, se tomará muestra de orina, previa asepsia de la zona, con una sonda k30.

Quedará a consideración de cada caso particular, según evolución clínica y criterio del médico tratante, la realización de tomografía de abdomen y pelvis.

Variables

Se registrarán las siguientes variables en el estudio:

- Edad
- Sexo
- Hábitos (tabaquismo, etilismo)
- Antecedentes Patológicos (presencia o ausencia de: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Insuficiencia renal crónica, Cáncer, HIV, Obesidad, Hiperplasia prostática benigna, Neoplasias urológicas, Litiasis renal, Malformaciones renales, Pelvis congelada, Vejiga neurogénica).

- Instrumentaciones urológicas previas: ureteroscopia, cistoscopia, sondaje vesical.
- Intervenciones quirúrgicas: Retiro de doble J, Colocación de doble j, Nefrolitotomía, Nefrostomía, Nefrectomía, Drenaje de absceso, Litotricia extracorpórea, Cistostomía percutánea.
- Embarazo
- Desarrollo de urosepsis
- Alteraciones analíticas (leucocitos, recuento plaquetario, PCR, VES, urea, creatinina).
- Alteraciones imagenológicas (Hidronefrosis, Pionefrosis, Absceso renal).
- Rescate microbiológico en Urocultivo y Hemocultivos.
- Sensibilidad y resistencia obtenida por antibiograma (ampicilina-AMS-cefalotina-TMS-ciprofloxacina-nitrofurantoína-cefepime-ceftazidima-cefotazima-tazonam-imipenem-meropenem-vancomicina-linezolid-amikacina)
- Evolución clínica durante la internación: alta médica u óbito.

Análisis estadístico

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

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

La normalidad de las variables numéricas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las medias de 2 grupos de variables con distribución simétrica se compararon con la prueba de la t de Student, mientras que para aquellas de distribución asimétrica se realizó la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney.

Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de la χ^2 de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fuera \leq a 0,05.

Se realizó cálculo del riesgo utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con intervalo de confianza del 95%.

La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y con el coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable.

Se realizó regresión logística binaria multivariante para controlar variables de confusión o interacción.

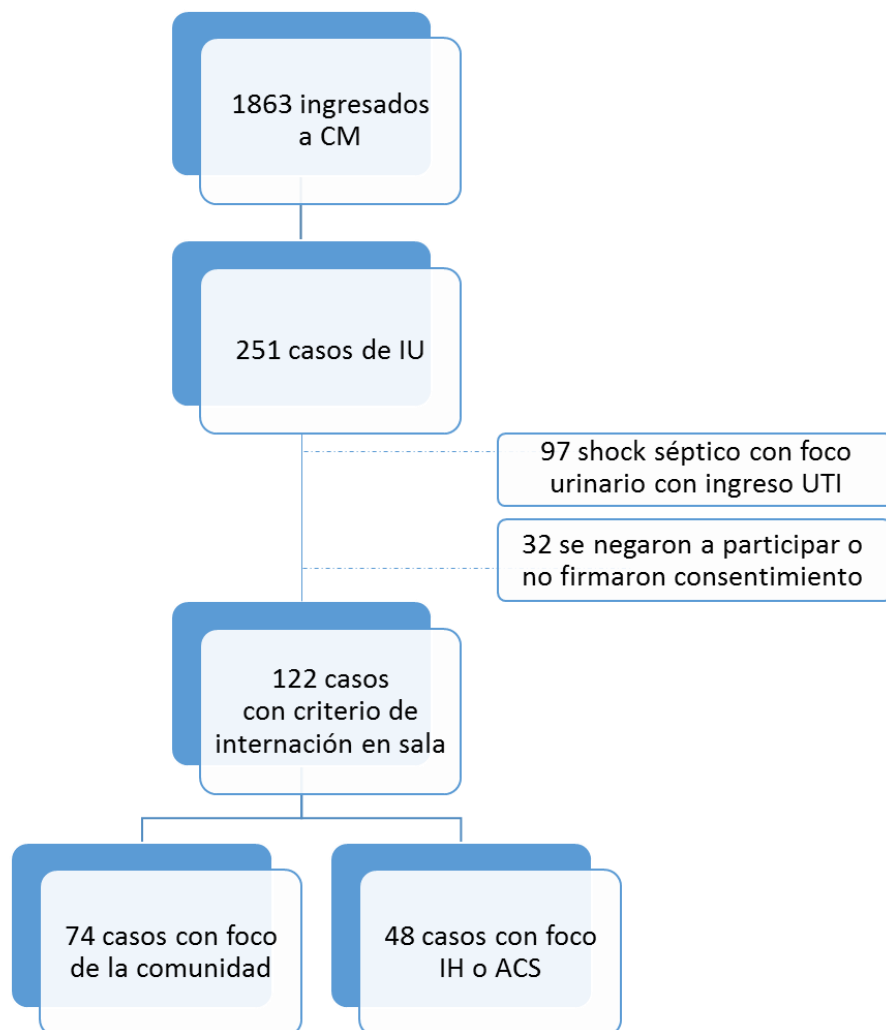
RESULTADOS

Análisis descriptivo

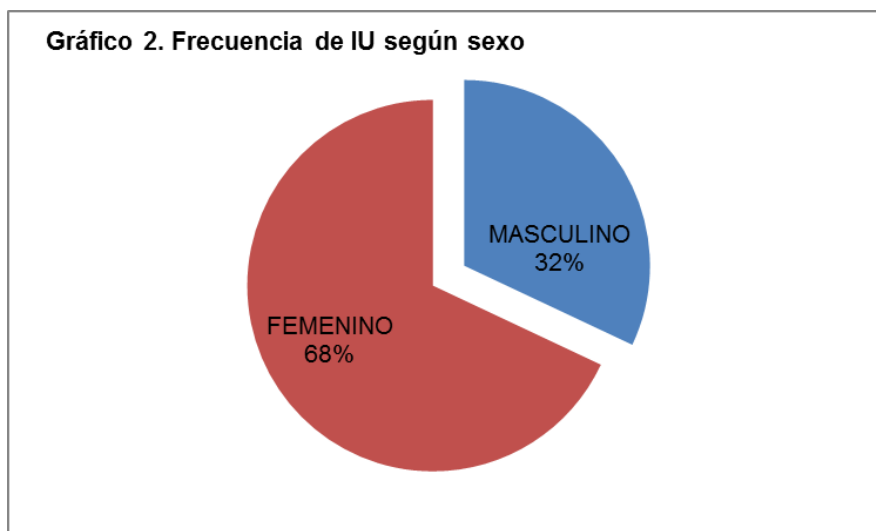
Características Demográficas

Se incluyeron un total de 122 pacientes con motivo de internación por infección urinaria en 2.5 años. (Gráfico 1).

Gráfico 1: Algoritmo de flujo de incorporación de pacientes al estudio.



La muestra constó de un 68% de mujeres (n=83) y 32% de hombres (n=39). (Gráfico 2). La edad media de la población fue de $42,9 \pm 16,6$ años (mín. 15; máx. 91).

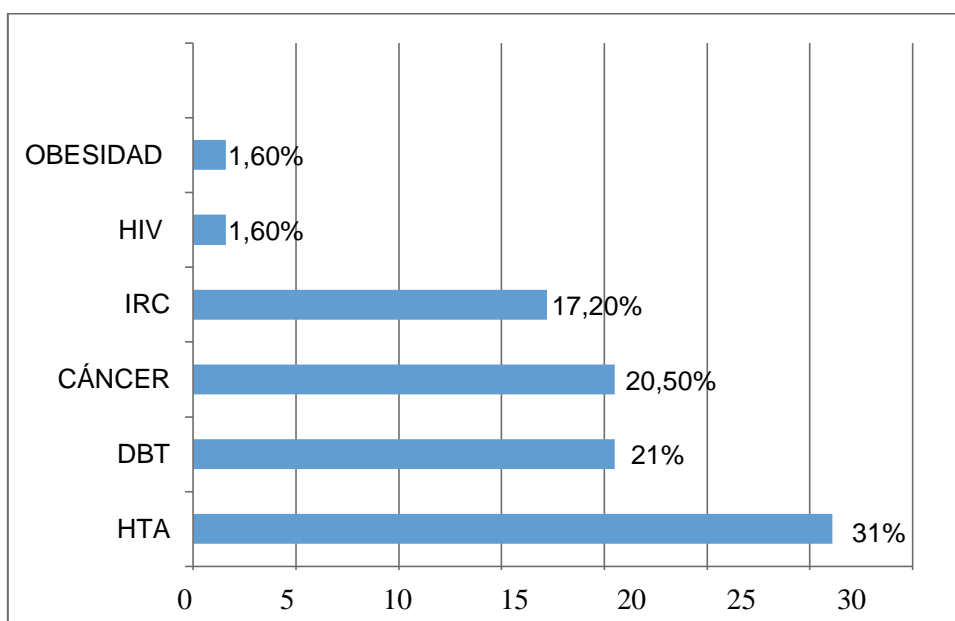


Características Clínicas

Antecedentes

Entre los antecedentes patológicos de la población incluida, se observaron, en orden de frecuencia: hipertensión arterial 31,1% (n=38), diabetes mellitus 20,5% (n=25), enfermedad neoplásica 20,5% (n=25), enfermedad renal crónica 17,2% (n=21), HIV y obesidad 1,6% (n=2) respectivamente. (Gráfico 3).

Gráfico 3: Comorbilidades de la población evaluada



En cuanto a los hábitos, un 20,5% (n=25) eran tabaquistas y 4,1% (n=5) etilistas. De las mujeres de nuestro estudio, el 6,6% estaban embarazadas (n=8).

Foco de adquisición

De los casos incluidos el 60,6% (n=74) se interpretaron como foco presunto de la comunidad y 39,34% (n=48) con foco presunto asociado a los cuidados de salud/intrahospitalaria.

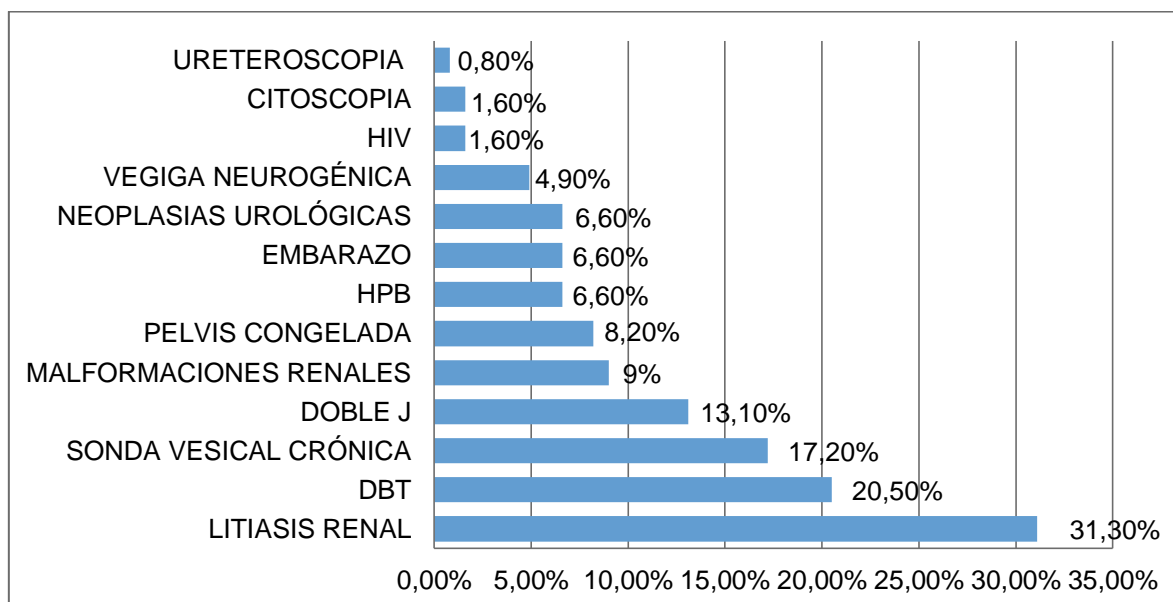
Recurrencia

El 44.3% de los pacientes presentaban infecciones urinarias recurrentes (n=54).

Factores Predisponentes para IU complicada

Entre los factores predisponentes de infección urinaria complicada descriptos clásicamente en la literatura, en nuestra población se halló: litiasis renal 31,3% (n=38), diabetes mellitus 20,5% (n=25), sondaje vesical 17,2% (n=21), malformaciones renales 9% (n=11), catéter doble J 8,2% (n=10), hiperplasia prostática benigna 6,6% (n=8), embarazo 6,6% (n=8), neoplasias urológicas 6,6% (n=8), vejiga neurogénica 4,9% (n=6), HIV 1,6% (n=2), citoscopia 1,6% (n=2) y ureteroscopia 0,8% (n=1). (Gráfico 4).

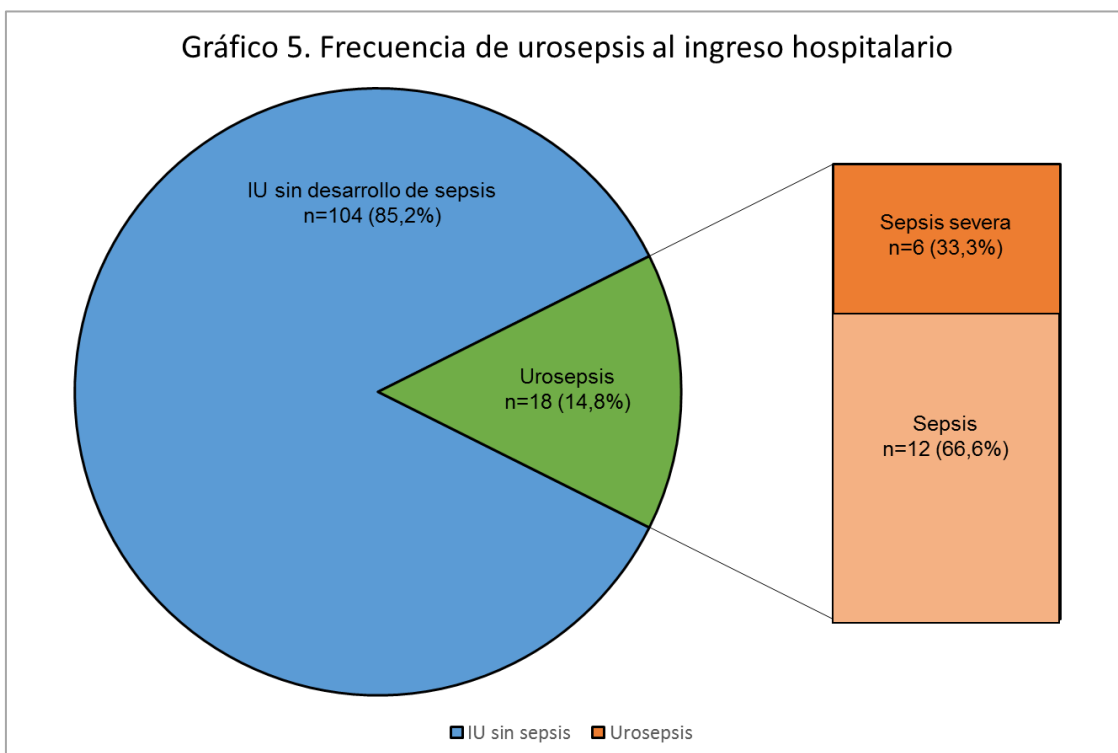
Gráfico 4: Factores predisponentes de infección urinaria



En base a la presencia de estos factores enumerados, hubo un 71,3% de pacientes (n=87) que fueron catalogados como IU Complicadas.

Desarrollo de Urosepsis

Del total de pacientes con infección urinaria, el 14,8% presentó sepsis (n=18) al momento del ingreso; entre éstas el 33,3% cumplieron criterios para sepsis severa (n=6). No se incluyeron pacientes con Shock Séptico en el estudio (Gráfico 5). La mayoría de los casos de Urosepsis fue en mujeres (n=12).



Características Analíticas

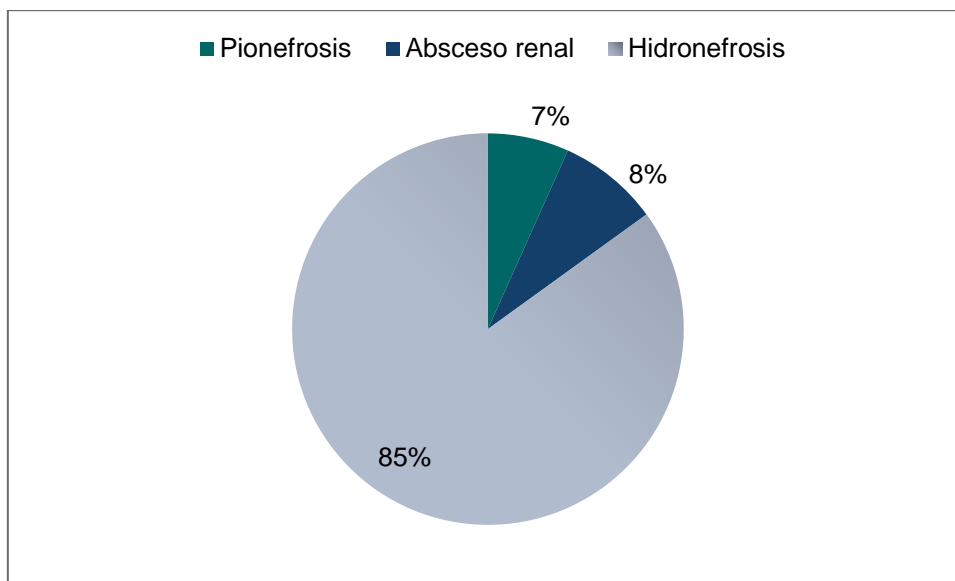
Al respecto de los reactantes de fase aguda, se halló: una media de leucocitos de $15.454 \pm 5.542/\text{mm}^3$ (mín. 5.700; máx. 42.400); plaquetas $294.237 \pm 109.657/\text{mm}^3$ (mín. 45.000; máx 560.000); VES $30 \pm 11\text{mm}/1\text{er hora}$ (mín. 15; máx. 45); y PCR $11 \pm 4\text{ mg/dl}$ (mín. 5; máx. 16).

Respecto del análisis de la funcionalidad renal, se halló una media de urea de $40,2 \pm 33,9\text{ mg/dl}$ (mín. 7; máx. 155); y de creatinina de $1,3 \pm 1,1\text{ mg/dl}$ (mín. 0,3; máx. 6).

Características Imagenológicas

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio, el 41,8% de los mismos presentaban hidronefrosis (n=51), el 4,1% absceso renal (n=5) y 3,3% pionefrosis (n=4). (Gráfico 6).

Gráfico 6: Presentación imagenológica



Rescates microbiológicos

Urocultivo

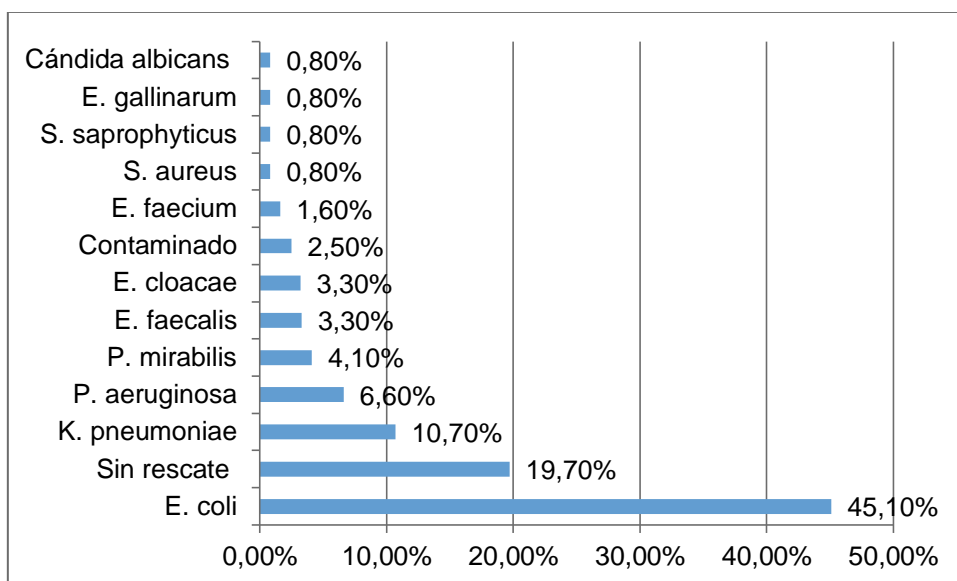
Se rescató el microorganismo causal en 80,3% (n=98) de los casos.

Los microorganismos implicados fueron: *Escherichia coli* 45,1% (n=55), *Klebsiella pneumoniae* 10,7% (n=13), *Pseudomona aeruginosa* 6,6% (n=8), *Proteus mirabilis* 4,1% (n=4), *Enterococcus faecalis* 3,3% (n=4), *Enterobacter cloacae* 3,3% (n=4), *Enterococcus faecium* 1,6% (n=2), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus gallinarum* y *Cándida albicans* 0,8% (n=1) respectivamente.

En el 19,7% de los casos no hubo rescate microbiológico (n=24) (Gráfico 7)

Entre los pacientes que se presentaron con Urosepsis, se rescató: *Escherichia coli* (n=9), *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Pseudomona aeruginosa* (n=2), *Enterococcus faecalis* (n=2), *Staphylococcus aureus* (n=1) y sin rescate microbiológico (n=1).

Gráfico 7: Rescates microbiológicos

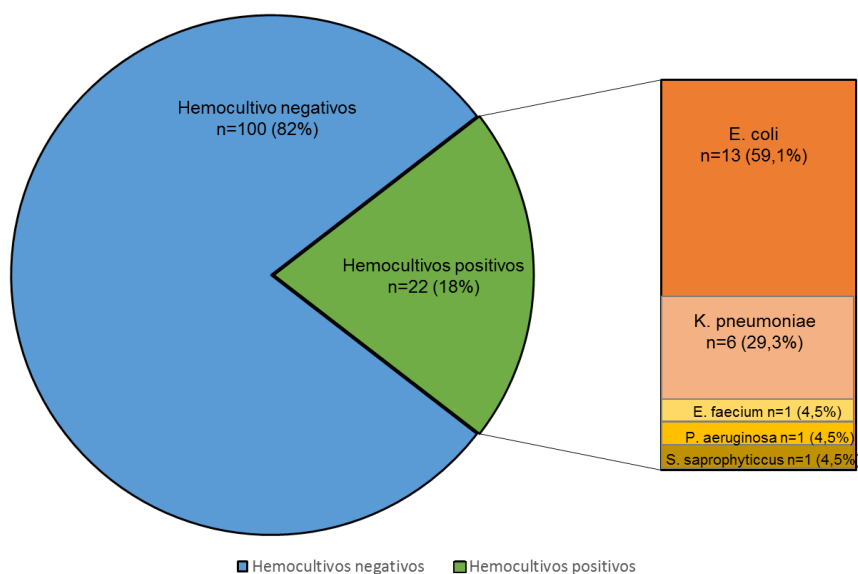


Al observar el perfil de sensibilidad antibiótica, se observó que el 50% de la muestra (n=61) presentó rescate microbiológico a un germen que era resistente al menos a uno de los siguientes antibióticos: cefalotina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina o trimetropima-sulfametoxazol.

Hemocultivos

El 18% de los hemocultivos fueron positivos (n=22). (Gráfico 8). En los pacientes con bacteriemia los gérmenes aislados fueron: *Escherichia coli* 59,1% (n=13), *Klebsiella pneumoniae* 27,3% (n=6), *Pseudomona aeruginosa* 4,5% (n=1), *Enterococcus faecium* 4,5% (n=1) y *Staphylococcus saprophyticus* 4,5% (n=1). (Gráfico 8).

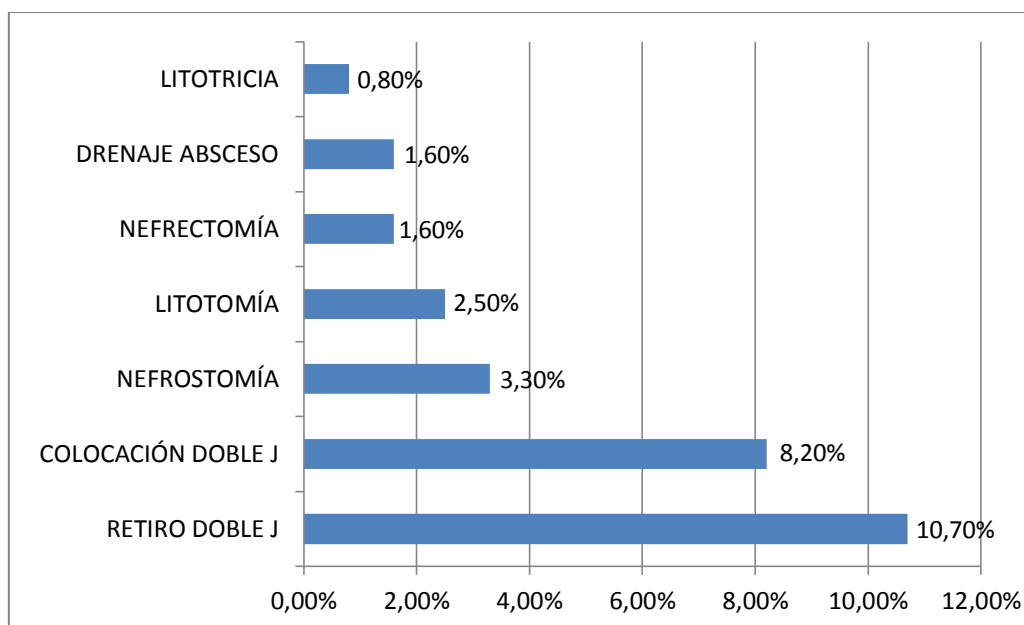
Gráfico 8. Frecuencia de hemocultivos positivos y rescates microbiológicos



Necesidad de intervención quirúrgica

El 19,8% de los pacientes (n=24) requirieron intervención quirúrgica. Entre ellas se describen: retiro de catéter doble J 10,7 % (n=13), colocación de catéter doble J 8,2% (n=10), nefrostomía 3,3% (n=4), litotomía 2,5% (n=3), nefrectomía y drenaje de absceso 1,6% (n=2) respectivamente; y litotricia 0,8% (n=1). Cabe destacar que no coincide el número de pacientes intervenidos con el número de procedimientos efectuados, porque varios pacientes han recibido dos o tres intervenciones. (Gráfico 9).

Gráfico 9: Intervenciones quirúrgicas



De este subtotal de pacientes, el 27.7% presentaron urosepsis al momento del ingreso (n=5). Los procedimientos realizados fueron retiro de doble j (n=2), nefrostomía (n=2) y drenaje de absceso renal (n=1).

Evolución

En cuanto a la evolución en sala: el 99,2% de los pacientes fueron dados de alta (n=121) y 1 paciente obitó (0,8%).

Análisis comparativo

Factores Demográficos

No se halló relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de Urosepsis al ingreso y el sexo ni la edad.

Factores Clínicos

Antecedentes

Se halló relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de urosepsis y la presencia de ERC ($p=0,05$; $OR=2,9$; $IC95\%=0,96-9,1$) y el hábito etílico ($p=0,02$; $OR=10,2$; $IC95\%=1,5-66,1$). (Gráfico 10).

No se halló relación entre el desarrollo de esta complicación y las demás comorbilidades y hábitos evaluados en este trabajo, como así tampoco con el embarazo. Puede observarse la significancia para cada variable dada en la Tabla 1.

Tabla 1. Significancia estadística de las variables clínicas evaluadas

Comorbilidades y hábitos	SEPSIS (n)		TOTAL(n)	VALOR p
	SI	NO		
HTA	9	29	38 (31.1%)	0.06
DBT	4	21	25 (20.5%)	0.84
TABAQUISMO	3	22	25 (20.5%)	0.66
CÁNCER	4	21	25 (20.5%)	0.84
ERC	6	15	21 (17.2%)	0.05
ETILISMO	3	2	5 (4.1%)	0.02
OBESIDAD	1	1	2 (1.6%)	0.15
HIV	0	2	2 (1.6%)	0.55

Foco de Adquisición

De los 18 casos de urosepsis: 10 (55,5%) presentaron foco de la comunidad y 8 (45,5%) foco asociado a cuidados de la salud y/o intrahospitalario. No se halló relación estadísticamente significativa entre esta complicación y el origen del foco.

Relación con IU recurrente

No se halló relación estadísticamente significativa entre la condición de recurrencia de las IU y la presencia de Urosepsis al ingreso hospitalario.

Relación con la presencia de factores predisponentes para el desarrollo de IU complicada

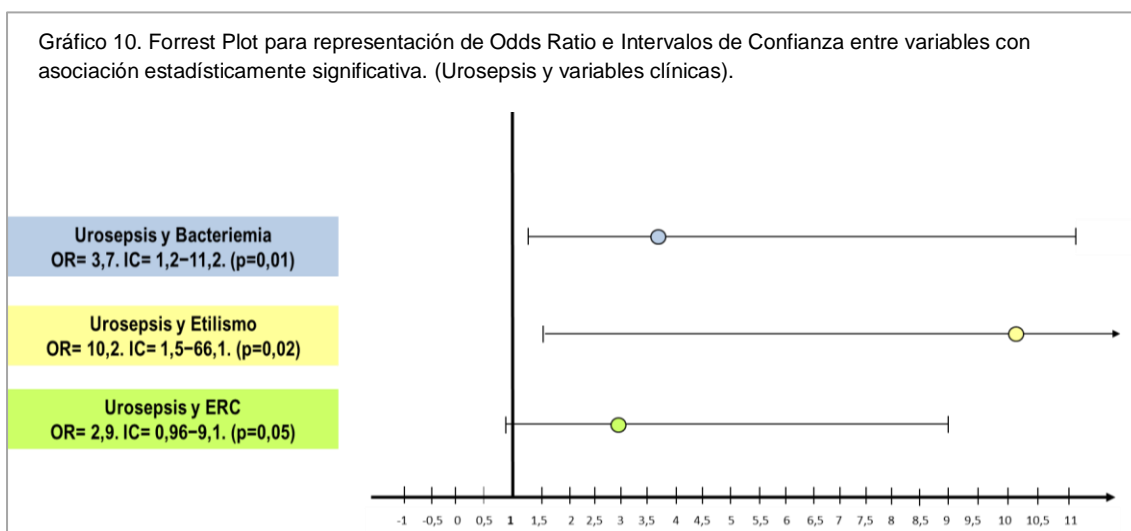
Al evaluar los factores determinantes de ITU Complicada, ninguno de los mismos se relacionó de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de Sepsis. (Tabla 2).

Tabla 2. Significancia estadística de los factores predisponentes y sepsis				
	SEPSIS		TOTAL	VALOR p
	SI	NO		
Factores predisponentes				
<i>Litiasis renal</i>	5	33	38 (31.1%)	0.859
<i>Diabetes</i>	4	21	25 (20.5%)	0.844
<i>Sondaje vesical crónico</i>	2	19	21 (17.2%)	0.458
<i>Catéter doble j</i>	3	13	16 (13.1%)	0.629
<i>Malformaciones renales</i>	1	10	11 (9%)	0.579
<i>Pelvis congelada</i>	2	8	10 (8.2%)	0.625
<i>Embarazo</i>	1	7	8 (6.6%)	0.852
<i>HPB</i>	2	6	8 (6.6%)	0.398
<i>Neoplasias urológicas</i>	1	7	8 (6.6%)	0.852
<i>Vejiga neurogénica</i>	0	6	6 (4.9%)	0.296
<i>Citoscopia</i>	0	2	2 (1.6%)	0.553
<i>HIV</i>	0	2	2 (1.6%)	0.553
<i>Ureteroscopia</i>	0	1	1 (0.8%)	0.676

Relación con positividad de los cultivos

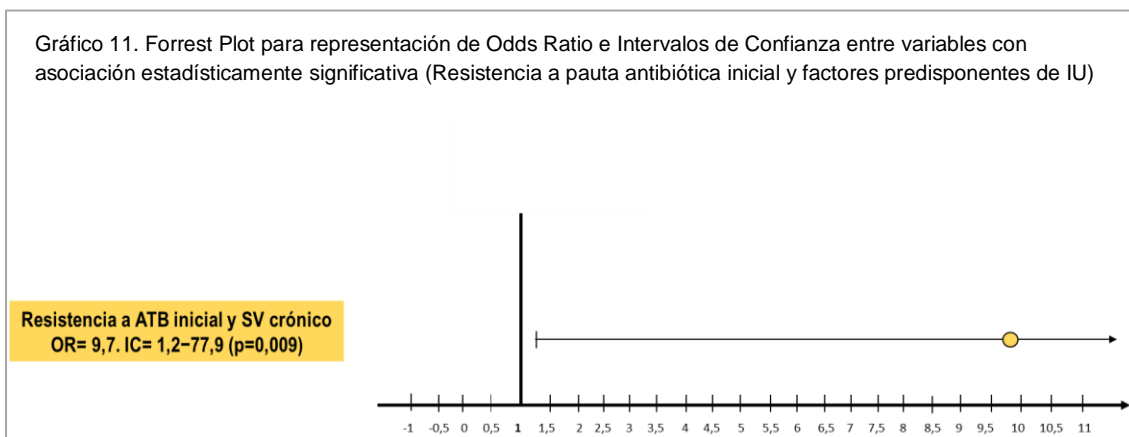
La presencia de bacteriemia se relacionó con el desarrollo de Urosepsis en los pacientes ingresados. ($p=0,01$; $OR=3,7$; $IC95\%=1,2-11,2$). (Gráfico 10).

No se halló relación entre la presencia de urocultivo positivo y urosepsis, como así tampoco se halló relación estadísticamente significativa entre esta complicación y ningún germen específico.



Relación entre resistencia antibiótica y factores predisponentes de IU

Independientemente del desarrollo de urosepsis, se halló relación estadísticamente significativa entre la resistencia a pauta antibiótica empírica inicial para gérmenes de la comunidad y la presencia de sondaje vesical crónico ($p=0,009$; $OR=9,7$; $IC95\%=1,2-77,9$). (Gráfico 11).

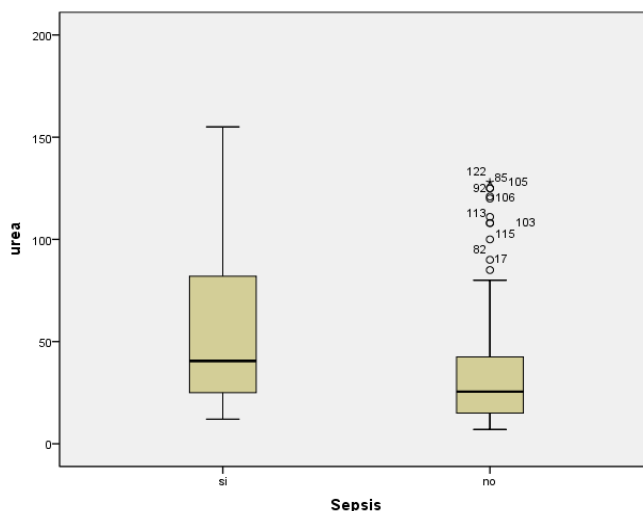


Asimismo, se halló relación estadísticamente significativa entre la resistencia a pauta antibiótica empírica inicial para gérmenes de la comunidad y la presencia de catéter doble J ($p=0,01$). No pudo realizarse la evaluación de riesgo, dado que ningún paciente con presencia de catéter doble J presentó rescate de microorganismos que fueran sensibles al menos un antibiótico de la pauta empírica utilizada al ingreso. No se halló relación entre la condición de resistencia al grupo de antibióticos empíricos iniciales para la comunidad y el desarrollo de sepsis.

Factores Analíticos

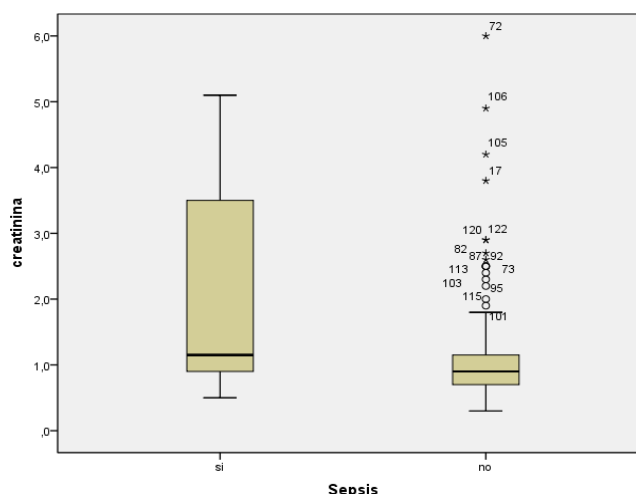
Se halló diferencia estadísticamente significativa entre la media del valor de **urea** de la población con IU que desarrolló sepsis (grupo sepsis= 80,06 ±2,8 mg/dl vs. grupo no sepsis= 30,2±30 mg/dl; $p=0,01$). (Gráfico 12).

Gráfico 12: Comparación de medias de Urea para grupo Urosepsis SI vs. Urosepsis



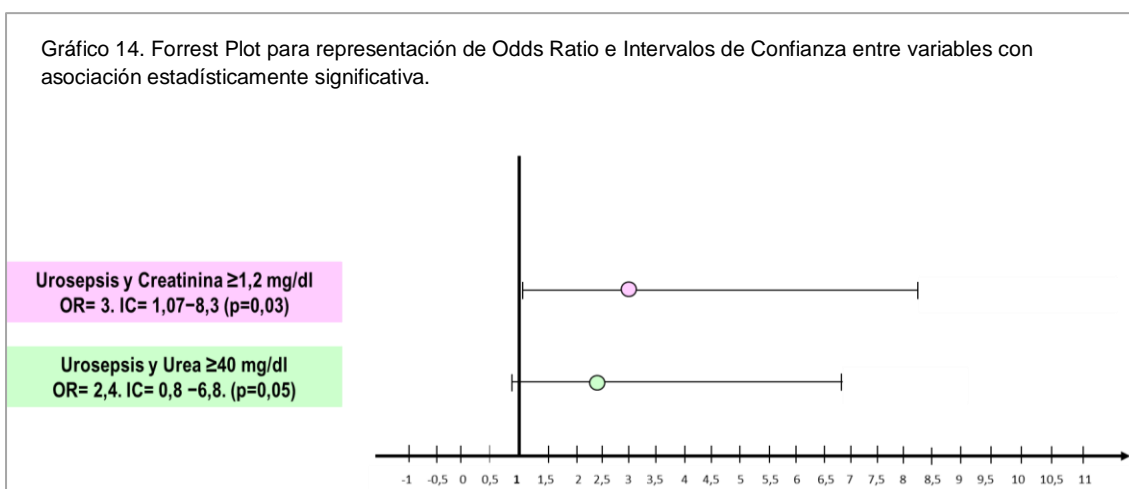
Asimismo, se halló diferencia de medias entre estas poblaciones, al comparar el valor de creatinina (grupo sepsis= 3,7 ±0,2 mg/dl vs. grupo no sepsis= 1,3 ±1 mg/dl); $p=0,008$). (Gráfico 13).

Gráfico 13: Comparación de medias de Creatinina para grupo Urosepsis SI vs.



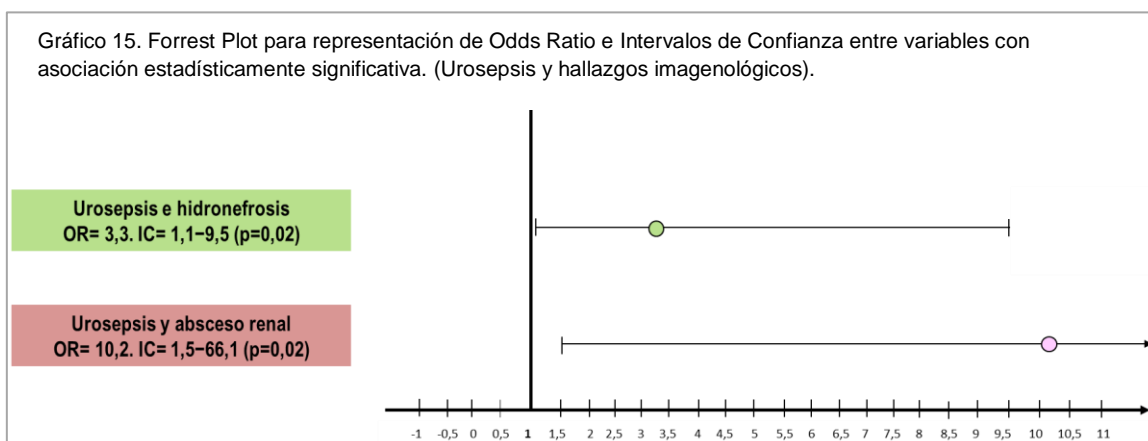
No se halló diferencia comparativa entre las medias de leucocitos y plaquetas en los pacientes con Urosepsis.

Al realizar dicotomización de las variables enunciadas, redefiniéndolas en base al punto de corte admitido como normal, se observó relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de Urosepsis: urea ≥ 40 mg/dl ($p=0,05$; OR=2,4; IC95%=0,8-6,8) y creatinina $\geq 1,2$ ($p=0,03$; OR= 3; IC95%= 1,07-8,3). (Gráfico 14).



Factores Imagenológicos

Se halló relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de sepsis y la presencia de absceso renal ($p=0,02$; OR 10,2; IC95%= 1,5-66,1); como así también con la presencia de hidronefrosis ($p=0,02$; OR= 3,3; IC95%=1,1-9,5). (Gráfico 15).



No se halló relación entre esta complicación y otros patrones de imágenes evaluados.

DISCUSIÓN

Epidemiología en IU y urosepsis

En nuestro estudio se observó una mayor prevalencia de infección urinaria en pacientes del sexo femenino. Este hecho resulta coincidente con lo hallado en la literatura^{1,2,3,4,5,12} y otros trabajos de investigación^{13,14,15,16,17,18} que describen que esta mayor frecuencia en mujeres estaría relacionado con la anatomía de la uretra y su corta longitud, lo cual permitiría la colonización por bacterias de la flora intestinal.

En la mayoría de trabajos se plantea que la IU en el sexo masculino es infrecuente y de desarrollarse, estaría relacionada con anomalías estructurales o funcionales^{1,2,3}. Sin embargo, también existen publicaciones donde se ha demostrado mayor frecuencia de IU en el sexo masculino^{19,20,21}. En estos trabajos puntuales, el hecho se atribuyó a la presencia de factores predisponentes en los grupos evaluados, como ser: hiperplasia prostática benigna, urolitiasis, vejiga neurogénica y sondaje vesical crónico^{19,20,21}. De todas maneras, cabe destacar que la edad media de la población masculina en estos tres trabajos fue mayor que la edad media masculina observada en nuestra investigación.

Al respecto de la edad observada en nuestra muestra, la misma rondó los cuarenta años, similar a lo descrito en la mayoría de los trabajos realizados en la población general, tanto en Argentina como en Europa^{1,2,3,13,15,16}. Sin embargo, es importante mencionar que la media de edad tal vez resulte condicionada o determinada por el tipo de efector donde se realizó el trabajo, y el grupo poblacional abordado en el mismo.

De esta manera, enfrentados a otro escenario donde se recibieran derivaciones o atenciones de pacientes añosos, como podría ser en el caso de aquellos relacionados a la atención de la cápita del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP), probablemente encontraríamos una media de edad poblacional más cercana a 75 años, según refieren trabajos relacionados a la prevalencia de IU en poblaciones gerontes^{19,20,14}.

Por otro lado, este condicionamiento también podría relacionarse al tipo de efector donde se realizó el trabajo; ya que por tratarse de un hospital de alta complejidad es esperable la presencia de individuos que presenten patologías de resolución compleja o con evoluciones tórpidas; y que por sus comorbilidades asociadas o su potencial desenlace fatal, requieran de cuidados más complejos.

Por lo tanto, creemos que el importante número de pacientes jóvenes incluidos en nuestro trabajo, podría encontrarse en relación a que los mismos se presentaron con

mayor gravedad clínica, presentaban más comorbilidades y/o se encontraban instrumentados; de esta manera, no podrían ser recibidos en otros efectores, dado que nuestro Hospital es el único centro de tercer nivel de complejidad de referencia en el área programática.

En nuestro trabajo, el 14.8% de los pacientes presentaron **urosepsis** al momento del ingreso hospitalario. En este sentido, aproximadamente el 25% de los casos de sepsis en los adultos se debe a urosepsis^{7,19}; siendo el tracto urinario el sitio de infección de sepsis grave y shock séptico en aproximadamente el 10-30% de los casos^{22,23}. La mortalidad de la misma oscila entre el 25 y el 60%, dependiendo de la serie evaluada^{7,19,22,23,24,25}.

La incidencia de urosepsis aumenta un 9% por año de vida, esto se debe a la mayor expectativa de vida, al aumento de la prevalencia de la enfermedad renal crónica, al incremento en el número de procedimientos invasivos, la indicación de fármacos inmunosupresores, quimioterapia, trasplante de órganos y la resistencia antibiótica existente¹⁹.

En nuestro trabajo, si bien no se halló relación estadísticamente significativa, se observó mayor frecuencia de urosepsis en pacientes menores de 65 años, con predominio en la población de adultos jóvenes.

Esto no resulta coincidente con los datos publicados por la mayoría de trabajos, que referencian que más del 60% de los pacientes que desarrollan urosepsis son mayores de 65 años; con un riesgo 13 veces superior de presentar sepsis y 2 veces más riesgo de morir que los menores de 65 años¹⁹. Esta mayor predisposición ha sido relacionada a la presencia de anomalías anatómicas o funcionales y al grado de inmunosupresión vinculado a la senectud¹⁹.

Al respecto del sexo, la mayoría de pacientes con desarrollo de urosepsis incluidos en nuestro trabajo fueron de sexo femenino. Si bien en nuestra investigación no hubo relación estadísticamente significativa con las variables edad y sexo, existen publicaciones que han vinculado el desarrollo de urosepsis⁷ con la edad mayor y el sexo femenino^{21,26}.

En nuestro caso, el predominio en pacientes menores de 65 años, podría tener relación con las características de la población que concurre a nuestro medio hospitalario, como se ha señalado anteriormente en la discusión.

Comorbilidades en IU y relación con urosepsis

En cuanto a las comorbilidades: la hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer y enfermedad renal crónica fueron los antecedentes observados con mayor frecuencia en los pacientes con infección urinaria.

Esto resulta coincidente con varios reportes^{20,13,27,18,28} donde describen que la diabetes mellitus fue la comorbilidad mayormente asociada a la IU, seguido de la enfermedad renal crónica.

La HTA es una de las comorbilidades más prevalentes en la población general; en Argentina la prevalencia de la misma es alrededor de 36% en adultos, aumentado en la población geronte²⁹. En concordancia, en nuestro trabajo se observó que la HTA fue la comorbilidad más frecuente en la población incluida. Sin embargo, tras realizar una extensa búsqueda bibliográfica, no se ha hallado asociación entre la misma y el desarrollo de infección urinaria. Se podría postular la bien establecida relación causal entre la HTA y el desarrollo de ERC, condicionada por los conocidos mecanismos dependientes de: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, activación del sistema nervioso simpático, alteración en la excreción renal de sodio, reducción en la síntesis del óxido nítrico, y los procesos de nefroangioesclerosis consecuentes³⁰ con una posterior vinculación entre ERC e IU, que abordaremos en detalle más adelante.

En el caso de la DBT, este hecho probablemente se deba a la existencia de alteraciones de la inmunidad mediada por células y la función fagocítica, vinculadas con la presencia de hiperglicemia; que aumentaría asimismo por su parte el riesgo de infecciones^{2,31,32,33}.

Algunos estudios³⁴ demostraron que existe un aumento de la prevalencia de bacteriuria asintomática a *Escherichia coli* en pacientes diabéticas en tratamiento con insulina. Se postula que esta colonización puede deberse a la adherencia de dicha bacteria a través de las fimbrias a las células uroepiteliales o bien estar relacionado con una alteración en la secreción de citosinas y disminución de la respuesta inflamatoria mediada por los polimorfonucleares³⁴.

Al referirnos a los pacientes con cáncer, debemos comprender a los mismos en la definición de huésped inmunocomprometido, ya que es conocida la afectación del sistema inmune, tanto innato (fagocitario por neutrófilos) como adquirido (inmunidad humoral e inmunidad celular), ya sea por su enfermedad de base (tumor sólido u oncohematológico) como así también secundario al tratamiento con drogas quimioterápicas, que lo predisponen a adquirir infecciones con mayor prevalencia que un huésped inmunocompetente³⁵.

Por último, los pacientes con ERC, presentan una serie de condicionantes que los predispone a la adquisición de infecciones urinarias. Por un lado, la alteración en la respuesta inmune del huésped relacionada a la alteración en la función protectora condicionada fundamentalmente por: pérdida de la función bactericida de la orina, moderada inmunosupresión en el síndrome urémico y la inhibición de la producción mucosa del urotelio^{2,31,36}. Por otra parte, no debemos olvidar las alteraciones funcionales y anatómicas del tracto urinario que pueden hallarse en estos pacientes, mencionando entre ellas la hidronefrosis que es la distensión de la pelvis y cálices renales por la acumulación de orina debido a una obstrucción del flujo urinario; y la enfermedad poliquística renal². Alessandro Gasparini *et al*³⁷ realizaron un trabajo sobre tasa de filtrado glomerular e incidencia de infecciones de la comunidad, y observaron que los pacientes con una tasa de filtrado glomerular más baja (<30ml/min) presentaban más episodios de IU y sepsis. En el mismo se postula la relación entre el efecto tóxico de la urea sobre los linfocitos T y células presentadoras de antígeno; y la generación de estrés oxidativo, ambos factores implicados en la alteración de la inmunidad celular y humoral³⁷. Finalmente, al respecto de la ERC en estadio terminal con requerimiento hemodialítico, es conocida su mayor susceptibilidad a padecer infección urinaria; siendo una causa frecuente de morbimortalidad en estos pacientes³⁷. Este hecho podría explicarse dada la presencia de acceso vascular con manipulación en cada diálisis, colonización, contacto diario con efector de salud, entre otras.

Entre las comorbilidades evaluadas, hemos hallado relación estadísticamente significativa entre la presencia de urosepsis al ingreso y enfermedad renal crónica y hábito etílico.

En este sentido, se han revisado reportes que mencionan la relación entre la presencia de diabetes y urosepsis^{32,33} pero no con los antecedentes relevados en nuestro estudio.

A modo de establecer una relación con los datos hallados, cabe mencionar que los pacientes etilistas con cirrosis hepática presentan un aumento del riesgo de infecciones, esto se debe tanto a factores inmunológicos como la deficiente acción bactericida del suero, opsoninas y complemento, alteraciones funcionales en los neutrófilos y a los cambios en la actividad del sistema retículo-endotelial que favorecen el desarrollo de bacteriemias y sepsis en dichos pacientes³⁸. Independientemente de la cirrosis, el consumo crónico de alcohol afecta la quimiotaxis de los polimorfonucleares hacia los sitios de inflamación y la respuesta inmune celular³⁸. Por lo tanto, las infecciones urinarias han sido reportadas frecuentemente en estos pacientes,

postulándose la existencia de la predisposición a bacteriemias, que podrían presentarse desde manera asintomática hasta con cuadros compatibles con urosepsis. Ya hemos discutidos anteriormente, la relación existente entre enfermedad renal crónica e IU.

Factores predisponentes de IU y relación con urosepsis

En relación a los factores predisponentes para el desarrollo de infección urinaria, los más frecuentes fueron la presencia de litiasis renal, diabetes mellitus y de sondaje vesical crónico; encontrándose en concordancia con la bibliografía revisada^{19,21,13,16,18}.

Ya se ha abordado con anterioridad la relación de la influencia de la DBT en el desarrollo de IU.

Por su parte, la litiasis renal, al producir obstrucción al flujo urinario, predispondría al desarrollo de hidronefrosis, aumentando el riesgo de infección⁴. Estas IU asociadas a obstrucciones ocasionarían la destrucción rápida del parénquima renal⁴. Además, como es sabido, los cálculos pueden albergar bacterias en su matriz, causando infecciones urinarias a repetición⁴. En nuestro trabajo, el 44.3% presentó infección urinaria a repetición, y justamente la mitad de estos pacientes presentaron litiasis renal subyacente.

Al respecto de los portadores de sonda vesical, se ha postulado que los mismos podrían desarrollar bacteriuria de rápida instalación (dentro de las 96 horas de la instrumentación), y que la misma, por si sola o bien por encontrarse en presencia de otros factores asociados, generarían infección urinaria³⁹. La formación de finas películas bacterianas (biofilms) en la parte externa y en la luz de la sonda, constituiría un mecanismo de defensa de las bacterias para mantener la supervivencia, generando así resistencia antibiótica; ello a su vez, se ha asociado a un rápido deterioro de los catéteres, con la subsiguiente obstrucción y aumento del riesgo de IU³⁹.

Ha sido demostrado que el mayor riesgo séptico en pacientes con sonda vesical permanente, se produce en el momento de la retirada de la sonda o cuando la misma se recambia o manipula³⁹.

Al analizar los factores predisponentes de IU, no se encontró relación significativa con urosepsis; a diferencia de algunos trabajos donde la diabetes y el sondaje vesical crónico se asociaron de manera estadísticamente significativa^{19,21}.

Etiología en IU y urosepsis

En nuestra población, al igual que lo revisado en la literatura, los gérmenes más frecuentes fueron los bacilos Gram negativos^{1,2,3,4}. Estos uropatógenos en la gran mayoría de los casos, provienen de la propia microbiota intestinal.

En este sentido, el microorganismo hallado con mayor frecuencia fue la *Escherichia coli*, al igual que en la mayoría de los reportes publicados tanto al respecto de las IU^{19,20,21,26,7,14,15,17,34}, como así también en el escenario de la urosepsis²⁶. Asimismo, la infección por este microorganismo, es la descrita con mayor frecuencia en el sexo femenino, en parte explicado por la colonización por bacterias Gram negativas de la uretra distal e introito²⁶.

La *E. coli* causa entre el 75-95% de los episodios de cistitis no complicadas; siendo el *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus* responsables de la gran mayoría de los episodios restantes⁴⁰.

En la IU recurrente y complicada, aunque la *E. coli* sigue siendo el principal agente causal, la frecuencia relativa de infección causada por *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* y *Staphylococcus* se incrementa de forma significativa⁴⁰.

La etiología de IU en los ancianos varía en función de su estado de salud, del lugar de residencia, de la edad, de la presencia de DBT, de sondaje o patología de la médula espinal, de la instrumentación previa del tracto urinario y de la administración previa de antibióticos⁴⁰. La gran mayoría de las IU en ancianos no institucionalizados están causadas por una única especie bacteriana, principalmente la *E. coli*; sin embargo en presencia de anomalías estructurales y sobre todo en pacientes sondados e instrumentalizados, no es raro aislar más de una especie bacteriana en el urocultivo⁴⁰. En este sentido, el mayor uso de catéteres y de instrumentación en estos pacientes los predispone a infecciones por otros bacilos Gram negativos como *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*⁴⁰.

Por su parte, en los pacientes donde además se halla asociada la DBT como comorbilidad, se tiende a objetivar infección por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Cándida*⁴⁰.

La *E. coli* uropatógena constituye un subgrupo específico entre las *E. coli* patogénicas extraintestinales, con potencial para realzar su virulencia en el aparato urinario. La filogenia y la virulencia de un microorganismo condicionan en gran medida su potencial para establecer una infección. Así, no todas las cepas de *E. coli* poseerían la misma capacidad para infectar el aparato urinario⁴⁰.

Se han identificado cuatro grupos filogenéticos a los que se denominan: A, B1, B2 y D, entre las cuales, solo las que derivan principalmente del grupo B2 y D estarían incluidas los uropatógenos que causan IU⁴⁰.

Cabe destacar, que en los últimos años, ha aumentado la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas, conocidas como cepas BLEE. Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas de codificación plasmídica, que se encuentran principalmente en enterobacterias, y que confieren resistencia clínicamente significativa a penicilinas y cefalosporinas.

Entre las cepas BLEE involucradas en IU, cabe mencionar particularmente dos microorganismos, la *E. coli* y *K. pneumoniae*. Mientras que la primera generalmente está involucrada tanto en infecciones de la comunidad como nosocomiales, la segunda ha sido vinculada con mayor frecuencia a infecciones a nivel intrahospitalario. En el caso particular de la *E. coli* productor de BLEE, se han descrito una serie de factores de riesgo predisponentes para infección, según el foco de adquisición. Así, para infección *comunitaria* encontramos: la edad mayor, DBT, infección urinaria a repetición, sonda urinaria y uso reciente de aminopenicilinas, cefalosporinas y quinolonas; mientras que en pacientes *internados*, los factores de riesgo son: mayor estancia hospitalaria, sonda urinaria y uso reciente de cefalosporinas y quinolonas⁴⁰.

La prevalencia de producción de BLEE es más o menos elevada en todo el mundo, pero con importantes variaciones⁴⁰. En América del Sur la prevalencia para *E. coli* es cercana al 30-50%⁴⁰. En Argentina no se han encontrado datos sobre la prevalencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE, en una revisión realizada al respecto de publicaciones emitidas por la Sociedad Argentina de Infectología y por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Dentro de las IU causadas por bacterias Gram positivas, la más frecuente en nuestro trabajo fue la causada por *Enterococcus faecalis*. Este hecho no resulta coincidente con la bibliografía revisada, que en la mayoría de los trabajos describe una mayor frecuencia de rescate de otros microorganismos como ser *S. saprophyticus* y *S. aureus*^{19,21,26,14,17}, en particular este último, vinculado a pacientes con sonda vesical permanente. Sin embargo no debemos olvidar asimismo algunos reportes que describen una mayor frecuencia IU por gérmenes Gram negativos diferentes a *E. coli* en presencia de sonda vesical crónica o intermitente^{21,26}.

En las IU por *S. aureus* se plantea la necesidad de sospecha de bacteriemia subyacente, de cualquier origen, con afectación renal hematológica, aunque las IU por

Staphylococcus pueden aparecer en pacientes sondados sin hallarse hemocultivos positivos en simultáneo⁴¹. Por su parte, se dispone de menos información sobre la vinculación de factores clínicos predisponentes a la infección por *S. saprophyticus*; aunque se lo ha asociado con mayor frecuencia a la IU en mujeres jóvenes, sexualmente activas, y a la presencia de litiasis renal⁴².

Los *Enterococcus* se describen como causa frecuente de IU, especialmente en pacientes hospitalizados⁴³. La incidencia de IU por *Enterococcus* aumenta en pacientes mayores que han sido sometidos a cateterización o algún tipo de instrumentación de las vías urinarias, como así también en aquellos que tienen enfermedades del tracto urinario o que recibieron antibióticos⁴³. Se ha hallado un estudio prospectivo que resulta coincidente con nuestro trabajo, describiendo al *E. faecalis* como el coco Gram positivo más frecuente asociado a IU²⁰; sin embargo este estudio no detalla si dicha hallazgo se encontró en relación a una población particular o a alguna causa predisponente clara.

Es importante destacar que en el 19.7% de los urocultivos de nuestro trabajo no hubo rescate microbiológico. Probablemente esto se deba a que los pacientes hayan recibido tratamiento antibiótico previo, aunque no debemos olvidar la existencia de otras causas de urocultivo negativo, como por ejemplo: la mala técnica de recolección con arrastre de antisépticos durante la higiene, la obstrucción urinaria completa, un pH urinario <5 o >8.5, la densidad urinaria <1003 y/o la presencia de gérmenes inusuales que requieren medios de cultivos especiales⁴⁴.

Es interesante mencionar la existencia de estudios donde se menciona que la falta de concordancia entre el rescate microbiológico entre urocultivo y hemocultivo, se debería a la realización de esquemas antibióticos previos²⁷.

Desarrollo de bacteriemia en IU y urosepsis

En los pacientes que presentaron bacteriemia, el germen más frecuente fue la *E. coli*, con una incidencia similar a la reportada en otros estudios^{20,15,16}. La bacteriemia secundaria a IU es responsable del 32% de las bacteriemias de la comunidad y del 40% de las intrahospitalarias²⁶. Existen factores tanto del huésped como del germen, que se han postulado como predisponentes para el desarrollo de la misma, entre ellos: la presencia de comorbilidades como DBT, ERC y otros estados de inmunocompromiso; el estado de dependencia para cuidados básicos y la obstrucción del tracto urinario²⁶.

En nuestro trabajo la presencia de bacteriemia se relacionó con la presencia de urosepsis al ingreso. Un trabajo publicado por Chih-Yang Hsu *et al*⁴⁵, establece una relación causal entre bacteriemia y edad mayor, diabetes mellitus, neutrofilia, insuficiencia renal e hipoalbuminemia⁴⁵, sin mención a la vinculación con el desarrollo de sepsis. Por otro lado, Katsumi Shigemura *et al*²¹ si bien relacionó el desarrollo de urosepsis con la presencia de bacteriemia, cabe destacar que esta asociación se halló en poblaciones de pacientes con presencia de sonda vesical crónica como factor de riesgo²¹. En nuestro trabajo, la relación entre urosepsis y bacteriemia resultó independiente de la presencia o ausencia de sondaje vesical.

Sensibilidad antibiótica

Las tasas de resistencia han sufrido importantes variaciones con los años, por lo que el tratamiento empírico de la IU requiere la constante actualización de la sensibilidad antibiótica de las principales bacterias causantes (en particular de *E. coli*, el principal uropatógeno implicado), ya sea de la zona, país o institución donde el clínico desarrolle su práctica^{40,46}.

Al evaluar sensibilidad antibiótica, se observó que la mitad de los pacientes con rescate microbiológico presentaban al menos resistencia a uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de IU causada por gérmenes de la comunidad. Esto resultada coincidente con lo publicado por Christopher Czaja *et al*¹⁷ que destaca un aumento progresivo de resistencia a cefalotina y ciprofloxacina; y una disminución de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, gentamicina y nitrofurantína. Asimismo, mencionan que el aumento de resistencia a quinolonas se debería a un incremento en su uso, siendo esta observación más usual en pacientes de edad mayor¹⁷.

Por lo contrario, otro estudio realizado en mujeres saludables sin factores de riesgo en América del Norte³⁴, demostró que la sensibilidad a ciprofloxacina fue cercana al 100%, mientras que encontraron una disminución significativa de la sensibilidad a cefalosporinas de primera generación.

Estudios recientes internacionales realizados a lo largo de Europa, al respecto de sensibilidad *in vitro* de *E. coli* causante de IU no complicada, han informado una alta tasa de resistencia a amoxicilina, superior al 20% y en algunos casos al 50%; y resistencias variables al cotrimoxazol, en algunas zonas por encima del 20%⁴⁰.

En nuestro estudio, hubo relación estadísticamente significativa entre resistencia al menos a uno de los antibióticos de primera línea vía oral para el tratamiento de IU, con: sondaje vesical crónico y presencia de catéter doble J. Esto podría deberse a que estos pacientes generalmente presentan infecciones urinaria a repetición y requieren

internación de manera frecuente, lo que podría predisponerlos a tener IU por gérmenes resistentes. Además, como ya ha sido mencionado, la sonda vesical favorece la formación de biofilms y a la aparición de resistencia antibiótica³⁹.

Sari Tal *et al*²⁶ describen que los bacilos Gram negativos (excluyendo E. coli), presentan alta tasa de resistencia a dos antibióticos comunes indicados para el tratamiento de IU como son gentamicina y ceftriaxona; observando además que los pacientes con sonda vesical crónica presentan gérmenes con menor sensibilidad a ciprofloxacina, gentamicina, ampicilina y ceftriaxona, en comparación con los pacientes sin sonda vesical.

Tras lo expuesto, consideramos que la sensibilidad antibiótica probablemente resulte dependiente del número de episodios de IU, del tipo de huésped en la cual asienta, del antecedente de uso previo de antibióticos, la existencia de internaciones previas y la existencia de factores predisponentes de la misma.

Analítica y relación con urosepsis

No hallamos en nuestro estudio, relaciones estadísticamente significativas entre urosepsis y alteraciones del hemograma.

Existen varios trabajos publicados que coinciden en reportar una mayor media de leucocitos en pacientes con IU^{13,15,16} aunque es bien conocido que los pacientes con sepsis pueden presentar leucocitosis o leucopenia^{47,48,49}. En los pacientes sépticos existe una heterogeneidad significativa en la respuesta inflamatoria, algunos con hiperestimulación inmune, mientras que otros parecen suprimidos. Esta heterogeneidad también afecta las líneas celulares, ya que mientras los neutrófilos funcionan adecuadamente en algunos pacientes, en otros puede haber apoptosis linfocitaria^{47,48}. Sin embargo, se considera que la respuesta inmunitaria inicial en los procesos sépticos es proinflamatoria; aunque, posteriormente la sepsis es acompañado por la aparición de un fallo inmunológico sistémico⁴⁹.

En cuanto a los valores de laboratorio, podemos decir que hubo diferencia estadísticamente significativa en los valores de urea y creatinina, al comparar los pacientes que tuvieron sepsis versus los que no la desarrollaron; tanto en el valor medio de dichas determinaciones, como así también el punto de corte del máximo de la normalidad. Esto coincide con uno de los trabajos que reporta que más de la mitad de los pacientes con urosepsis tenían valor elevado de creatinina y urea¹⁸; siendo la necrosis tubular aguda la forma más común de IRA séptica⁵².

El mecanismo de lesión renal en la sepsis y su patogenia no está del todo claro. Intervienen en su instauración factores hemodinámicos, alteraciones inmunológicas y tóxicas; y por último, las reacciones inflamatorias que afectan la microvasculatura y que provocan tanto necrosis como apoptosis o disfunción celular y exfoliación de las células tubulares⁵⁰. En el 40-50% de los casos de la IRA, el flujo sanguíneo renal es normal, lo que no justificaría la importante caída del filtrado glomerular renal⁵¹. Un aumento del flujo sanguíneo renal y una disminución de las resistencias vasculares renales puede observarse en las fases iniciales de la sepsis debida a la vasodilatación producida por las prostaglandinas y óxido nítrico, así como por el aumento de la actividad del sistema cinina-callicreína intrarrenal⁵¹. La vasodilatación de la arteriola aferente y eferente, provoca una caída de la presión glomerular, y secundario a ello, del filtrado glomerular. Independientemente de la condición hemodinámica, las endotoxinas pueden causar vasoconstricción de las arteriolas renales disminuyendo la perfusión y deteriorando la función renal⁵². Por otra parte, existen efectos directos e indirectos de la endotoxemia, que tras la liberación de mediadores son responsables de la disminución del flujo sanguíneo renal, filtrado glomerular y disfunción tubular⁵².

Estudios por imagen y relación con urosepsis

Las imágenes radiológicas como la ecografía y la tomografía, permiten determinar la naturaleza, extensión y severidad de la enfermedad, estableciéndose como una herramienta útil a la hora de tomar decisiones terapéuticas⁵³.

La ecografía y la tomografía son los métodos más frecuentes para evaluación de los pacientes con sospecha de IU. La ecografía se elige inicialmente por su disponibilidad y bajo costo, aunque la tomografía se impone como el método de elección para detectar cambios inflamatorios del parénquima renal⁵³.

En lo que respecta a nuestros hallazgos imagenológicos, se observó en orden decreciente: hidronefrosis, litiasis renal, absceso renal y pionefrosis.

Un trabajo publicado con una muestra poblacional similar a la de nuestro estudio, describió como hallazgos más frecuentes cambios inflamatorios compatibles con pielonefritis, litiasis renal, hidronefrosis, absceso renal y pielonefritis enfisematosa¹³. En ese estudio, asimismo, se destacó que la tomografía es útil para detectar pielonefritis con complicaciones, pero no hubo asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos tomográficos, la clínica y parámetros de laboratorio como la duración de la fiebre, leucocitosis, piuria, urosepsis e insuficiencia renal¹³.

M. Stojadinovic *et al* evaluaron la sensibilidad diagnóstica para detectar infecciones renales supurativas con ecografía y tomografía, concluyendo que la ecografía no debe usarse como guía para detectar procesos renales supurativos; y que todos los pacientes con ecografía sin hallazgos, deben realizarse tomografía para excluir la presencia de pionefrosis, abscesos y masas tumorales, en caso de sospecha⁵³.

Varios estudios demuestran que la tomografía es superior para detectar pielonefritis complicadas en comparación con la ecografía^{13,54,55}. En este sentido, Majd M *et al* reportan una sensibilidad de 86,8% y especificidad de 87,5% de la tomografía para detectar pielonefritis, comparada con 74,3% y 56,7% de la ecografía^{13,56}.

En nuestro trabajo hubo asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de urosepsis y la presencia de hallazgos tomográficos como el absceso renal y la hidronefrosis. No se han encontrado datos en otras publicaciones donde se establezca la relación entre sepsis y hallazgos imagenológicos. Este dato resulta de especial relevancia dado que la realización de tomografía no es solicitada rutinariamente, y muchas veces queda supeditada a los hallazgos ecográficos y/o a la sospecha clínica. Esta relación establecida nos permitiría considerar la necesidad de realización de estudios de mayor complejidad en pacientes clínicamente graves, con evoluciones tórpidas o con parámetros de sepsis al ingreso.

Intervenciones quirúrgicas y relación con urosepsis

Del total de pacientes ingresados con IU, el 19.2% requirieron intervención quirúrgica. Las más frecuentes fueron el retiro de catéter doble j y la colocación del mismo. Casi un tercio de los pacientes intervenidos presentaron urosepsis.

Al respecto de este notorio porcentaje; creemos que existió condicionamiento para la recepción de patologías de resolución quirúrgica (dado que realizamos nuestro trabajo en un efector de tercer nivel), a las que no podría darse respuesta en el primer y segundo nivel de atención. Creemos que esta necesidad se evidencia fundamentalmente en dos puntos: el primero, el recurso humano, sea tanto por la disponibilidad de evaluación por equipos de Urología, como así también el acceso a los Cuidados Intensivos; y por otro lado, los recursos materiales, comprendidos en la disponibilidad de quirófanos y de equipos para la realización de instrumentaciones urológicas.

En nuestro trabajo no se encontró relación entre urosepsis e intervención quirúrgica; sin embargo existe numerosa evidencia que ha relacionado diferentes cifras de mortalidad a los procedimientos urológicos en presencia de urosepsis, mereciendo la

pena por su frecuencia, mencionar el drenaje de emergencia (ya sea con catéter doble j o nefrostomía percutánea); con una mortalidad post-procedimental que oscila alrededor del 2%¹⁸. Asimismo, también creemos relevante traer a colación un estudio que incluyó 98 pacientes con litiasis renal que requirieron drenaje de la vía urinaria de emergencia, y que reveló que la presencia de parálisis y la edad mayor eran factores de riesgo independiente al procedimiento urológico para desarrollar shock séptico, sin encontrar relación con la presencia de diabetes y la historia previa de urolitiasis¹⁸ como en otros trabajos.

Por esta evidencia contradictoria, creemos que es necesaria la realización de más trabajos locales al respecto de esta cuestión, al fin de determinar las reales implicancias de las intervenciones quirúrgicas sobre las evoluciones clínicas de los pacientes.

Evolución

Con respecto a la evolución de los pacientes con IU, podemos decir que la mortalidad de la muestra fue del 0.8%.

La tasa de mortalidad general reportada para pielonefritis varía entre amplios márgenes, del 0,3 y 12%; llegando a aumentar en pacientes con bacteriemia del 7,5% y 30%^{13,26,14,45,57}.

Uno de los estudios que evaluó mortalidad en pacientes con IU con bacteriemia, destacó que aquellos que presentaban tres o más comorbilidades, sondaje vesical y/o exposición previa a antibióticos tenían una mortalidad mayor^{26,14}.

En nuestro caso, el único paciente que obitó no presentaba bacteriemia y no tenía factores predisponentes de IU, la causa de su deceso fue progresión de enfermedad de base (cáncer en estadio IV). En este sentido, un estudio destacó que la edad mayor de 75 años, la inmunosupresión y el desarrollo de shock séptico son factores independientes que se relacionan con la mortalidad²⁰.

Finalmente, cabe mencionar que en los estudios citados, la mortalidad global osciló alrededor de 30%; pudiendo esta cifra ser explicada por la edad mayor de la población incluida en dichos estudios y por el número de comorbilidades que los pacientes presentaban.

LIMITACIONES

- No se pudo obtener información de los pacientes que ingresaron por guardia con criterios de UTI por shock séptico o urosepsis.
- No se analizó si el paciente recibió antibioticoterapia previa y si fue necesario rotar antibiótico según sensibilidad.

CONCLUSIONES

1. La infección urinaria fue más prevalente en el sexo femenino.
2. Las comorbilidades halladas con mayor frecuencia fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer y enfermedad renal crónica.
3. Dentro de los factores predisponentes más frecuentes se destaca la presencia de litiasis renal, sonda vesical permanente y diabetes mellitus.
4. El uropatógeno más frecuentemente aislado en urocultivo, hemocultivos y pacientes con desarrollo de urosepsis fue la *Escherichia coli*; con un 14% de resistencia a antibióticos de primera línea para gérmenes de la comunidad.
5. La urosepsis se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de enfermedad crónica renal, el hábito etílico, aumento en los valores de urea y creatinina, la presencia de bacteriemia subyacente, y la presencia de hallazgos tomográficos como absceso renal e hidronefrosis.
6. Hubo 1 de cada 5 pacientes que requirió de la realización de procedimientos quirúrgicos complementarios para la resolución de su episodio de IU.
7. La mortalidad reportada en nuestro trabajo fue baja.

Es nuestra intención destacar la importancia de que cada efector de salud cuente con su propia epidemiología local, a fin de facilitar la elección del antibiótico inicial a la hora de comenzar un tratamiento empírico, que considere la elevada prevalencia de gérmenes multirresistentes.

Un detalle de suma relevancia, resulta la consideración de la utilidad que demostró la realización de tomografía computada en esta población; ya que la misma brindó valiosa información al respecto de complicaciones subyacentes que no hubieran sido

diagnosticadas a través de otros métodos. Será un asunto de reflexión para el médico clínico, la utilidad de la incorporación temprana de estas nuevas tecnologías en diagnóstico temprano de complicaciones severas como abscesos renales e hidronefrosis, en pacientes con IU que presenten urosepsis al ingreso.

Dos menciones al respecto de la población incluida en el estudio: por un lado, el elevado requerimiento de instrumentaciones quirúrgicas que muy probablemente se encuentre en relación con el medio hospitalario en el cual se llevó adelante el trabajo, y por lo cual nuestros resultados de nuestro estudio tal vez puedan ser de mayor utilidad en centros de similar nivel de atención; y por el otro, la baja mortalidad hallada, donde debemos mencionar que este hecho presenta una clara relación con la falta de inclusión de pacientes críticos, que debieron ingresar primariamente a UTI y nunca fueron evaluados por Clínica Médica.

Finalmente, si bien este trabajo es uno de los primeros a nivel local en describir la prevalencia de urosepsis y de necesidad de intervención quirúrgica en pacientes con IU; consideramos necesaria y sumamente valiosa la replicación de esta experiencia en otros centros asistenciales, a fin de lograr homogeneizar los resultados obtenidos en nuestra zona y de poder emitir conclusiones extrapolables a la práctica diaria en otras salas de internación clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anthony J. Schaeffer; Edward M. Schaeffer.. Infecciones Urinarias. Campbell-Walsh Urología. Vol 1. 10ª edición. Editorial Médica Panamericana, 2015. Pág. 257 – 468.
2. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. Asociación Europea de Urología. 2010. Páginas: 1296-1421. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/17GUIA_CLINICA_SOBRE_LAS_INFECCIONES_UROLOGICAS.pdf
3. Mariel K. García. Infecciones del tracto genitourinario. En: Emilio Cecchini, Silvia E. González Ayala. Infectología y enfermedades infecciosas. 1ª edición. Buenos Aires: Journal, 2008. P. 197-204.
4. Walter E. Stamm. Infecciones urinarias, pielonefritis y prostatitis. En: Anthony S. Fauci, Dennis L. kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Sthepen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, editores. Harrison. Vol 2. 17ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2009. P. 1820-1827.
5. Jack D. Sobel, Donald Kaye. Infecciones del tracto urinario. En: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas y Bennett Compendio de enfermedades infecciosas. Barcelona, España: Elsevier, 2017. P. 37-39.
6. Christopher W. Seymour, Vincent X. Liu, Theodore J. Iwashyna, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA. Vol 375 (8): 762-774. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492875>
7. Florian Wagemlehner, Wolfgang Weidner, Kurt G. Naber. Optimal management of Urosepsis from the urological perspective. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007. Volumen 30: 390-397. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728107>

8. Rhodes, Evans, Alhazzani, Levy, Antonelli, Ferrer et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for management of Sepsis and Septic shock 2016. Intensive Care Medicine. 2017. Volumen 43: 304-377.

9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2017 Volumen 40: 11-24. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC_1/DC_40_S1_final.pdf

10. James, Oparil, Carter et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014. Volumen 311: 507-520. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1791497>

11. Levin, Stevens et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. Kidney International Supplements . 2013. Volumen 3: 19-62. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

12. Gabriel Levy Hara, Gustavo Lopardo. Consenso Argentino Intersociedades para el manejo el manejo de la Infección del Tracto Urinario. Revista Panamericana de Infectología. 2007. Volumen 4: 50-64. Disponible en: <http://www.revistaapi.com/wp-content/uploads/2014/02/mat-085.pdf>

13. Leelavathi Venkatesh, Ramalingiah Karadakere Hanumegowda. Acute Pyelonephritis - Correlation of Clinical Parameter with Radiological Imaging Abnormalities. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017. Volumen 6: 15-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28764263>

14. Bum Sik Chin, Myung Soo Kim, Sang Hoon Han, So Youn Shin, Hee Kyung Choi, Yun Tae Chae, et al. Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection patients. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2011. Volumen 52: 50-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579748>

15. Cristiana Rollino, Roberto Boero, Michela Ferro, Alessandra Anglesio, Giacomo Paolo Vaudano, Alberto Cametti, et al. Acute pyelonephritis: analysis of 52 cases. *Renal Failure*. 2002. Volumen 24: 601-608. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380905>

16. Cristiana Rollino, Giulietta Beltrame, Michela Ferro, Giacomo Quattrocchio, Manuela Sandrone, Francesco Quarello. Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients. *European Dialysis and Transplant Association*. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344777>

17. Christopher A. Czaja, Deia Scholes, Thomas M. Hooton, Walter E. Stamm. Population-Based Epidemiologic Analysis of Acute Pyelonephritis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Volumen 45: 273-280. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599303>

18. Yoshiyuki Yamamoto, Kazutoshi Fajita, Shigeaki nakazawa, Takuji Hayashi, et al. Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi. *BMC Urology*. 2012. Volumen 12: 1-5. Disponible en: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2490-12-4>

19. Brian C. Peach, Gerard J. Garvan, Cynthia S. Garvan, Jeannie P. Cimiotti. Risk Factors for Urosepsis in Older Adults: A Systematic Review. *Gerontology & Geriatric Medicine*. 2016. Volume 2: 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119864/>

20. Veronica A Buonaiuto, Ignacio Marquz, Inmaculada de Toro, Carolina Joya, Juan D Ruiz Mesa, Raimundo Seara, et al. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicates pyelonepephritis: a prospective observational single hospital-based study. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol 14: 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267459/>

21. Katsumi Shigeruma, Kazushi Tanaka, Kayo Osawa, Sochi Arakawa, Hideaki Miyake, Masato Fujisawa. Clinical Factors associated with shock in bacteremic UTI.

International Urology and Nephrology. 2013, Volumen 45: 653-657. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616061>

22. Florian ME, Christoph Lichtenstern, Caroline Rolfes, Konstantin Mayer, Florian Uhle, Wolfgang Weidner. Diagnosis and management for urosepsis. International Journal of Urology. 2013, Volumen 20:963-970. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iju.12200/abstract>

23. Xin-Hua Qiang, Tie-Ou Yu, Yi-Nan Li, and Li-Xin Zhou. Prognosis Risk of Urosepsis in Critical Care Medicine: A Prospective Observational Study. BioMed Research International. 2016. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/9028924/>

24. Ackermann, Monroe. Bacteremic urinary tract infection in older people. Journal of the American Geriatrics Society. 2000, 44: 927-933.

25. Meyers, Sherman, Mendelson, Velasquez, Srulevitch_Chin, Hubbard et al. Bloodstream infections in the elderly. American Journal of Medicine. 1999, 86:379-384.

26. Sari Tal, Vladimir Guller, Shmuel Levi, Rita Bardenstein, David Berger, Irina Gurevich, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. Journal of infection. 2005. Volumen 50: 296-305. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845427>

27. V. Spoorenberg, J. M. Prins, B. C. Opmeer, T. M. de Reijke, M. E. Huischer, S. E. Geerlings. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. Clinical microbiology and infection. 2014. Volumen 20: 476-479. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304179>

28. Gregory Nichols, Kimberly Brodovicz, Teresa Kimer, Anouk Deruaz-Luyey, Dorothee Bartels. Prevalence and incidence urinary tract and genital infections among patients with or without type 2 diabetes. Journal of diabetes and its complications. 2017. Volumen 31: 1587-1591. Disponible en: [http://www.jdcjournal.com/article/S1056-8727\(17\)30663-3/pdf](http://www.jdcjournal.com/article/S1056-8727(17)30663-3/pdf)

29. Roberto A. Ingaramo. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial. 2016. Disponible en: <file:///C:/Users/Usuario/Desktop/trabajo%20tesis/BIBLIOGRAFIA/Guia-SAHA-Full.pdf>
30. Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en diálisis periódicas. *Nefrología* 2004; 24 (6):161:171.
NUEVA CITA 2: Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología* 2014;34(3):302-16
31. Lindsay E. Nicolle. A Practical Guide to Antimicrobial management of Complicated Urinary Tract Infection. *Drug & Aging*. 2001. Volumen 4: 243-254. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11341472>
32. Philipp Schuetz, Pedro Castro and Nathan I. Shapiro. Diabetes and Sepsis: Preclinical Findings and Clinical Relevance. *Diabetes Care*. 2011 Mar; 34(3): 771–778
33. W. Koh, S. J. Peacock, T. van der Poll, W. J. Wiersinga. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Apr; 31(4): 379–388.
34. Delia Scholrd, Thomas M. Hooton, Pacita L. Roberts, Kalpana Gupta, Ann E. Stapleton, Walter E. Stamm. Risk Factors Associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Annals of Internal Medicine*. 2005. Volumen 1: 20-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630106>
35. Luis Ernesto Ponce de León. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. 2013. *Rev Med Hered*. Volumen 24: 156-161. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v24n2/v24n2r2.pdf>
36. Zafer Tandogdu, Tommaso Cai, Bela Koves, Florian Wangelhener, Truls Erik Bjerklund-Johansen. Urinary Tract Infections in immunocompromised patients with diabetes, chronic kidney disease, and kidney transplant. *European Urology Focus*. 2016. Volumen 2: 394-399. Disponible en: www.europeanurology.com/eufocus.

37. Hong Xu, Alessandro Gasparini, Junichi Ishigami, Khaled Mzayen, Duobin Su, Peter Baray. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. Volumen 12: 1399-1408. Disponible en: <http://ciasn.asnjournals.org/content/12/9/1399.abstract>

38. Fica Alberto. Diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. *Revista Chilena de Infectología*. 2015. Volumen 22: 63-74. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22n1/art09.pdf>

39. Navarrete, Soriano, González Enguita, Ponte, López. Infecciones del aparato urinario motivadas por la sonda permanente. Historia natural, mecanismos infectivos y estrategias de prevención. Una revisión de conjunto basada en nuestra experiencia clínica e investigaciones. *Revista de Urología*. 2007. Volumen 9: 1045-1056. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142007000900001

40. Carlos Pigrau Serrallach. Infección del tracto urinario. 2013. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Página 1-176. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>

41. González Monte E. Infecciones del tracto urinario. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología del Día*. <http://ww.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia.articulo-infecciones-tracto-urinario-4>.

42. W. Hirzel. Implicancia del *Staphylococcus Saprophyticus* en la patología infecciosa urinaria de la mujer. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. La Plata. Volumen 38. 2004.

43. Liliana María Ortega González. Enterococos: actualización. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2010. Volumen 9: 507-515. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000400010

44. López Vargas, Campuzano Maya. El Urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de infección del tracto urinario y uso racional de antibióticos. *Medicina&Laboratorio*. 2013. Volumen 19: 211-242. Disponible en:

<file:///C:/Users/Usuario/Downloads/EI%20urocultivo%20y%20el%20uso%20racional%20de%20los%20antibioticos.pdf>

45. Chich-Yang, Hua-Chang, kang-Ju Chou, Chien-Liang Chen, Po-Tsang Lee. The clinical impact of bacteremia in complicated pyelonephritis. The American Journal of the Medical Sciences. 2006. Volumen 4: 175-180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17031242>

46. Thomas M. Hooton. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. Infectious Disease Clinics of North America. 2003. Volumen 17: 303-332. Disponible en: [http://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520\(03\)00004-7/abstract](http://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520(03)00004-7/abstract)

47. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol. 2007;170(5):1435-1444. doi:10.2353/ajpath.2007.060872.

48. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. Mol Med. 2008;14(1-2):64-78

49. Monneret G, Venet F. A rapidly progressing lymphocyte exhaustion after severe sepsis. Crit Care. 2012;16(4):1-2

50. Toussaint S, Gerlach H. Activated Protein C for sepsis. N Engl J Med 2009;361:2646-52

51. Langerberg C, Wan L, Egi M, May N, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. Intens Care Med 2007; 1614-8.

52. A. Liétor, R. Cuadra, T. Tenorio, F. Liaño. IRA y sepsis: conceptos actuales. NefroPlus 2010;3(3):9-19.

53. M. Stojadinovic, S. Micic, D. Milovanovic. Ultrasonographic and computed tomography findings in renal suppurations: performance indicators and risks for diagnostic failure. Urologia Internationalis. 2008. Volumen 80: 389-397. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587250>

54. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, Goldman SM, Raval B, Fishman EK. Renal inflammatory disease: the current role of CT. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1997, 38:369-415
55. Goldman SM, Fishman EK. Upper urinary tract infection: the current role of CT, ultrasound and MRI. *Semin Ultrasound CT MR*. 1991, 12:335-60
56. Majd M, Blask ARN, Markle BM, Rana ES, Pahi HG, Park JS, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with 99 m-Tc DMSA, spiral CT, MR imaging and power doppler US in and experimental pig model. *Radiology*. 2001, 218:101-08.
57. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol* 2003,13:144-50.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Expreso mi consentimiento para el uso de los datos de mi historia clínica con fines de investigación, preservando el anonimato de mi identidad. Dejo constancia que he recibido toda la información necesaria de lo que implicará y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad, donde además se me explicó que los estudios a realizar no implican ningún tipo de intervención, salvo la toma de datos para fines médicos.

Dejo constancia que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el momento que yo lo decida.

APELLIDO Y NOMBRES DEL PARTICIPANTE:

LC/ LE / DNI:

FIRMA DEL PARTICIPANTE:.....

ANEXO 2

Rosario, 12 de Diciembre de 2014

Comité de Ética
Hospital Provincial de Rosario

Me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional prospectivo en el período comprendido entre Junio de 2013 y Enero de 2016 a realizarse en la sala general de internación adultos.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de posgrado de la especialidad de Clínica Médica

Adjunto el proyecto completo titulado “Infección urinaria y desarrollo de urosepsis como motivo de internación en un hospital de tercer nivel”; donde especifica el tema, los objetivos, material y métodos, variables a analizar y el consentimiento informado.

Solicito su autorización para realizar el mismo.

Agradezco su atención y espero su pronta respuesta.

ANEXO 3

Rosario, 12 de Diciembre de 2014

Comité de Docencia
Hospital Provincial de Rosario

Me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional prospectivo en el período comprendido entre Junio de 2013 y Enero de 2016 a realizarse en la sala general de internación adultos.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de posgrado de la especialidad de Clínica Médica

Adjunto el proyecto completo titulado “Infección urinaria y desarrollo de urosepsis como motivo de internación en un hospital de tercer nivel”; donde especifica el tema, los objetivos, material y métodos, variables a analizar y el consentimiento informado.

Solicito su autorización para realizar el mismo.

Agradezco su atención y espero su pronta respuesta.