



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología

Sandra Milena Sánchez González

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2016

Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología

Sandra Milena Sánchez González

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Director (a):

Doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Coinvestigadores

Doctora Lilia Andrea Rojas Garzón

Doctor Julio César Gómez Rincón

Doctora Ligia Rosa Olivera Monroy

Doctor Ricardo Sánchez Pedraza

Doctor Jesus Acosta

Enfermera Rocío del Socorro Jaimes Villamizar

Línea de Investigación:

Investigación en Infección y cáncer

Grupo de Investigación:

GREICAH

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

Dedicado a aquellas jóvenes madres que mueren día a día en las salas del Instituto Nacional de Cancerología, en una lucha incansable por compartir un poco más con sus pequeños.

Agradecimientos

Mis sinceros agradecimientos a la Doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado, docente de Infectología de la Universidad Nacional de Colombia e Infectóloga del Instituto Nacional de Cancerología por apoyarme en mi intención de luchar un poco más por aquellas mujeres, haciendo realidad un anhelo de mi corazón y llevándolo a la epidemiología e infectología clínicas. Al Doctor Jorge Alberto Cortés Luna, docente de Infectología de la Universidad Nacional de Colombia por encausarme con los primeros artículos de la búsqueda de mi qué hacer, a todos los integrantes del grupo GRIECAH por su participación en el desarrollo y ejecución de este proyecto, y al Doctor Mario Osorno, especialista en Medicina Interna del Instituto Nacional de Cancerología, por mostrarme el drama que viven nuestras pacientes y su anhelo por sobrevivir unos día más para seleccionar de la mejor forma quién cuide de sus pequeños.

Resumen

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública en Colombia y el mundo; pese a las campañas de tamización el diagnóstico se hace de forma tardía y hasta el 60% está en riesgo de obstrucción ureteral maligna. Estudios previos sugieren aumento de la morbilidad y mortalidad por el uso de nefrostomías.

Objetivos: Evaluar la morbimortalidad asociada a nefrostomías en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cérvix.

Métodos: Este es un análisis parcial de un estudio de cohorte bidireccional llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología entre mayo de 2014 y mayo de 2016, donde se calculó un tamaño de muestra de 109 pacientes, se revisaron las historias clínicas al momento de inserción de las nefrostomías y los ingresos hospitalarios posteriores para definir el motivo de hospitalización, la frecuencia de complicaciones y reintervenciones, la frecuencia de infecciones urinarias, el perfil microbiológico, la frecuencia de mortalidad y las causas de la misma.

Resultados: Se logró recoger tan solo una fracción de la muestra con 77 pacientes. El tiempo entre el diagnóstico de cáncer de cérvix y de uropatía obstructiva tuvo una mediana de 262 días; el tiempo entre el diagnóstico de uropatía obstructiva y la inserción de la nefrostomía tuvo una mediana de 19 días. En 19 pacientes los diagnósticos de uropatía obstructiva y cáncer de cérvix se realizaron de forma simultánea con inserción de la nefrostomía durante la misma hospitalización. El primer episodio de infección urinaria fue monomicrobiano, predominando los gérmenes con producción de AmpC; en las recurrencias fueron más frecuentes las infecciones polimicrobianas con aparición de cepas productoras de carbapenemasas. Los motivos de reingreso hospitalario estuvieron relacionados con el dispositivo de la vía urinaria en el 22% de los casos, en el 36,8% de los casos fueron secundarios a infección urinaria. No es posible realizar un análisis de mortalidad con validez estadística en este momento del estudio.

Palabras clave: Infección urinaria asociada a dispositivo, Nefrostomía, obstrucción ureteral maligna, cáncer de cérvix, microbiología.

Abstract

Cervical cancer is a public health problem in Colombia and the world; despite screening campaigns diagnosis is delayed and up to 60% are at risk of malignant ureteral obstruction. Previous studies suggest increased morbidity and mortality from the use of nephrostomies.

Objectives: To evaluate the morbidity and mortality associated with nephrostomies in patients with malignant ureteral obstruction secondary to cervical cancer.

Methods: This is a partial analysis of a study of bidirectional cohort conducted at the Instituto Nacional de Cancerología between May 2014 and May 2016, a sample size of 109 patients was calculated. The medical records of the time of insertion of nephrostomy were reviewed and subsequent hospital admissions to define the reason for hospitalization, frequency of complications and reoperations, the frequency of urinary tract infections, microbiological profile, the frequency of mortality and causes of it.

Results: We collected only a fraction of the sample with 77 patients. The time between diagnosis of cervical cancer and obstructive uropathy had a median of 262 days; the time between the diagnosis of obstructive uropathy and insertion of the nephrostomy had a median of 19 days. In 19 patients the diagnosis of obstructive uropathy and cervical cancer were performed simultaneously with insertion of the nephrostomy during the same hospitalization. The first episode of urinary tract infection was monomicrobial, predominantly germs with AmpC production; in recurrences they were more frequent polymicrobial infections with appearance of carbapenemases producing strains. The reasons for hospital readmission were related to the device of the urinary tract in 22% of

cases, in 36.8% of cases were secondary to urinary tract infection. Because of the actual simple, is not able to do an analysis of mortality statistically valid.

Keywords: catheter related urinary tract infection, nephrostomy, malignant ureteral obstruction, cervical cancer, microbiology.

Contenido

	Pág.
1. Uropatía Obstructiva y Cáncer de Cérnix en Colombia.....	3
2. Infecciones Urinarias Asociadas a Dispositivo	9
3. Objetivos	25
4. Materiales y Métodos	27
5. Resultados	39
6. Discusión y Conclusiones	49

Lista de figuras

	Pág.
Figura 5-1: Criterios para exclusión de las pacientes en el estudio	36
Figura 5.2: Agentes etiológicos primer episodio de infección urinaria	38
Figura 5.3: Patrones de resistencia en primer episodio de infección urinaria	39
Figura 5.4: Agentes etiológicos recurrencias de infecciones urinarias	39
Figura 5.5: Perfiles de resistencia antimicrobiana en recurrencias de infecciones urinarias	40
Figura 5.6: Perfiles de resistencia antibacteriana en recurrencias de infección urinaria	41

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4.1: Variables significativas para determinar la mortalidad	29
Tabla 5.1: Microorganismos aislados en la primera infección urinaria	38
Tabla 5.2: Microorganismos aislados en las recurrencias de infección urinaria	41

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AAC	Acetiltransferasas
AmpC	Cefalosporinasas tipo C
ANT	Nucleotidiltransferasas
APH	Fosfotransferasas
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
<i>C. urealyticum</i>	<i>Corynebacterium urealyticum</i>
CLSI	Clinical and laboratory standards institute
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
ECOG	East Cooperative Oncology Group
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
IRT	linhíbitor-resistente TEM mutante
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>
OXA	Oxacilinasas
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. stuartii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
PK/PD	Farmacocinéticos/ farmacodinámicos
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>

Introducción

El cáncer de cuello uterino es la primera causa incidente de cáncer en las mujeres colombianas con una presentación de 20,7 por 100.000 habitantes. Según la estadística del Instituto Nacional de Cancerología, desde el 2003, y a pesar de las campañas a nivel nacional para la tamización y diagnóstico precoz de esta enfermedad, menos del 40% de las pacientes se diagnostica en fases iniciales, y la mayoría de ellas se encuentra en estadios superiores a IIB al momento del diagnóstico, predominando el IIIB con un 35%¹.

El diagnóstico tardío de esta entidad, da cuenta de su alta mortalidad, considerándose la primera causa de muerte por cáncer de origen ginecológico en Colombia con cifras de 9,4 por 100.000 habitantes para el registro internacional de 2012², con el agravante de que cada vez se presenta en poblaciones más jóvenes y en su momento económicamente más activo.

En los estadios superiores a IIB dada la extensión local del compromiso tumoral, se espera encontrar compresión ureteral, siendo esta una manifestación frecuente de enfermedad neoplásica avanzada.

En la práctica clínica el médico especialista con frecuencia se ve enfrentado a responder una pregunta difícil en este tipo de pacientes: ¿Se deben realizar o no nefrostomías? Para responder esta pregunta es necesario tener en cuenta el estado de enfermedad de la paciente, la efectividad de los tratamientos instaurados o que podrían iniciarse posterior a la nefrostomía, el estado funcional de la paciente y su esperanza de vida proyectada según su compromiso tumoral, así como las complicaciones potenciales derivadas del procedimiento.

Grupos de expertos a nivel mundial han tratado de definir el beneficio o no de derivaciones urinarias paliativas teniendo en cuenta las implicaciones que tiene la realización de un procedimiento invasivo en la calidad de vida y supervivencia. Algunos

estudios han reportado un aumento en la mortalidad derivado de infecciones urinarias asociadas a dichos dispositivos, y particularmente en el Instituto Nacional de Cancerología se ha reportado una incidencia de infecciones urinarias de 3,12 infecciones por cada 100 días catéter, con una mortalidad atribuible del 37% por sepsis de origen urinario³, lo cual ha planteado la abstención terapéutica de esta medida de salvamento para las pacientes que de otra manera se esperaría fallecieran en 80% por las complicaciones propias de la nefropatía obstructiva.

Pasados 10 años del único estudio reportado en Colombia con fines similares se espera que las complicaciones derivadas del procedimiento hayan disminuido, en la medida en que la experiencia y las condiciones tecnológicas han mejorado. Además describir el perfil microbiológico de los gérmenes causantes de las infecciones urinarias en este tipo de pacientes permitirá tener la base del conocimiento para orientar el tratamiento antimicrobiano empírico.

Igualmente el conocimiento de la morbimortalidad asociada al uso de dispositivos de derivación de la vía urinaria en este grupo, permitirá conocer los factores relacionados con los desenlaces desfavorables y cuáles de estos factores pueden o no ser modificables con el fin de tratar de disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas tanto a la intervención como a sus complicaciones y establecer un modelo de predicción que permita seleccionar mejor las pacientes que serán llevadas a nefrostomía, evitando así realizarlas en un contexto clínico inapropiado que predisponga al empeoramiento del desenlace ó a la abstención terapéutica en quienes sí podrían beneficiarse del procedimiento.

1. Uropatía Obstructiva y Cáncer de Cérvix en Colombia

El cáncer de cuello uterino se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial del cual Colombia no se ha hecho ajeno; con un estimado de 528.000 casos nuevos en 2012², de los cuales el 85% suceden en los países menos desarrollados, se ha convertido en un marcador de inequidad⁴. Se considera que las regiones de alta prevalencia tienen más de 30 casos por 100.000 habitantes, donde predominan África Oriental con una prevalencia de 42,7, América del Sur con 31,5, y África Central con 30,6; las prevalencias más bajas se han documentado en Australia/Nueva Zelanda con 5,5 casos por 100.000 habitantes y Asia Occidental con 4,4².

Es la cuarta causa más común de muerte por cáncer en mujeres y la séptima causa global; para el año 2012 se presentaron aproximadamente 266.000 muertes por cáncer de cérvix en el mundo, dando cuenta del 7,5% de todas las muertes del género femenino; el 87% de dichas muertes se presentó en los países menos desarrollados, con tasas de mortalidad tan bajas en Asia Occidental como de 2 por 100.000 habitantes y tan altas como de 27,6 en África Oriental².

En Colombia es la primera causa incidente de cáncer en mujeres y es la primera causa de muerte de origen ginecológico; pese a que en el país se ha reportado un descenso progresivo de la incidencia y la mortalidad desde 1987, pasando de 14 muertes por 100.000 habitantes a 7,08 en el año 2013.⁽⁵⁻⁷⁾ En relación con un aumento de los diagnósticos en fases tempranas, menos del 40% de los casos el diagnóstico se realiza de dicha manera y la mayoría de las veces se documentan en estadios superiores al IIB (Globocan) según la clasificación FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia).⁸

Según la estadificación tumoral FIGO en estadios IIB el compromiso de la región parametrial podría suscitar compresión extrínseca de los uréteres y en el estadio IIIB hidronefrosis y disfunción renal por la misma causa o por invasión tumoral directa, conduciendo a la uropatía obstructiva específica denominada obstrucción ureteral maligna⁸.

La uropatía obstructiva es una condición que ocurre debido a la obstrucción del flujo urinario, resultando en un aumento de la presión del sistema colector que predispone a la aparición de infecciones, sepsis y deterioro progresivo de la función renal. Es una condición potencialmente fatal que requiere medidas inmediatas para descomprimir las vías urinarias⁹.

La uropatía obstructiva causada por malignidad puede deberse a compresión extrínseca tumoral, linfadenopatía retroperitoneal o invasión directa del tumor¹⁰ y es considerada de mal pronóstico¹¹ dado que usualmente se encuentra en fases avanzadas de la enfermedad¹².

A pesar de los recientes avances en las técnicas quirúrgicas, de radioterapia y quimioterapia para el tratamiento de malignidades urogenitales, estas neoplasias usualmente presentan uropatía obstructiva debido a progresión local o enfermedad pélvica metastásica; por lo cual el manejo paliativo mediante descompresión de las vías urinarias requiere de nefrostomía percutánea o stent ureteral, como métodos efectivos para mejorar la función renal¹³.

El stent ureteral es el método menos invasivo pero cuenta con las desventajas de la dificultad en su implantación, la necesidad de cambio frecuente y la corrección inadecuada de la obstrucción; el porcentaje de éxito de la implantación es de 37 a 47%^{10,14}. Domico y Dewolf reportan un alto porcentaje de falla del stent en los siguientes 30 días, llegando a ser hasta de 46% en obstrucción ureteral extrínseca¹⁴.

La inserción de stents ureterales es entonces, técnicamente difícil o incluso imposible en la presencia procesos malignos pélvicos debido a deformidades anatómicas, sangrado o

compresión ureteral; en contraposición a la inserción de nefrostomías que no presenta dificultades técnicas incluso cuando falla el stent ureteral, con un éxito del procedimiento de 96 a 100%, por lo cual son usadas con mayor frecuencia.^{10,14,15,16}

La seguridad del procedimiento está asociada a la indicación correcta, adecuado mantenimiento del catéter y de la bolsa de drenaje, se desconoce el papel de la profilaxis antimicrobiana a este respecto. La experiencia del operador combinada con la técnica son factores que aumentan la seguridad del procedimiento¹³. En manos experimentadas, la morbilidad es mínima, las complicaciones se reportan del 13,7 al 28%¹³. La hematuria que suele ceder espontáneamente en 24 a 48 horas sin requerir tratamiento se presenta en 14%, desplazamiento del tubo 12%, sangrado que requiera transfusión <5%, lesión órganos adyacentes y septicemia <1%^{17,18}. La mortalidad asociada al procedimiento se ha reportado en el 0,3% de los casos.¹³

El rol de los stents y la nefrostomía percutánea en el manejo de la uropatía obstructiva secundaria a malignidad abdominopélvica es controversial y no hay guías para indicar qué pacientes se benefician de estas intervenciones en términos de supervivencia y calidad de vida, especialmente por el riesgo de desarrollo de infecciones urinarias, dada la comunicación entre la pelvis renal y la superficie cutánea a través de un catéter conectado a un sistema de drenaje.

Se ha descrito que la decisión de llevar a nefrostomía percutánea a un paciente con obstrucción ureteral maligna debe tener en cuenta el estado del tumor y por tanto el pronóstico oncológico, plan terapéutico esperado, funcionalidad y calidad de vida. Cuando se practica en pacientes con enfermedad refractaria o metastásica o quienes no tienen opciones de tratamiento, el beneficio clínico es limitado^{17,19} por lo cual ha sido recomendada su utilización de forma temprana. Ishioka¹² confirma que pacientes con marcadores de enfermedad avanzada como la hipoalbuminemia severa, la hiponatremia, el compromiso metastásico y bajos índices de calidad de vida, tienen mayores tasas de mortalidad asociada a nefrostomias con porcentajes tan altos como el 98% a 6 meses.

Los factores descritos como de mejor pronóstico en pacientes llevados a nefrostomía percutánea por uropatía obstructiva asociada al cáncer, son la edad < 52 años y tumores primarios de próstata o cérvix los cuales tienen una supervivencia de 1 año o más en

aproximadamente 60% de los casos^{15,16}. Igualmente, los factores asociados a supervivencia corta o deterioro del estado funcional posterior a la nefrostomía fueron la albúmina sérica menor de 3 g/dl antes del procedimiento, presencia de metástasis, malignidad no resecable, imposibilidad de realizar quimio o radioterapia, cáncer gástrico o pancreático, requerimiento de diálisis antes del procedimiento, tratamiento oncológico previo y obstrucción urinaria en paciente con malignidad previamente conocida.^{10,12}

La supervivencia en los diferentes estudios posterior a la nefrostomía se ha reportado menor de 1 año⁽¹⁹⁻²¹⁾, siendo de 4,3 meses en pacientes urémicos hasta 38 días para pacientes con recaída de la enfermedad sin opciones de tratamiento oncológico.^{15,22} Solo hay un beneficio demostrado en estudios retrospectivos en la supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix no tratado o en quienes hay opciones de tratamiento viables.¹⁵ Las supervivencias reportadas en estos estudios son difíciles de evaluar en perspectiva debido al número limitado de pacientes¹⁸, pero ha sido claro que la selección inapropiada de las pacientes para llevar a nefrostomía percutánea paliativa, se asocia a mortalidades tan altas como del 67% a 6 meses¹⁶ lo cual hace necesario seleccionar mejor los pacientes candidatos a este tipo de intervención.

Las medianas de supervivencia reportadas en el Instituto Nacional de Cancerología por Cardona y colaboradores³, en pacientes con nefrostomía por cáncer de cuello uterino fueron de 7,3 a 14,9 para los dos brazos del estudio, con una frecuencia de infecciones de 3,12 por cada 100 días catéter, que condujo a una mortalidad secundaria a urosepsis del 37% de las pacientes, y que llevó finalmente a la recomendación de no uso de dispositivos de nefrostomías para la derivación de la vía urinaria en pacientes con cáncer de cuello uterino.

Según el estudio de Scott M 80% de los catéteres de nefrostomías se colonizan y tan solo 27% de los pacientes presentan infecciones urinarias, sin embargo en la literatura mundial existe controversia sobre las definiciones y criterios diagnósticos de infección urinaria asociada a dispositivo, que han llevado a dificultades operativas para uso clínico y de donde se extrapolan las indicaciones de tratamiento para los pacientes usuarios de

catéteres de nefrostomías, si bien las nominaciones se derivan de pacientes con catéteres vesicales.

La Dirección de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá,²³ ha realizado una adaptación de dichas definiciones, que son importantes para realizar una adecuada clasificación de las pacientes, describiendo cuatro criterios, de los cuales con la presencia de uno basta para realizar el diagnóstico. Definiciones que serán empleadas en este proyecto y que se definen en el apartado de la metodología.

No se conocen estudios a nivel local, ni nacional, que evalúen las variables clínicas y demográficas relacionadas con la mortalidad de las pacientes con cáncer de cuello uterino usuarias de nefrostomías, que permitan establecer cuál es la mortalidad relacionada con el uso de catéteres de derivación urinaria y sus complicaciones; también se desconoce la existencia de estudios en la literatura internacional que describan las características microbiológicas de las infecciones urinarias en pacientes con nefrostomías, con criterios diagnósticos apropiados para este tipo de dispositivos y más importante aún, no se conoce en la literatura revisada que haya un modelo de predicción de desenlace clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino y con uso de nefrostomías, de tal manera que le pueda ofrecer la intervención a quienes más se beneficien de ella.

2. Infecciones Urinarias Asociadas a Dispositivo

La definición de infección urinaria asociada a dispositivo ha sido difícil de establecer a lo largo del tiempo, sin embargo las definiciones mejor aceptadas en la actualidad son:

1. Aquella que ocurre en una persona cuyo tracto urinario ha sido invadido con una sonda durante las 48 horas previas al evento o que la posee en el momento de presentación de la enfermedad.
2. Bacteriuria significativa en un paciente con síntomas o signos atribuibles a la vía urinaria y ninguna otra fuente infecciosa alternativa.

La bacteriuria significativa entonces, es definida como aquella atribuible a la cantidad de bacterias que se encuentran en la vejiga urinaria y que no se explican solo por contaminación del dispositivo.

Múltiples estudios han tratado de determinar la cantidad de bacterias necesarias en el cultivo para considerar significativa la bacteriuria; se ha descrito que los especímenes de catéteres urinarios con 10^2 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) tienen óptima sensibilidad y especificidad en pacientes con cateterismo vesical intermitente comparados con aspirados suprapúbicos²⁴ y que en pacientes no instrumentados podrían presentar invasión tisular con los síntomas y signos propios de las infecciones urinarias; además estos pacientes tienen menos probabilidad de contaminación con flora periuretral que los pacientes sin catéteres, por lo cual se considera que un valor de 10^2 UFC refleja la bacteriuria vesical real en una persona con recambio de catéter. Cuando un dispositivo colonizado con 10^2 UFC no es removido, a las 24-48 horas puede alcanzar niveles de 10^5 UFC y por ello con mayor frecuencia se documenta este resultado en los especímenes.²⁵

Existen diversos tipos de dispositivos y técnicas utilizadas en la práctica clínica para la derivación de la vía urinaria en diversos escenarios a saber:

1. Catéteres vesicales permanentes a corto (<30 días) y largo plazo (>30 días).
2. Cateterización vesical intermitente.
3. Cateterismo con condón.
4. Catéteres ureterales.
5. Tubos de nefrostomía.

Con respecto a estos dos últimos, la literatura es escasa en cuanto a la proporción de infecciones, gérmenes causales, guías terapéuticas y necesidades de reintervención y han sido excluidos de las recomendaciones de las principales guías de manejo disponibles en la literatura.²⁶

El uso más frecuente de catéteres de la vía urinaria se presenta en el escenario intrahospitalario, especialmente en el paciente en estado crítico y en el servicio de hospitalización, en donde el uso de catéteres vesicales es tan alto como de 15 – 25% en algún momento de la hospitalización, siendo en su mayoría de uso corto, con 2-4 días en promedio.²⁶ Pese a su corta duración, pero a su alta frecuencia de uso, las infecciones urinarias asociadas a dispositivo dan cuenta de la mayor parte de Infecciones Asociadas a los Cuidados de la Salud (IACS) con un porcentaje cercano al 40%/infecciones año,²⁷ sin tener en cuenta la amplia utilización a largo plazo en los pacientes residentes en hogares de cuidado crónico con una frecuencia de 5 - 10% y tasas de bacteriuria universales, lo cual los convierte en un gran reservorio de microorganismos y un riesgo para la emergencia de resistencia bacteriana.²⁶

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud son procesos infecciosos que se presentan dentro de la atención hospitalaria y que no se encontraban en período de incubación en el momento de la admisión y que se observan durante la estancia o al alta del paciente. Pueden ocurrir en diversos ámbitos de atención tales como los hospitales, centros de atención ambulatoria, sitios de cuidado crónico y centros de rehabilitación. Se relacionan también con el uso de dispositivos médicos, procedimientos quirúrgicos,

aunque no se limitan a la presencia de los mismos;²³ de ahí que las infecciones urinarias asociadas a dispositivo sean también consideradas infecciones asociadas a los cuidados de la salud, y por tanto sus agentes etiológicos tienen alta relación con la flora nosocomial.

Las infecciones urinarias asociadas a dispositivo pueden llevar a complicaciones como prostatitis, epididimitis, orquitis, cistitis, pielonefritis, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis vertebral, artritis séptica, endoftalmitis y meningitis; todas estas entidades aumentan la morbilidad para el paciente, prolongan la estancia hospitalaria y pueden llevar a aumentos en los costos y la mortalidad.²⁸

2.1 Fisiopatología

La cateterización de la vía urinaria irrumpe los mecanismos de defensa naturales del tracto urinario facilitando el acceso de uropatógenos a través de varios mecanismos.^{29,30}

1. Introduciendo directamente un inóculo bacteriano en la vejiga con la inserción de la sonda urinaria.
2. Por vía exoluminal, generando una interfaz mucosa-catéter que facilita la adherencia y migración bacterianas.
3. Por vía intraluminal, exponiendo la mucosa a sistemas de drenaje abiertos que aumenten la colonización bacteriana del dispositivo y su ascenso al sistema urinario.

La técnica de introducción de la sonda así como la manipulación de la misma pueden aumentar el inóculo bacteriano a través de la contaminación con la flora presente en las manos y el área genital.

Bacterias unidas al catéter producen exopolisacáridos que facilitan la replicación bacteriana formando microcolonias y biopelículas maduras en tres a siete días, que posteriormente favorecen la migración a la vejiga en uno a tres días más, inicialmente de forma monobacteriana, pero dado que la protección en medio de las películas favorece el

crecimiento de múltiples bacterias con capacidad de compartir material genético de resistencia antimicrobiana finalmente se convierten en crecimientos polimicrobianos resistentes, que no necesariamente son el reflejo del patógeno causante de la infección.³¹ De ahí resulta la inquietud sobre la necesidad de aislamiento intrahospitalario a los pacientes usuarios de sondas urinarias a permanencia que puedan compartir los genes de resistencia antimicrobiana de las bacterias que colonizan los dispositivos con otros agentes de la flora nosocomial y los mismos pacientes.

La determinación del agente etiológico en las infecciones urinarias asociadas a dispositivo ha sido evaluada³² tratando de determinar la diferencia entre la cantidad de unidades formadoras de colonias en los patógenos encontrados en el cultivo tomado a través del catéter permanente contra el reemplazo del mismo, documentándose que para agentes como *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Providencia stuartii* (*P. stuartii*), *Morganella morganii* (*M. morganii*), *P. aeruginosa* y Enterococos se aislaron crecimientos hasta 10 veces más altos en el catéter permanente que en el catéter de reemplazo, no así para *E. coli* y *K. pneumoniae* cuyos aislamientos fueron similares en ambos especímenes, sugiriendo que sea menos importante para estos dos últimos agentes el cambio de catéter para disminuir el tamaño del inóculo.³²

Es importante tener en cuenta el material con el cual están fabricados los dispositivos de la vía urinaria. Aunque la mayoría de los catéteres son de látex, muchos pacientes presentan alergia al mismo, así como mayor citotoxicidad, inflamación, uretritis, estenosis, dolor y obstrucción,³³ dando cabida a catéteres de otros materiales como la silicona y silicona cubierta con plata y/o hidrogel bajo el supuesto teórico, además, de que los dispositivos de estos materiales son más resistentes a la adhesión bacteriana y que los recubiertos de plata, por su actividad bactericida retrasan la colonización. Sin embargo, un estudio prospectivo, abierto, comparando su eficacia en 3.036 pacientes hospitalizados, no encontró diferencias significativas en cuanto a su potencial para disminuir la incidencia de bacteriuria.³⁴

Algunas bacterias como *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) y

Corynebacterium urealyticum (*C. urealyticum*) tienen ureasas bacterianas con capacidad de hidrolizar la úrea, dando lugar a ascensos en el pH que favorecen depósitos de estruvita y apatita y por tanto la obstrucción litiásica y el desarrollo de bacteriemia.^{35,36,37}

2.2 Fenotipos de resistencia a antimicrobianos

Dado que los patógenos más frecuentemente aislados en infecciones urinarias son los Gram negativos, se especificarán las definiciones de los principales perfiles de resistencia y su identificación fenotípica³⁸ para tener un mayor entendimiento de la epidemiología de este tipo de infecciones y sus implicaciones terapéuticas, aclarando que la confirmación de los mecanismos de resistencia sugeridos por dichos perfiles debe realizarse por técnicas moleculares.³⁹ Los perfiles de resistencia más importantes son entonces, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), cefalosporinas tipo C (AmpC), las carbapenemasas y la resistencia a fluoroquinolonas.

2.2.1 Betalactamasas resistentes a inhibidores

Las betalactamasas resistentes a inhibidores aparecieron como mutaciones puntuales de las betalactamasas de amplio espectro TEM-1, TEM-2 o SHV-1. Una cepa que expresa una betalactamasa de tipo IRT (inhibitor- resistant TEM mutant) presentará resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas (en mayor o menor medida) y sensibilidad disminuida o resistencia a amoxicilina ácido clavulánico; mostrando además sensibilidad a todas las cefalosporinas. También se afecta la asociación ampicilina sulbactam y en menor medida piperacilina tazobactam, probablemente por la acción de la intrínseca de la piperacilina.³⁸

Se han descrito también, algunas oxacilinasas como la OXA-1, que confiere un fenotipo similar a las IRT, con resistencia a las aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, siendo resistentes a la acción de los inhibidores de betalactamasas.

Su detección puede realizarse solo en enterobacterias naturalmente sensibles a la asociación amoxicilina ácido clavulánico, por lo tanto no puede detectarse fenotípicamente en las enterobacterias naturalmente resistentes a esta asociación como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* o los bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*) portadores de betalactamasa de tipo AmpC inducible.³⁸

2.2.2 Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las betalactamasas de espectro extendido tienen la capacidad de hidrolizar las penicilinas, las oximinocefalosporinas (Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepime) y los monobactámicos, pero no las cefamicinas (Cefoxitin) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem); en las pruebas de laboratorio son inhibidas por el ácido clavulánico. Su detección en laboratorio no siempre es fácil puesto que depende de la cantidad de producción enzimática de la bacteria y la presencia o no de otros mecanismos de resistencia. Su detección se basa en la documentación de resistencia frente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y la confirmación en el laboratorio mediante la prueba de sinergia de una cefalosporina de tercera generación más ácido clavulánico.³⁸

2.2.3 Betalactamasas tipo AmpC

Las betalactamasas de la clase molecular C de Ambler hidrolizan cefalosporinas de primera, segunda generación y, en menor medida las de tercera generación, sin afectar de forma significativa las cefalosporinas de cuarta generación y los carbapenémicos. Son inhibidas por la cloxacilina, el aztreonam, el ácido borónico y sus derivados (ácido fenilborónico). La producción de AmpC puede ser constitutiva o inducible pero independientemente de su mecanismo de producción generan el mismo perfil de resistencia.³⁸

Los métodos fenotípicos de detección de betalactamasas de tipo AmpC tienen varias limitaciones importantes y no se han estandarizado los métodos por ningún comité u organización de expertos (CLSI, CASFM: Comité de l'Antibiogramme de la Sociedad Francesa de Microbiología, EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Un marcador fenotípico muy utilizado para diferenciar la producción de AmpC de la de BLEE es la resistencia a ceftioxitina; los aislados con fenotipo AmpC generalmente son resistentes a ceftioxitina, a diferencia de los productores de BLEE que suelen ser sensibles.

2.2.4 Carbapenemasas

Las carbapenemasas son enzimas agrupadas en diferentes clases moleculares de Ambler con actividad betalactamasa capaces de hidrolizar carbapenémicos. El grupo más importante está constituido por las metalobetalactamasas pertenecientes a la clase B, con un perfil hidrolítico que incluye a todos los betalactámicos con excepción del aztreonam, sin inhibición por los inhibidores (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam). Son inhibidas por agentes quelantes de cationes divalentes como el EDTA y compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico o el ácido dipicolínico.⁴²

Otro grupo importante está constituido por las carbapenemasas de clase A, con pérdida marcada de la sensibilidad a los carbapenémicos e hidrólisis del aztreonam y en menor medida a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. No son inhibidas por el EDTA, se inhiben parcialmente por el ácido clavulánico y el tazobactam. Epidemiológicamente, las betalactamasas más representativas de este grupo son las denominadas KPC; este grupo de enzimas hidrolizan las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, con menor tasa de hidrólisis de las cefamicinas. Son inhibidas por el ácido borónico, que es su marcador fenotípico.

Algunas carbapenemasas de clase A son variantes de las BLEE que hidrolizan de forma eficiente penicilinas y cefalosporinas y muy débilmente carbapenémicos; así como también variantes de OXA con hidrólisis poco eficiente de los carbapenémicos y

prácticamente inexistente de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, documentándose fenotípicamente cepas resistentes a las penicilinas, sus asociaciones con inhibidores y carbapenémicos pero sensibles a las cefalosporinas.

2.2.5 5. Resistencia a quinolonas

La resistencia a quinolonas se alcanza por una acumulación de mutaciones en los genes de las topoisomerasas, hiperexpresión de bombas de expulsión activa, alteraciones de las porinas, protección de la diana molecular, modificación de las quinolonas por la acetiltransferasa AAC(6')-Ib-cr o las bombas de expulsión activa, lo cual les confiere una resistencia de clase.⁴²

2.2.6 5. Resistencia a aminoglucósidos

El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es la inactivación enzimática, a través de tres mecanismos: Acetilación (Acetiltransferasas: AAC), fosforilación (Fosfotransferasas: APH) y adenilación (Nucleotidiltransferasas: ANT); Cada enzima reconoce ciertos aminoglucósidos específicos lo cual confiere cierto tipo de resistencia. Otros mecanismos identificados son las mutaciones que afectan la difusión pasiva a través de la membrana externa, las porinas o la estructura del polisacárido. La interpretación del antibiograma debe ser cuidadosa dado que cepas que reportan sensibilidad in vitro deben interpretarse como intermedia según la expresión de la enzima; así:³⁹

- a) Cepa sensible a amikacina con sensibilidad intermedia o resistente a tobramicina o netilmicina y sensible a gentamicina: debería interpretarse sensibilidad intermedia a amikacina, ya que puede tratarse de la producción de la enzima AAC (6').

- b) Disminución aislada del halo de inhibición de gentamicina (16 - 19 mm): debe considerarse sensibilidad intermedia a gentamicina por producción de la enzima AAC (3)-I.
- c) Si la gentamicina es resistente o presenta un halo de inhibición reducido al igual que la tobramicina: Se considera sensibilidad intermedia a tobramicina por presencia de la enzima ANT (2”).
- d) Cuando el halo de inhibición de la netilmicina está reducido (19-22 mm): debe interpretarse como sensibilidad intermedia a la misma si también están reducidos los halos de gentamicina y tobramicina, pues puede estar presente la enzima AAC (3)-II o AAC (3)-IV.

2.3 Epidemiología de las infecciones urinarias asociadas a dispositivo en Colombia

Según el último boletín epidemiológico para Bogotá, en el año 2010⁴³ se reportaron 15.065 casos de infecciones asociada a los cuidados de la salud (IASCS) de las cuales 2.326, correspondieron a infecciones urinarias sintomáticas, es decir al 15,4%, ocupando el segundo lugar en frecuencia, precedida de las infecciones de sitio operatorio. Los microorganismos aislados en los servicios de hospitalización de adultos fueron *Escherichia coli* (19,7 %), *Klebsiella pneumoniae* (13,5 %) y *Staphylococcus aureus* (10,6%),⁴³ además de *Pseudomonas aeruginosa*.⁴⁴

Con respecto a las infecciones asociadas a dispositivos, la infección urinaria asociada a catéter es la causa más común de infección relacionada al cuidado de la salud y da cuenta del 30% de las infecciones adquiridas en el hospital. La incidencia de colonización es cercana al 3-7% por día en relación con el uso de catéteres permanentes, con una tasa global de infección asociada a sonda vesical en todas las Unidades de Cuidado Intensivo (UCIs) de 3,9 casos por 1.000 días catéter.⁴³ De gran importancia es este evento dado que se asocia con bacteriemia hasta en el 1% de los casos y que confiere una mortalidad hasta del 13% en quienes la padecen.⁴³

En el boletín epidemiológico de la red GREBO que incluye 28 instituciones de Bogotá, 2 Manizales, 1 Villavicencio, 1 Ibagué, 1 Tunja, 1 Neiva, 2 Cundinamarca y 2 Valledupar; para el año 2015⁴⁴ se realizó un análisis de datos sobre aislamientos de importancia hospitalaria como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) en las áreas de hospitalización y cuidado intensivo tanto de los pacientes pediátricos como de los adultos, sin tener en cuenta datos obtenidos de los servicios de urgencias. El análisis de los fenotipos de resistencia bacteriana se realizó según la norma del Instituto de estándares clínicos y de laboratorio CLSI, por sus siglas en inglés (Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI) 2014, con excepción de los puntos de corte para la cefotaxima los cuales correspondían a los valores anteriores.

En el seguimiento realizado durante los años 2001 – 2014 se obtuvieron 533.116 aislamientos, de los cuales 350.967 fueron de los servicios de hospitalización y 181.949, de cuidado intensivo. En ambos servicios los principales microorganismos fueron *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, siendo aislados más frecuentemente de orina en el servicio de hospitalización y de sangre en cuidado crítico, seguido por muestras urinarias.⁴⁴

En ambos servicios los reportes microbiológicos y de susceptibilidad resistencia fueron similares, con aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), del 16,3% y 25,1% respectivamente, la resistencia a carbapenémicos en *E. coli* alcanzó 1,2%, pero en *K. pneumoniae* se reportan porcentajes de resistencia a carbapenémicos hasta de 23,9%. Para *E. cloacae*, el porcentaje de resistencia a carbapenémicos alcanzó el 9% para imipenem. En *A.baumannii* se observó resistencia a carbapenémicos del 69,2% para meropenem y del 71.2% para imipenem, colistina 0% y tigeciclina 4,2%. Para *P. aeruginosa* los porcentajes de resistencia frente piperacilina/tazobactam fueron del 27.1%, cefepime 23.3%, carbapenémicos 30%, ciprofloxacina 19.1% y amikacina 17.1%. Para *S. marcescens* se observó una resistencia

a ceftriaxona del 41%, cefepime 47.6% y carbapenémicos del 14.1% superando los reportes de resistencia de los años anteriores.⁴⁴

Con respecto al aislamiento de cocos Gram positivos, para *S. aureus* se observaron porcentajes de resistencia para oxacilina del 23,1%, eritromicina del 19%, clindamicina del 9% y no se documentaron aislamientos resistencia a vancomicina ni linezolid. En *E. fecalis* se encontraron solo 1,9% de los aislamientos resistentes a ampicilina, sin crecimiento de cepas resistentes a vancomicina ni linezolid; y para *E. faecium* el reporte de resistencia a vancomicina fue 28%, con una disminución considerable con respecto al año anterior (43,6%).⁴⁴

2.4 Diagnóstico

Según las recomendaciones del CDC de Atlanta⁴⁵ las infecciones urinarias asociadas a dispositivo se clasifican en aquellas que comprometen el tracto urinario, las que afectan el sistema urinario, entendido como compromiso renal, ureteral, vesical, uretral, del espacio retroperitoneal o perinéfrico y las infecciones urinarias asintomáticas bacteriémicas.

2.4.1 Infecciones del tracto urinario asociadas a dispositivo

Con respecto al diagnóstico de infección del tracto urinario asociado a dispositivo se deben cumplir tres de los siguientes criterios:

1. Tener catéter de la vía urinaria durante más de dos días previos al evento con:
 - a. Dispositivo inserto en el día del inicio de los síntomas.
 - b. Que el dispositivo se haya retirado el día previo al inicio de los síntomas.
2. Al menos uno de los siguientes signos y síntomas:

- a. Fiebre >38,0°C.
 - b. Dolor suprapúbico.
 - c. Dolor en el ángulo costovertebral.
 - d. Urgencia urinaria.
 - e. Poliuria.
 - f. Disuria.
3. Urocultivo con no más de dos especies de microorganismos identificados y al menos uno de ellos con recuento bacteriano >10⁵ UFC/ml.

Es de aclarar que las sondas vesicales pueden producir por sí mismas poliuria, urgencia urinaria y disuria, y que dichos síntomas no deben tenerse en cuenta en pacientes que tengan el dispositivo inserto en el momento del inicio sintomático. A su vez, la cateterización de la vía urinaria genera cambios inflamatorios en la mucosa en todos los pacientes, produciendo piuria, nitritos y esterasa leucocitaria positivos sin significado patológico específico.⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾

2.4.2 Infecciones del sistema urinario asociadas a dispositivo

Para realizar el diagnóstico de Infección del sistema urinario asociada dispositivo se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

1. Aislamiento de un microorganismo desde un líquido o tejido afectado, diferente a la orina.
2. Identificación de un absceso o evidencia de otra infección en una evaluación anatómica gruesa, durante un procedimiento invasivo o en examen histopatológico.

3. Que el paciente presente al menos uno de los siguientes signos o síntomas:
 - a. Drenaje purulento del sitio u órgano afectado.
 - b. Documentación de bacteriemia asociada a una imagen que demuestre la infección (Ecografía, tomografía, resonancia magnética, gammagrafía).

2.4.3 Infecciones urinaria asintomática bacteriémica

Para el diagnóstico de Infección urinaria asintomática bacteriémica, es necesario cumplir los tres criterios a continuación:

1. Paciente asintomático.
2. Urocultivo positivo con no más de dos especies de organismos identificados y al menos uno de ellos con más de 10⁵ UFC/ml.
3. Que al menos una de las bacterias aisladas en el urocultivo coincida con el aislamiento de la muestra de orina.

Los siguientes microorganismos se excluyen de los causales de infección urinaria:

- *Candida spp.*
- Mohos
- Hongos dimórficos
- Parásitos

2.5 Tratamiento

La decisión terapéutica en las infecciones urinarias asociadas a dispositivo deberá basarse en la gravedad clínica del paciente, los microorganismos más probables y los perfiles de resistencia locales para el abordaje empírico inicial, así como los factores de

riesgo para gérmenes específicos como la exposición antibiótica en los dos (2) meses previos para inducción de BLEE, el uso de cefalosporinas para la selección de infecciones por enterococo, o el hallazgo de infecciones o colonizaciones previas por patógenos de relevancia epidemiológica.³⁰

2.5.1 Manejo empírico según la gravedad

Se considera que la cistitis aislada es infrecuente, aunque puede presentarse tras la retirada de la sonda, en cateterismos de corta duración y en pacientes sin patología urológica previa. No existen estudios con pautas de tratamiento más cortas por lo cual se recomienda una duración de 7 días mínimo, que podrá realizarse de forma ambulatoria.

Cuando los pacientes no han recibido tratamiento antibiótico previo y se considera bajo el riesgo de infección por *P. aeruginosa* los betalactámicos con asociación de inhibidor como amoxicilina ácido clavulánico son la primera línea de elección, en caso contrario una opción aceptable es la fosfomicina, dada su actividad contra las enterobacterias, incluyendo *Pseudomonas*.

En los pacientes que se presentan con pielonefritis y/o sepsis urinaria el tratamiento deberá realizarse por vía parenteral con cubrimiento empírico de enterobacterias, *P. aeruginosa* y enterococo; recordando que en los pacientes críticos es ideal el uso de infusión continua de betalactámicos para mejorar sus parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD); a su vez la colistina o polimixina B deben darse inicialmente en dosis de carga para permitir alcanzar los niveles séricos y tisulares necesarios para el control de la infección.

Cuando está disponible el Gram de orina se puede seleccionar el cubrimiento antimicrobiano empírico según el resultado del mismo:

1. **Coloración positiva para Gram positivos:** En pacientes en quienes se considera baja probabilidad de *S. aureus* meticilino resistente una opción terapéutica es la amoxicilina ácido clavulánico; sin embargo en poblaciones con alta prevalencia de *S. aureus* meticilino resistente o en quienes presentan alergia a los betalactámicos se recomienda el inicio de vancomicina.
2. **Coloración positiva para Gram negativos:** Las alternativas para el cubrimiento de las enterobacterias que incluyen *Pseudomonas* son piperacilina/tazobactam o los carbapenémicos.
3. **Si el Gram no se realizó:** Si existe factor de riesgo para enterococo deberá adicionarse ampicilina al manejo instaurado contra enterobacterias.

2.5.2 Antibioticoterapia dirigida

Cuando se dispone del resultado del urocultivo con antibiograma, el tratamiento deberá re-direccionarse a cubrir específicamente el germen aislado; si se sospecha la presencia de enzimas tipo IRT u OXA por resistencia a los inhibidores se deberá prescindir de tratamientos con las asociaciones de betalactámicos con sulbactam o clavulanato. Según el perfil de susceptibilidad in vitro a piperacilina/tazobactam podrá utilizarse debido a la actividad propia de la piperacilina. Es importante evitar el uso de cefepime y fluoroquinolonas en pacientes con estos aislamientos por el riesgo de inducción de producción de BLEE.

En bacterias con producción de BLEE el grado de hidrólisis frente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y monobactámicos puede variar según el tipo y el nivel de producción, con reportes de sensibilidad in vitro a algunos antibacterianos; sin embargo el CLSI recomendaba informar las cepas con fenotipo BLEE como resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam independiente del halo de inhibición o la concentración mínima inhibitoria (CMI), a su vez EUCAST recomienda interpretar como intermedios los resultados sensibles y como resistentes los intermedios.

En los aislamientos en los cuales se detecta la producción de AmpC, plasmídica o cromosómica, es aconsejable recomendar el uso de anti- microbianos alternativos a las cefalosporinas, aunque no existen criterios unificados al respecto.^{50,51}

Los microorganismos productores de carbapenemasas suelen tener un perfil multirresistente que afecta aminoglucósidos, fluoroquinolonas y el trimetoprim sulfametoxazol, lo cual limita las posibilidades terapéuticas. Las alternativas disponibles son la tigecilina y la colistina, aunque también deberán guiarse por el perfil de susceptibilidad en el antibiograma. En el caso de las metalobetalactamasas podría considerarse el aztreonam como tratamiento de elección.

En los casos en que la infección urinaria sea producida por *E. faecalis* su alta sensibilidad a la ampicilina facilita su uso como antibiótico de primera línea.

Si después de 3-4 días de tratamiento antimicrobiano continúa aislándose la misma especie bacteriana se recomienda repetir las pruebas de sensibilidad para determinar si se ha producido un incremento en la resistencia a betalactámicos.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Evaluar la morbimortalidad asociada a la derivación percutánea de la vía urinaria en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología durante los meses comprendidos entre mayo 2014 y mayo 2016.

3.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar desde el punto de vista demográfico, clínico y microbiológico las pacientes llevadas a derivación percutánea de la vía urinaria.
2. Determinar la frecuencia de mortalidad general de la población a estudio.
3. Establecer la frecuencia de mortalidad relacionada con la derivación de la vía urinaria.
4. Documentar la tasa de mortalidad en pacientes con infecciones urinarias asociada a dispositivo y obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino.
5. Determinar qué variables demográficas, clínicas o microbiológicas se asocian con los distintos tipos de mortalidad analizados en el estudio.
6. Determinar la morbilidad asociada al procedimiento en la derivación percutánea de la vía urinaria.
7. Determinar la incidencia de reintervención derivativa de la vía urinaria, por cualquier causa, en la población a estudio.
8. Determinar la incidencia de infecciones urinarias asociadas a dispositivo.

Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología

9. Documentar el perfil microbiológico de los gérmenes causantes de infecciones urinarias asociadas a dispositivo en de la población a estudio.
10. Describir los perfiles de sensibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos de las infecciones urinarias asociadas a dispositivo en de la población a estudio.

4. Materiales y Métodos

Este es un análisis parcial, como requisito de grado de la Universidad Nacional de Colombia, que hace parte de un estudio de cohorte bidireccional que incluye un componente retrospectivo que ya culminó y uno prospectivo que del cual está por iniciarse su ejecución; financiado con recursos de Inversión de la Nación con el código Institucional C41030110-016 y además hace parte del convenio interinstitucional con la Universidad Nacional de Colombia, entre dos Instituciones públicas del Estado; se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de cérvix a quienes se les hubiera realizado derivación percutánea de la vía urinaria tipo nefrostomía percutánea en el Instituto Nacional de Cancerología, de forma inicial o por reintervención, durante las fechas comprendidas entre el primero de mayo de 2014 y el primero de mayo de 2016. Fueron excluidas las pacientes con obstrucción ureteral maligna por otro diagnóstico oncológico y para el componente prospectivo aquellas mujeres que no deseen participar en el estudio.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa PASS® teniendo en cuenta el desenlace relacionado con la mortalidad general; con base en estudios previos⁵ que estiman una proporción de incidencia de mortalidad de 80%^{6,7}, se propone encontrar esta proporción de 0,8 utilizando intervalos de confianza del 95% y un nivel de precisión de 0,17. De esta manera, con un tamaño de muestra de 109 se esperaría encontrar dicho estimador dentro de un límite inferior de 0,715 y uno superior de 0,88518.

Para el componente retrospectivo se realizó una revisión completa de todas las historias clínicas de las mujeres que fueron llevadas a nefrostomía a partir del momento en el cual se les realizó la intervención y hasta su defunción; a quienes continuaron con vida en el momento de finalización de la inclusión se les realizará el seguimiento mensual y hasta

por 12 meses, lo que hace parte del componente prospectivo que actualmente se encuentra en ejecución.

La captación de las pacientes se realizó a través de los servicios de consulta externa, hospitalización, urgencias y radiología intervencionista, verificando todas aquellas pacientes a quienes se les hubiera realizado pielografía durante las fechas de interés para luego aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se creó un instrumento de recolección de datos y episodios de hospitalización en REDCap™ donde se consignaron todas las variables de interés a través de un sistema de doble digitación independiente, con posterior cruce de las bases de datos y corrección de las inconsistencias.

Para el componente prospectivo, se realizará consentimiento informado verbal a todas las pacientes que se encuentren con vida y para quienes se encuentren fallecidas al momento del inicio del estudio, se establecerá contacto con los familiares con el objetivo de indagar por hospitalizaciones o reintervenciones extrahospitalarias y condiciones al momento de morir, con miras a obtener la información necesaria para determinar la causa de muerte.

El seguimiento se realizará de forma telefónica a todas las pacientes de manera mensual para determinar la supervivencia y aparición de complicaciones; el último día de cada mes el investigador recolector de los datos informará a un comité de mortalidad conformado por 4 expertos (quienes no tendrán comunicación entre sí al respecto de los casos a analizar): 1 especialista en infectología, 1 especialista en oncología, 1 especialista en medicina interna y 1 especialista en ginecología la cantidad de defunciones y los números de identificación de las pacientes para establecer la causa de muerte de cada una de las personas incluidas en el estudio y determinar su relación con la realización de nefrostomías.

Cada uno de los integrantes del comité evaluador de mortalidad tendrá 5 días para entregar su concepto al investigador recolector de datos, quien realizará un consolidado de los resultados del comité, y por unanimidad determinará la causa de muerte y su

relación con la intervención, en los casos en los cuales no se presente una única causa de muerte, se realizará una junta presencial y en caso de no llegar a un consenso, se realizará un análisis de sensibilidad sobre dichas muertes.

Al finalizar los 12 meses de seguimiento telefónico de las últimas pacientes captadas en el mes de mayo de 2016, es decir en mayo 2017, o antes si todos los desenlaces son fatales, se realizará nuevamente la verificación de la calidad de la base de datos, posteriormente se efectuará la exportación de la misma al programa estadístico para el análisis respectivo.

En cuanto al diagnóstico de infección urinaria asociada a la nefrostomía se tuvieron en cuenta los criterios del CDC para infección del tracto y el sistema urinario asociada a catéter:²³

- **Infección del tracto urinario asociada a catéter:**

Utilización de catéter en vía urinaria >2 días o retirado antes del inicio sintomático con al menos uno de los siguientes síntomas o signos: Fiebre: $T > 38.0^{\circ}\text{C}$, dolor suprapúbico, dolor en el ángulo costovertebral, urgencia urinaria, poliuria, disuria, urocultivo positivo con no más de 2 patógenos $\geq 10^5$ UFC.

- **Infección del sistema urinario asociada a catéter:**

Al menos uno de los siguientes criterios: aislamiento de microorganismo de algún fluido diferente a orina, absceso o evidencia de infección evidente, procedimiento invasivo o biopsia. Asociado al menos a uno de los siguientes: Fiebre: $T > 38.0^{\circ}\text{C}$, o dolor localizado y drenaje purulento o bacteriemia con imagen que sugiera origen de la misma en el sistema urinario.

El urocultivo se procesó en el sistema PhoenixTM 100 y la interpretación de los perfiles fenotípicos de resistencia se hizo de acuerdo a las normas del CLSI 2014.

Buenas Prácticas Clínicas

Este estudio cumple con todas las normas de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación. Con la financiación del estudio se contrató una coordinadora operativa y Monitoría de Investigaciones del INC asignó un Profesional que cumple las funciones de monitor del estudio y es el responsable de garantizar la idoneidad y la garantía de la calidad de la información.

4.1 Definición de las variables

Se tuvieron en cuenta las variables que según los estudios clínicos y la literatura revisada tenían impacto sobre la mortalidad de las pacientes con obstrucción ureteral maligna derivada con nefrostomías, secundario a cáncer de cérvix y aquellas consideradas hipótesis nulas para la investigación.

4.1.1 Variables significativas

Tabla 4.1: Variables significativas para determinar la mortalidad.

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Edad en años cumplidos	Discreta	En años
Índice de Comorbilidad de Charlson	Tenía el paciente una alta comorbilidad	Categorica	0: >3 Alta comorbilidad
			1: 2-3 comorbilidad intermedia
			2: <1 baja comorbilidad
Tiempo entre el diagnóstico y la nefrostomía	Tiempo en días entre el diagnóstico de compresión ureteral y la realización de la	Continua	Tiempo en días

	nefrostomía		
Complicaciones	Complicaciones posteriores al procedimiento - Hematuria - Desplazamiento catéter - Sangrado que requiera transfusión - Lesión de órganos adyacente Muerte	Categórica	0=Ninguna
			1: Si
Reintervenciones	Recibió la paciente reintervenciones de la derivación percutánea de la vía urinaria	Categórica	0: No
			1: Si
Profilaxis antibiótica	Recibió la paciente profilaxis antibiótica previa al procedimiento	Categórica	0: No
			1: Si
Infecciones urinarias	Número de infecciones del paciente posteriores al procedimiento	Discreta	Número de infecciones
Absceso perirenal	Presentó la paciente abscesos perirrenales	Dicotómica	0=No
			1=Sí
Antibiótico empírico	Recibió la paciente terapia antibiótica inicial apropiada	Categórica	0: No apropiado
			1: Apropiado
Fallecimiento	Fallecimiento del paciente durante el seguimiento	Dicotómica	0=No
			1=Sí
Tiempo fallecimiento	Tiempo transcurrido en días entre la realización del procedimiento y el fallecimiento del paciente	Continua	Tiempo en días
Índice Karnofsky	Puntaje entre 0 y 100 del paciente en la escala de karnofsky	Discreta	Puntaje de la escala de

**Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en
pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello
uterino en el Instituto Nacional de Cancerología**

			Karnofsky
ECOG (East Cooperative Oncology Group)	Resultado de la escala ECOG del paciente	Categórica	0=ECOG
			1=ECOG 1
			2=ECOG 2
			3=ECOG 3
			4=ECOG 4
			5=ECOG 5
Quimioterapia	Recibió la paciente quimioterapia previa a la inserción de las nefrostomías	Categórica	0=No
			1=Sí
Radioterapia	Recibió la paciente radioterapia previa a la inserción de las nefrostomías	Categórica	0=No
			1=Sí
Enfermedad metastásica	Presencia o no de metástasis del cáncer previo a la inserción de las nefrostomías	Dicotómica	0=No
			1=Sí
Fístulas	Presencia o no de fístulas	Dicotómica	0=No
			1=Sí
Uro y nefrolitiasis	Presencia o no de uro y nefrolitiasis	Dicotómica	0=No
			1=Sí
Hidronefrosis	Grado de hidronefrosis reportada en imagen	Categórica	1=Grado 1
			2=Grado 2
			3=Grado 3
			4=Grado 4
Urgencia dialítica	Diagnóstico de urgencia dialítica	Dicotómica	0=No

	definida con mínimo uno de los siguientes: sobrecarga de volumen que no responde a diuréticos, hiperkalemia refractaria, acidosis metabólica refractaria, síntomas urémicos (encefalopatía o pericarditis o diátesis hemorrágica urémica).		1=Sí
Resolución de la urgencia dialítica	Mejoría de los criterios que llevaron a diagnosticar la urgencia dialítica	Dicotómica	0=No
			1=Sí
Creatinina	Valor de la creatinina en mg/dl, tomado al ingreso hospitalario, el egreso y el valor máximo reportado durante la hospitalización.	Continua	Valor de creatinina
Nitrógeno ureico	Valor del nitrógeno ureico en mg/dl, tomado al ingreso hospitalario, el egreso y el valor máximo reportado durante la hospitalización.	Continua	Valor del nitrógeno ureico
Albúmina	Valor de la albúmina en gr/dl tomado al ingreso hospitalario, el egreso y el valor mínimo reportado durante la hospitalización	Continua	Valor de la albúmina
PCR	Niveles de PCR en mg/dL tomados al ingreso hospitalario, el egreso y el valor máximo reportado durante la hospitalización	Continua	Valor de PCR
Sodio	Valor del sodio en mEq/Lt tomado al ingreso hospitalario, el egreso y el valor mínimo reportado durante la hospitalización	Continua	Valor del sodio

**Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en
pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello
uterino en el Instituto Nacional de Cancerología**

Duración de la hospitalización posterior a la nefrostomía	Cantidad total de días que el paciente está hospitalizado luego de realizar la nefrostomía.	Continua	Número de días
Hospitalización posterior	Número de hospitalizaciones del paciente posteriores al procedimiento	Continua	Número de hospitalizaciones
Causa de la hospitalización	Patología que causó la hospitalización del paciente posterior a la nefrostomía	Categorica	0=No hospitalizado

4.1.2 Hipótesis Nulas

Se plantean como hipótesis nulas del componente analítico que no hay asociación entre la mortalidad y ninguna de las siguientes variables:

1. Edad.
2. Comorbilidad.
3. Complicaciones.
4. Reintervención.
5. Infección urinaria.
6. Antibioticoterapia empírica inicial.
7. Funcionalidad.

En términos de coeficientes de regresión se plantea que todos los HR de las anteriores variables independientes son iguales a 1.

4.2 Análisis Estadístico

Para el componente descriptivo se utilizarán las herramientas convencionales: medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión en el caso de variables continuas, y porcentajes en el caso de variables categóricas. Los estimadores de

frecuencia se abordarán, no solo como proporciones de incidencia, sino como tasas de incidencia; en ambos casos se reportarán los intervalos de confianza del 95%. Para el caso del cálculo de tasas de incidencia se asume que las pérdidas al seguimiento se manejarán como censuras a la derecha: de esta manera se calcularán los valores de paciente/tiempo aportados por cada paciente durante el seguimiento, independientemente de la presencia de censura o de evento. Los patrones de mortalidad serán abordados descriptivamente mediante la estimación de funciones de supervivencia y se graficarán con el método de Kaplan-Meier. Para el componente analítico relacionado con el análisis de patrones de asociación con los diferentes tipos de mortalidad se usarán inicialmente modelos de riesgos proporcionales de Cox; el supuesto de proporcionalidad de los riesgos se evaluará mediante herramientas gráficas. Ante la violación de supuestos de proporcionalidad de riesgos que no puedan manejarse mediante transformación de variables o con la incorporación de covariables dependientes del tiempo, se recurrirá al modelamiento paramétrico, la selección del mejor modelo paramétrico se hará con base en las características de la función de peligro y mediante la comparación de criterios de Akaike y de información bayesiano.

Loa análisis se realizarán con el programa R. Las pruebas de hipótesis relacionadas con coeficientes de regresión serán evaluadas como pruebas a dos colas y se utilizará un nivel de significación del 5%. Para los modelos multivariados, asumiendo un número probable de 80 eventos, se propone el siguiente listado de variables independientes: edad, índice de comorbilidad, complicaciones, reintervenciones, infecciones urinarias, antibioticoterapia empírica inicial y funcionalidad. Como variables dependientes se incorporarán en cada modelo, los tiempos hasta el desenlace particular.

Variabes del estudio:

Las siguientes variables serán medidas para fines del cumplimiento de los objetivos planteados en el estudio:

Medidas de desenlace:

- Mortalidad por cualquier causa

Mortalidad global en pacientes con cáncer de cuello uterino por todas las causas.

- Mortalidad atribuible a derivación percutánea de la vía urinaria

Mortalidad en pacientes con cáncer de cuello uterino y derivación percutánea de la vía urinaria, en quienes el comité de mortalidad del estudio definió como secundaria a la derivación.

- Mortalidad asociada a infección urinaria

Mortalidad secundaria a infecciones urinarias en las pacientes del estudio.

- Incidencia de complicaciones
Número de casos en que se presentaron complicaciones asociadas la derivación de la vía urinaria.
- Incidencia de reintervenciones
Número de veces en que fue necesario repetir la derivación percutánea de la vía urinaria.
- Incidencia de infecciones urinarias:
Número de casos en que se presentaron infecciones urinarias asociadas a la derivación percutánea de la vía urinaria.

4.3 Consideraciones Éticas

Según la resolución N°8430 de 1993 del Ministerio de Salud (Ministerio de Protección Social) Sección título II, capítulo 1; artículo 11, dadas las características del estudio en el que los datos se recolectaron de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología y que no se realizaron intervenciones médicas durante el periodo de estudio, este tipo de investigación fue considerada como estudio sin riesgo y sin potencial de causar daño biológico, psicológico o social, por lo cual solo se obtuvo el consentimiento informado verbal de las personas incluidas en el trabajo, sin necesidad de la firma del mismo, previa autorización del comité de ética de la Institución. Así mismo fue presentado y aprobado

por el Comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

5. Resultados

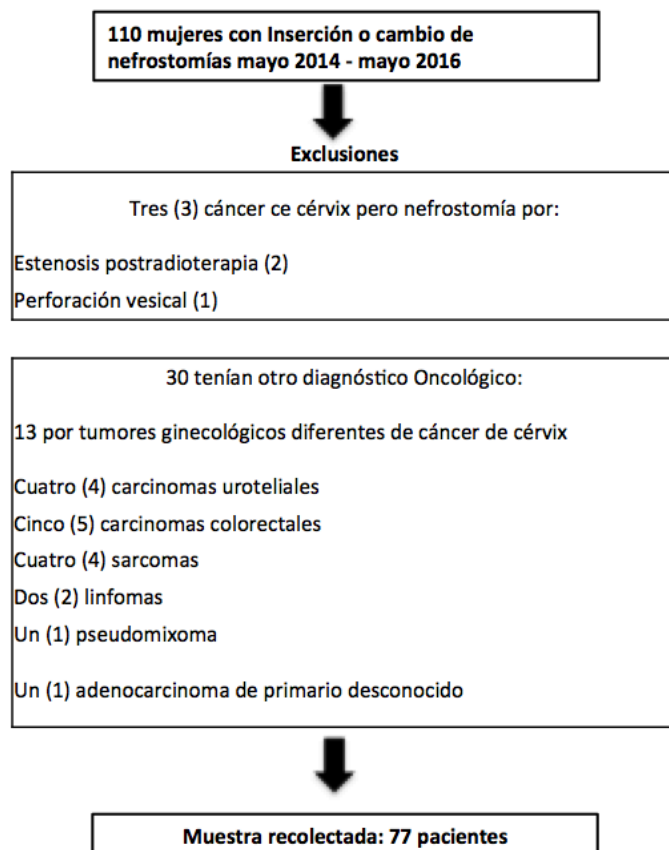
Durante el periodo de reclutamiento se captaron 110 mujeres a quienes se les realizó inserción de nefrostomías o cambio de las mismas en el Instituto Nacional de Cancerología de mayo de 2014 a mayo de 2016. De este grupo de pacientes tres tenían cáncer de cérvix pero la indicación de la inserción de las nefrostomías fue por estenosis postradioterapia y una por perforación vesical por lo cual fueron excluidas del estudio. Las 107 pacientes restantes, presentaban obstrucción ureteral maligna de diversos orígenes oncológicos a saber: 77 por cáncer de cérvix, 13 por tumores ginecológicos diferentes de cáncer de cérvix, cuatro (4) carcinomas uroteliales, cinco (5) carcinomas colorectales, cuatro (4) sarcomas, dos (2) linfomas, un (1) pseudomixoma y un (1) adenocarcinoma de primario desconocido. Fig. 1. Por lo tanto fueron excluidas 30 pacientes por obstrucción ureteral maligna secundaria a otro diagnóstico oncológico. No se documentaron pacientes menores de 18 años con cáncer de cérvix.

Para la población de 77 pacientes recolectadas, la mediana de edad fue de 50 años, con un intervalo entre 27 y 78 años, el 21% de las pacientes presentaba enfermedad metastásica al momento de la inserción de las nefrostomías; a su vez el 38 y 39% de las pacientes había recibido quimioterapia y radioterapia con anterioridad respectivamente. El 25% de ellas tuvo fístulas en algún momento del seguimiento y solo 5% presentaron uro o nefrolitiasis. Solo a 6 pacientes (8%) se les realizó la inserción de la nefrostomía en urgencia dialítica, dada por edema pulmonar en un caso, hipercaliemia refractaria a manejo médico en otro caso y encefalopatía urémica en los cuatro casos restantes.

Con respecto a la funcionalidad el 24,7% de la pacientes presentaba un Índice de Karnofsky al momento de la inserción de las nefrostomías del 100%, 15,6% de 90%, el 18,2% de 80%, 16,9% de 70%, 16,9% de 60% y solo 8% menos de 50%; lo cual se

correlaciona con la escala de ECOG (East Cooperative Oncology Group) de 0 en 24,7% de los pacientes, 68,9% de 1 a 2 y 6,5% de 3 a 4.

De las pacientes a quienes se les realizó nefrostomía, se identificó que solo 55 (71,4%) de ellas presentaban hidronefrosis, de las cuales 3,5% fueron grado I, 31,5% grado II, 31,5% grado III y 33,3% grado IV. El 66% de las nefrostomías tuvo disposición bilateral, 14% unilateral izquierda y el 20% unilateral derecha. La inserción de las mismas por primera vez se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología en el 58% de los casos, con un tasa de complicaciones tanto intra como extrainstitucionales del 4%, las cuales estuvieron representadas solo por hematuria que no requirió soporte transfusional. El 12% de las pacientes tuvieron reintervención en algún momento del seguimiento secundarias a obstrucción en el 11%, desplazamientos en el 22%, mal estado del dispositivo 11%, disfunción del mismo 11% e infecciones urinarias en el 44% de los casos.

Figura 5.1. Criterios para exclusión de las pacientes en el estudio.

El tiempo entre el diagnóstico de cáncer de cérvix y de uropatía obstructiva tuvo una mediana de 262 días con un rango intercuartílico de 570 días; el tiempo entre el diagnóstico de uropatía obstructiva y la inserción de la nefrostomía tuvo una mediana de 19 días con un rango intercuartílico de 82 días. En 19 pacientes los diagnósticos de uropatía obstructiva y cáncer de cérvix se realizaron de forma simultánea con inserción de la nefrostomía durante la misma hospitalización.

El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 13,4 meses (IC 95% 0.37 – 140) con una proporción de 0,26 eventos/mes y una tasa de 1,3 muertes/100 pacientes/mes. Hasta este momento del estudio el 25% de las pacientes ha fallecido, y el 40% de ellas no

**Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en
pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello
uterino en el Instituto Nacional de Cancerología**

presentó infección urinaria en ningún momento de su seguimiento. El tiempo entre la inserción de las nefrostomías y el diagnóstico de la primera infección urinaria fue de 119 días con un rango intercuartílico de 171 días.

Se presentaron 279 reingresos hospitalarios en el grupo de seguimiento desde el momento de la inserción de las nefrostomías hasta el fallecimiento o el fin de recolección de los datos (1 de mayo de 2016), con una tasa de reingresos de 3,6 por paciente con un rango entre 0 y 33. Los motivos de reingreso hospitalario estuvieron relacionados con el dispositivo de la vía urinaria en el 22% de los casos (13% obstrucción del catéter, 5% disfunción del catéter, 4% desplazamiento), en el 36,8% de los casos fueron secundarios a infección urinaria, 10% dolor no controlado, 13% sangrado genital, 5% fístulas, 3% progresión del cáncer, 3% otro proceso infeccioso, 1% descompensación de otra patología de base.

En el tiempo de seguimiento 43% de las pacientes presentaron infecciones urinarias diagnosticadas por el médico tratante, el 23,3% se presentaron en la misma hospitalización de la inserción de la nefrostomía o en el primer ingreso hospitalario luego del procedimiento, 76,7% restantes se presentaron en hospitalizaciones posteriores; en el primer episodio de infección urinaria, se obtuvo urocultivo positivo en 82% de los casos; el cuatro por ciento (4%) de dichas infecciones tuvieron bacteriemia asociada. En los reingresos hospitalarios se presentaron 77 casos de infección urinaria, con una tasa de recurrencia del 40%, se presentaron 29,9% de las pacientes en primer episodio, 16,9% en reinfección y 1,3% en falla terapéutica. Se obtuvieron 56 urocultivos positivos (91,8%) y se presentaron 5 bacteriemias (18,5%).

De todas las causas de reingreso hospitalario el 36,8% correspondieron a infecciones urinarias, de ellas el 18,1% fueron infecciones urinarias por primera vez y el 81,8% restantes fueron recurrencias, ya sea de la primera hospitalización o de las rehospitalizaciones. De las pacientes que presentaron infección urinaria durante la

hospitalización en que se realizó la inserción de las nefrostomías 41% requirió entre dos (2) a cinco (5) nuevas hospitalizaciones por recurrencia de la infección.

Para el primer episodio de infección urinaria los gérmenes aislados se describen en la tabla 5.1 y gráfica 5.2.

Tabla 5.1. Microorganismos aislados en la primera infección urinaria.

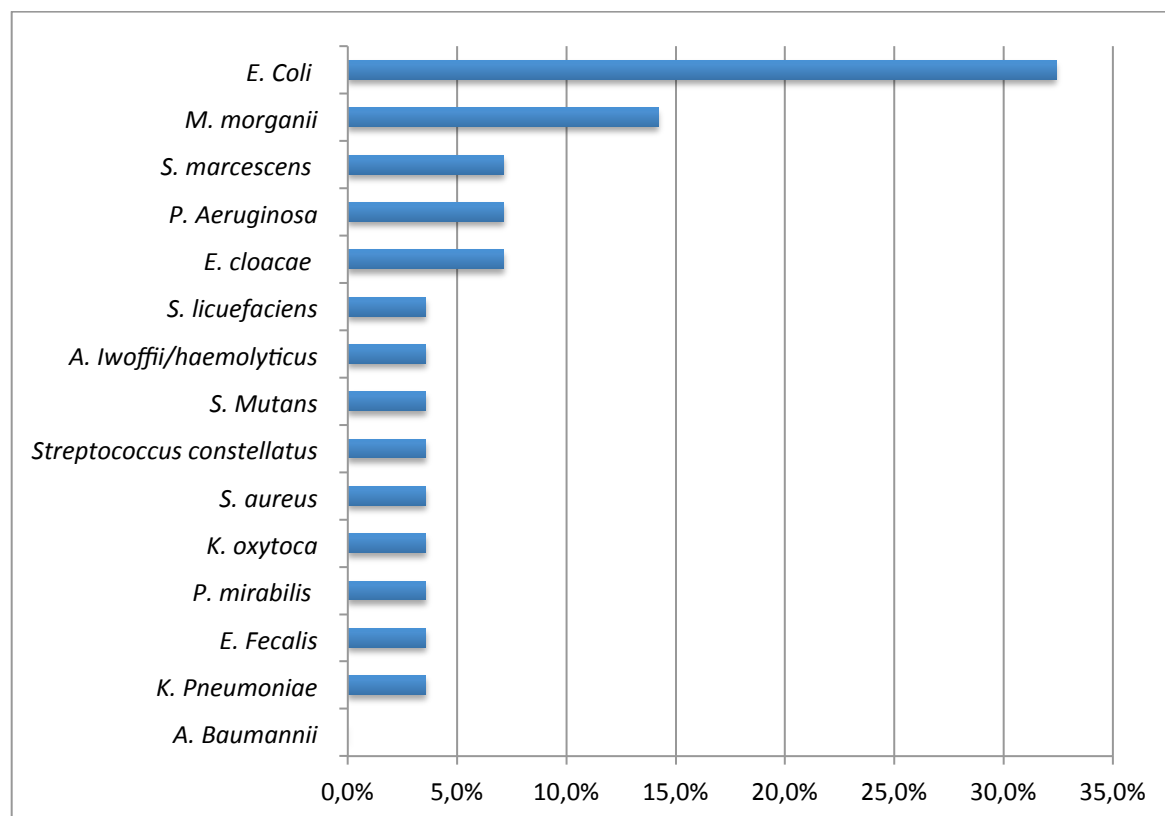
Microorganismo	%	n
<i>E. coli</i>	32,40%	9
<i>M. morgani</i>	14,20%	4
<i>E. cloacae</i>	7,10%	2
<i>P. aeruginosa</i>	7,10%	2
<i>S. marcescens</i>	7,10%	2
<i>K. pneumoniae</i>	3,60%	1
<i>E. faecalis</i>	3,60%	1
<i>P. mirabilis</i>	3,60%	1
<i>K. oxytoca</i>	3,60%	1
<i>S. aureus</i>	3,60%	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	3,60%	1
<i>S. mutans</i>	3,60%	1
<i>A. lwoffii/haemolyticus</i>	3,60%	1
<i>S. licuefaciens</i>	3,60%	1
<i>A. baumannii</i>	0,00%	0

Los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos en los episodios de primera infección urinaria Graf.5.3 fueron de patrón natural para *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*,

**Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en
pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello
uterino en el Instituto Nacional de Cancerología**

A. Iwoffii/haemolyticus, *P. mirabilis*, *S. mutans*, *Streptococcus constellatus* y *S. aureus*. En *E. coli* 11% de los aislamientos fueron BLEE y AmpC, con resistencia además a quinolonas y aminoglucósidos en 44% de los casos. Para *E. cloacae* los dos aislamientos encontrados fueron AmpC y uno de ellos tenía además resistencia a aminoglucósidos. Para *K. oxytoca* el único aislamiento tuvo fenotipo de resistencia AmpC y además era resistente a los aminoglucósidos. Como era de esperarse, para los aislamientos de *S. licuefaciens*, *S. marcescens* y *M. morganii* se reportó patrón de resistencia AmpC, en todos los casos desreprimido, y en 50% de los casos para *S. marcescens* resistente a aminoglucósidos.

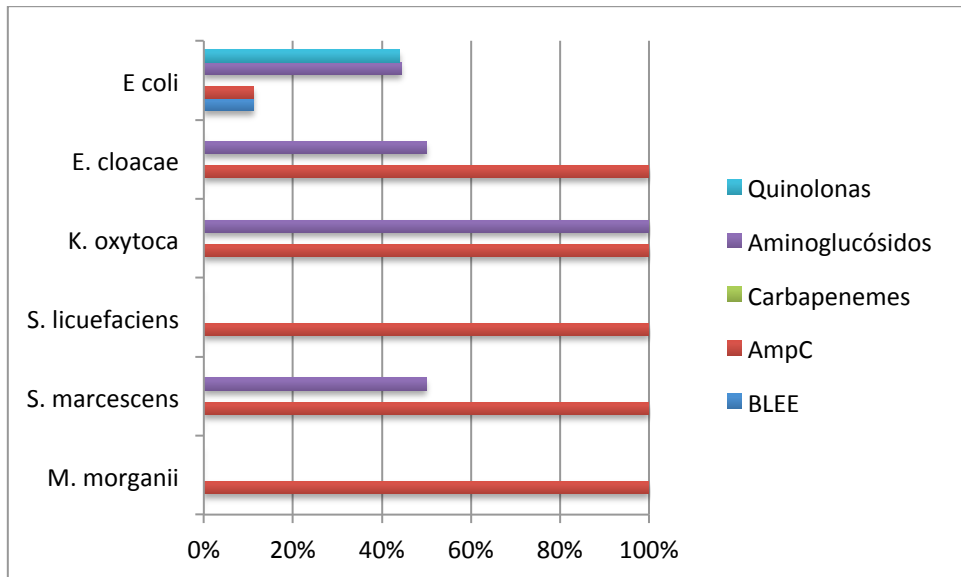
Figura 5.2. Agentes etiológicos primer episodio de infección urinaria



Para las recurrencias de infecciones urinarias los gérmenes aislados se reportan en la tabla 5.2 y gráfico 5.3.

Los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos en las recurrencias de infección urinaria fueron de patrón natural para *E. aerogenes*, *K. ascorbata*, *E faecalis*, *P. vulgaris*. Los aislamientos de *E. coli* fueron en 29% de los casos productores de AmpC y en 35% BLEE, 35% presentaron resistencia a aminoglucósidos y 47% a quinolonas. *S. marcescens* demostró en el 100% de los urocultivos patrón desreprimido de AmpC y resistencia a aminoglucósidos. Tanto *C. freundii*, como *M. morgani*, *S. maltophilia*, *S. liquefaciens*, *K. oxytoca* y *E. cloacae* tuvieron producción de AmpC, este último además en el 40% de los casos con resistencia a quinolonas. De los aislamientos de *P. aeruginosa* el 50% fueron productoras de BLEE, 50% resistentes a asociación de penicilinas con inhibidores y 25% resistentes a quinolonas y amiooglucósidos. *P. mirabilis* presentó en el 11% de los casos producción de AmpC, así como resistencia a aminglucósidos y en 22% resistencia a quinolonas.

Figura 5.3. Patrones de resistencia en primer episodio de infección urinaria



Cuando se considera de forma global el perfil de resistencia antimicrobiana independiente del germen Gráf.5.6 64% de los aislamientos fueron AmpC en los reingresos hospitalarios, 29,2% fue resistente a aminoglucósidos, 18,6% a quinolonas, 11,7% a la asociación de penicilinas con inhibidor, 11,6% fue productor de carbapenemasas y el 8,3% de BLEE.

**Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en
pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello
uterino en el Instituto Nacional de Cancerología**

Tabla 5.2. Microorganismos aislados en las recurrencias de infección urinaria.

Microorganismo	%	n
<i>E. coli</i>	22,30%	17
<i>P. mirabilis</i>	11,80%	9
<i>K. oxytoca</i>	11,80%	9
<i>K. pneumoniae</i>	9,20%	7
<i>E. faecalis</i>	7,90%	6
<i>P. aeruginosa</i>	5,20%	4
<i>P. vulgaris</i>	5,20%	4
<i>E. faecium</i>	3,90%	3
<i>E. cloacae</i>	2,60%	2
<i>M. morgani</i>	2,60%	2
<i>S. maltophilia</i>	2,60%	2
<i>S. liquefaciens</i>	2,60%	2
<i>S. aureus</i>	2,60%	2
<i>P. putida</i>	2,60%	2
<i>A. baumannii</i>	1,30%	1
<i>S. marcescens</i>	0,013	1
<i>K. ascorbata</i>	1,30%	1
<i>E. aerogenes</i>	1,30%	1
<i>C. freundii</i>	1,30%	1

Figura 5.4. Agentes etiológicos de las infecciones urinarias recurrentes

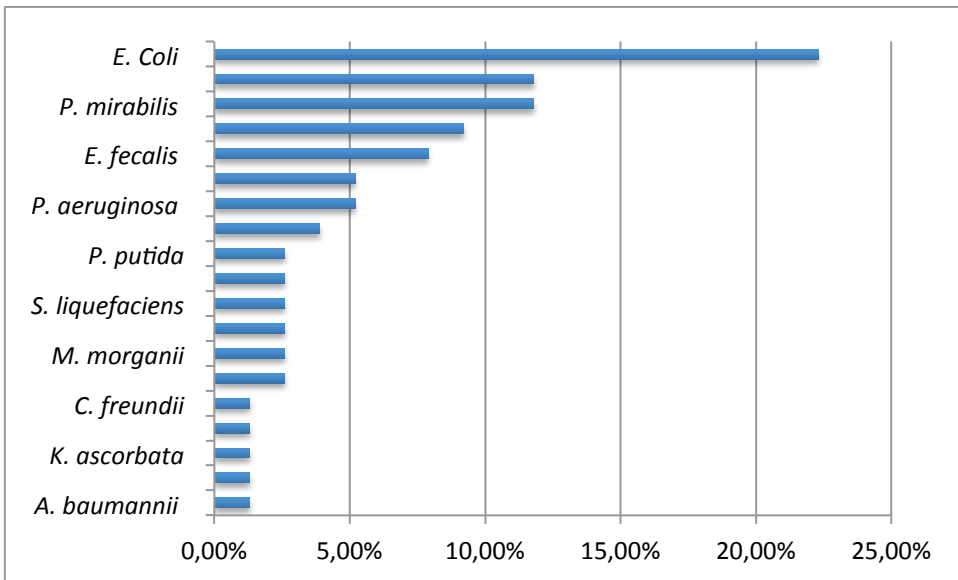
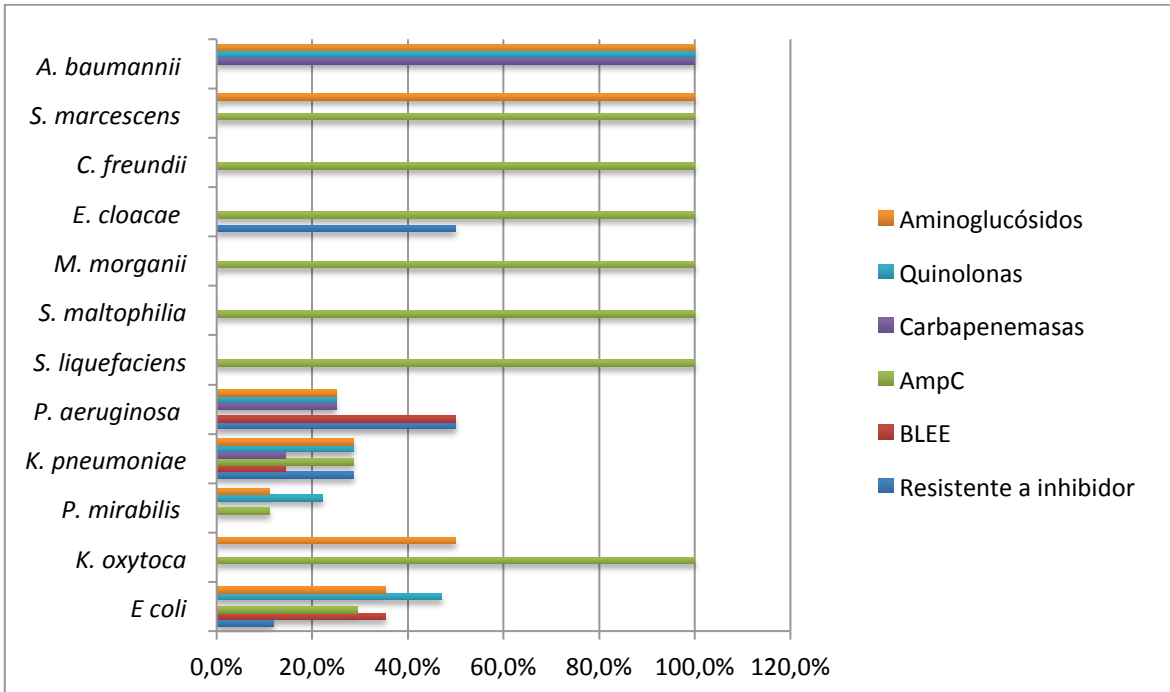
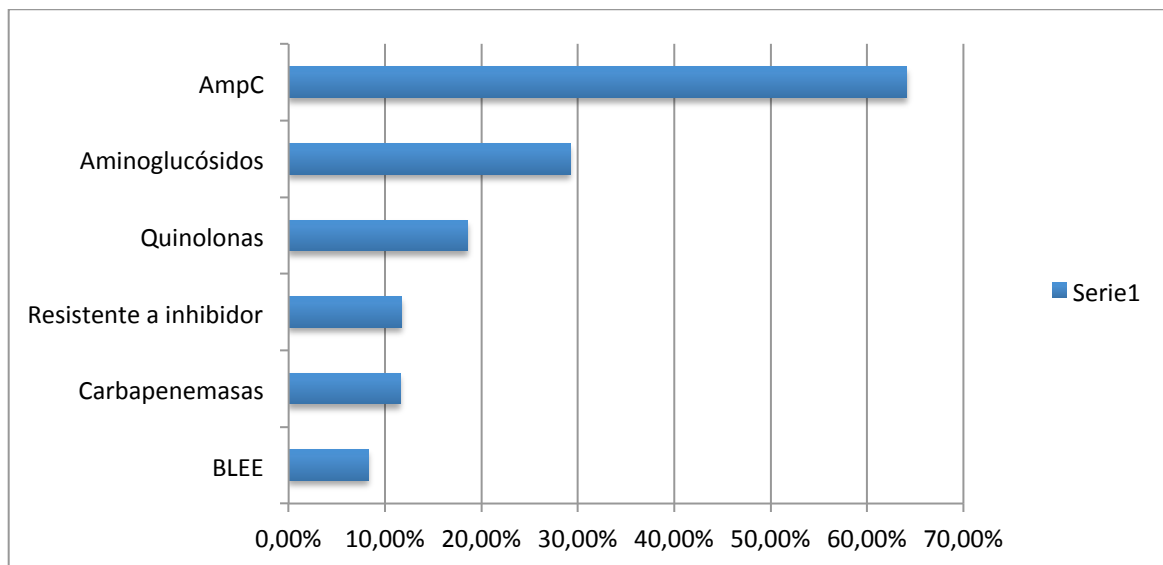


Figura 5.5. Perfiles de resistencia antimicrobiana en las infecciones urinarias recurrentes por germen



Morbimortalidad asociada a derivación percutánea de la vía urinaria en pacientes con obstrucción ureteral maligna secundaria a cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología

Figura 5.6 Perfiles de resistencia antibacteriana en infección urinaria recurrente



El análisis sobre las causas de mortalidad global, así como mortalidad relacionada con el procedimiento y con las infecciones urinarias se realizará cuando se complete el tamaño de la muestra y se termine el seguimiento estipulado para el componente prospectivo; a su vez se espera también poder identificar probables variables demográficas, clínicas o microbiológicas que puedan estar relacionadas con las mismas.

6. Discusión y Conclusiones

Las pacientes llevadas a derivación percutánea de la vía urinaria en el Instituto Nacional de Cancerología por cáncer de cérvix son en su mayoría mujeres jóvenes pero con una alta carga de comorbilidad dada por la neoplasia y el deterioro de la función renal. Pese a ello, presentan índices de funcionalidad altos que las hicieron candidatas a la derivación de la uropatía obstructiva con fines terapéuticos hasta en 70% de las pacientes evaluadas, quienes no habían recibido tratamiento previo contra el cáncer, lo cual contrasta con un proporción similar pero en relación inversa con el estudio de Cardona y col.³ en el cual 65% de las pacientes fueron llevadas a nefrostomías con intención paliativa³.

La incidencia de complicaciones relacionadas con la derivación de la vía urinaria ha disminuido considerablemente a lo largo del tiempo, siendo así que para este grupo de pacientes solo 4% presentaron complicaciones dadas por hematuria leve que no requirió soporte transfusional, mientras que en el estudio de Cardona y col.³ se presentaron complicaciones hasta en 57,2% de las pacientes, de las cuales 13,2% presentó sangrado después del procedimiento; 26%, alteraciones hidroelectrolíticas; 12%, abscesos intra o perirrenales, y 6% infección en el sitio de inserción, se reportaron además, en dicho estudio casos de choque hemorrágico. La incidencia de reintervenciones fue del 12% vs 54%³, con predominio de la indicación en infecciones urinarias (44%) y el desplazamiento de los catéteres (22%), lo cual plantea la posibilidad de estudios prospectivos que evalúen la fijación y las condiciones de desplazamiento que permitan optimizar medidas al respecto.

En relación con las complicaciones infecciosas la incidencia fue similar a la reportada con cualquier dispositivo de la vía urinaria,²⁶ y similar a la descrita por Cardona y col.³ no se presentaron abscesos perirrenales o retroperitoneales y la incidencia de bacteriemias

también fue similar a la reportada para otros dispositivos como las sondas vesicales,²⁶ lo cual sugiere que estas pacientes se enfrentan a un riesgo similar al de todos los pacientes con catéteres de la vía urinaria, a diferencia de lo concluido por Cardona y col.³ en el que la mortalidad atribuible a sepsis de origen urinario fue de 37%.

Los principales agentes microbiológicos causantes del primer episodio de infección urinaria fueron *E. coli* (9/32,4%), *M. morganii* (4/14,2%), *S. marcescens*, *E. cloacae* y *P. aeruginosa* (2/7,1%, respectivamente), *K. pneumoniae*, *E. fecalis*, *P. mirabilis*, *A. lwoffii/haemolyticus*, *S. liquefaciens*, *S. mutans*, *Streptococcus constellatus*, *S. aureus* y *K. oxytoca* (1/3,6%, respectivamente), con predominio de producción de AmpC y resistencia a aminoglucósidos. Llama la atención la baja frecuencia de infecciones por *S. aureus* en este grupo de pacientes comparada con el estudio de Cardona y col.³ cuyos aislamientos de este microorganismo fueron hasta del 13,9%, sin que se tenga descripción de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de dicha serie para evaluar el comportamiento de la flora de la institución en estos 10 años de diferencia.

En las recurrencias se documentó aumento de la frecuencia de infecciones polimicrobianas y multirresistentes, los aislamientos fueron *E. coli* (17/ 22,3%), *K. oxytoca* y *P. mirabilis* (9/ 11,8%, respectivamente), *K. pneumoniae* (7/9,2%), *E. faecalis* (6/7,9%), *P. vulgaris* y *P. aeruginosa* (4/5,2%, respectivamente), *E. faecium* (3/3,9%), *P. putida*, *S. aureus*, *S. liquefaciens*, *S. maltophilia*, *M. morganii* y *E. cloacae* (2/2,6%, respectivamente), *C. freundii*, *E. aerogenes*, *K. ascorbata*, *S. marcescens* y *A. baumannii* (1/1,3%, respectivamente). En 64% de los casos el agente etiológico fue productor de AmpC, 29% resistente a aminoglucósidos, 18% a quinolonas y 11,6% productor de carbapenemasas.

Si bien el tiempo de seguimiento es superior al de otras series⁸⁻¹⁰, la mediana de supervivencia no ha aumentado de forma significativa para este reporte con respecto a los datos descritos por Cardona y col.³, los datos parciales apuntan a una disminución de la mortalidad en cierto grupo de pacientes que deberá tenerse en cuenta para el análisis

posterior. Por ahora, no es posible realizar un análisis sobre la mortalidad dado que no se alcanzó la recolección de la muestra completa en el tiempo estipulado y para lograrlo será necesario ampliar el tiempo de reclutamiento. No se encontraron otros estudios similares en la literatura con los cuales fuera posible contrastar los resultados del presente estudio.

6.1 Conclusiones

La derivación percutánea de la vía urinaria a través de tubos de nefrostomías en pacientes con obstrucción ureteral maligna es una intervención terapéutica de uso frecuente tanto en neoplasias originadas en el cuello uterino como en otras localizaciones pélvicas y retroperitoneales. La mayoría de las pacientes de este estudio fueron mujeres jóvenes pero con una alta carga de comorbilidad dada por la neoplasia y el deterioro de la función renal. La frecuencia de presentación de infecciones urinarias asociadas a nefrostomía es similar a la reportada en otras series con cualquier otro dispositivo de la vía urinaria, resaltando que en el 40% de este grupo de paciente no se presentaron infecciones urinarias en el seguimiento; las complicaciones de las nefrostomías han sido menores.^{3,13,14}

Es llamativa la documentación de infecciones urinarias monomicrobianas en el primer episodio de infección urinaria por gérmenes con fenotipo de resistencia principalmente AmpC y la aparición de procesos polimicrobianos en las recurrencias, que además están relacionados con aumento de la resistencia bacteriana e infecciones por bacterias productoras de BLEE y carbapenemasas, con aumentos en el reporte de E. coli BLEE hasta del 300% para los seguimientos (35% en recurrencia contra 11% en el primer episodio de infección urinaria).

Si bien la mediana de supervivencia no ha aumentado^{15,16} de forma significativa para este reporte, los datos parciales apuntan a una disminución de la mortalidad en cierto grupo de pacientes que deberá tenerse en cuenta para el análisis posterior, cuando se disponga de la muestra completa y el análisis por el comité de mortalidad, que permita alcanzar validez de los resultados de forma estadística y clínica. La incidencia de complicaciones en el Instituto Nacional de Cancerología relacionadas con el procedimiento han disminuido en comparación con estudios previos^{3,11,12}. La determinación de las variables demográficas, clínicas o microbiológicas asociadas con los distintos tipos de mortalidad serán analizadas luego de que se complete el tamaño de muestra y se realicen los comités de mortalidad.

6.2 Recomendaciones

Dada la limitación para el análisis de los datos con el tamaño de muestra actual y que en el tiempo propuesto para la recolección de la muestra no fue posible reunir la muestra de pacientes calculada, se solicitará una enmienda al protocolo del proyecto de investigación para ampliar el tiempo de la recolección de los datos hasta que se obtenga la totalidad de pacientes necesarias para analizar las frecuencias y causas de mortalidad. No se recomienda el uso de la información contenida en este trabajo para la toma de decisiones clínicas dado que con la modificación del tamaño de la muestra podría cambiar el análisis.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Cancerología [Internet]. Bogotá: Anuario Estadístico; 2008. [Citado el 25 de mayo de 2016]; Disponible desde: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estadistico/2008/Anuario2008.pdf>.
2. GLOBOCAN. [Internet]. Francia. 2012. [Citado el 28 de mayo de 2016]; Disponible desde: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. Cardona A, Cortés J, Garzón J, et al. Mortalidad y complicaciones asociadas a nefrostomías percutáneas en pacientes con cáncer avanzado de cuello uterino. *Rev Colomb Cancerol* 2005;9(3): pp. 73-81.
4. Palacio-Mejía L, Rangel-Gómez G, Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003; July; 45 (3): pp. S315-S325.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwid. *CancerBase No.5*, versión 2,9, Lyon: IARC Press 2004.
6. Ministerio de salud y Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal de Cancer 2012-2021. Bogotá. 2012.
7. Consejo Nacional de política económica y social. CONPES 140, Plan Nacional de desarrollo. Bogotá. 2011.

8. Álvarez C, Castro E, Martín J, et al. Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino. RAR. 2012 March; 76 (2): pp. 168 – 171.
9. Brin E, Schiff M, Weiss R. Palliative urinary diversion for pelvic malignancy. J Urol 1975;113 (5):619–622.
10. Wong L, Cleeve L, Milner A, Pitman A. Malignant Ureteral Obstruction: Outcomes After Intervention. Have Things Changed? J Urol 2007;178(1):178-83.
11. Aravantinos E, Anagnostou T, Karatzas A, Papakonstantinou W, Samarinas M, Melekos M. Percutaneous Nephrostomy in Patients with Tumors of Advanced Stage: Treatment Dilemmas and Impact on Clinical Course and Quality of Life. J of Endourology 2007 Nov: 21(11): 1297-302.
12. Ishioka j, Kageyama Y, Inoue M, Higashi Y, Kihara K. Prognostic Model for Predicting Survival After Palliative Urinary Diversion for Ureteral Obstruction: Analysis of 140 Cases. J Urol 2008 Aug;180(2):618-21.
13. Carrafiello D, Laganà D, Mangini M, Lumia D, Recaldini C, Bacuzzi A et al. Complications of percutaneous nephrostomy in the treatment of malignant ureteral obstructions: single-centre review. Radiol Med 2006 Jun;111(4):562-71.
14. Hyeon J, Lee SW, Gyun J, Kim G, Oh SJ. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? Urology 2004 Nov;64(5):895-9.
15. Romero FR, Broglio M, Pires SR, Roca RF, Guibu IA, Perez MD. Indications for Percutaneous Nephrostomy in Patients with Obstructive Uropathy due to Malignant Urogenital Neoplasias. Int Braz J Urol. 2005 Mar-Apr;31(2):117-24.

16. Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, Banerjee M, Becker H, Pontes JH et al. Outcome of palliative urinary diversion in the treatment of advanced malignancies. *Cancer*. 1999 Feb 15;85(4):998-1003.
17. Sood G, Sood A, Jindal A, Verma DK, Dhiman DS. Ultrasound Guided Percutaneous Nephrostomy for Obstructive Uropathy in Benign and Malignant Diseases. *Int Braz J Urol*. 2006 May-Jun;32(3):281-6.
18. Soto M, Solís CV, Burgos B, Beltrán V. La nefrostomía percutánea como técnica resolutive de la uropatía obstructiva: revisión de 105 casos. *Actas Urol Esp*. 2000 Jul-Aug;24(7):568-72.
19. Dienstmann R, da Silva Pinto C, Tutungi Pereira M, Avila Small M, Gil Ferreira C. Palliative Percutaneous Nephrostomy in Recurrent Cervical Cancer: A Retrospective Analysis of 50 Consecutive Cases. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Aug;36(2):185-90.
20. Emmert C, Raßler J, Köhler U. Survival and quality of life after percutaneous nephrostomy for malignant ureteric obstruction in patients with terminal cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259: 147–151.
21. Givens ML, Wethern J. Renal Complications in Oncologic Patients. *Emerg Med Clin N Am*. 2009 May;27(2):283-91.
22. Wilson JR, Urwin GH, Stower MJ. The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005 Jan;87(1):21-4.
23. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá, D.C. Dirección de Salud Pública. Criterios Diagnósticos de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud a ser utilizados para la notificación al subsistema de vigilancia epidemiológica de IACS en Bogotá D.C. Bogotá. 2010.

24. Gribble MJ, McCallum NM, Schechter MT. Evaluation of diagnostic criteria for bacteriuria in acutely spinal cord injured patients undergoing intermittent catheterization. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1988 Apr;9(4):197-206.
25. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient: what quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med*. 1984 Aug 30;311(9):560-4.
26. Hooton T, Bradley S, Cardenas D, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):625-63.
27. NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004 Dec;32(8):470-85.
28. The Direct Medical Costs of Healthcare Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Coordinating Center for Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Feb. 2009.
29. Warren J. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):609-22.
30. Pigrau C. y Rodríguez-Pardo M. Infecciones asociadas a dispositivos para drenaje de las vías urinarias. Infecciones del tracto genital relacionadas con los dispositivos protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26(5):299-310.

31. Nicolle L. Catheter related urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2005 Sep; 22(8):627-39.
32. Tenney J, Warren J. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis*. 1988 Jan;157(1):199-202.
33. Crnich CJ, Drinka PJ. Does the composition of urinary catheters influence clinical outcomes and the results of research studies? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jan;28(1):102-3.
34. Srinivasan A, Karchmer T, Richards A, et al. A prospective trial of a novel, silicone-based, silver-coated foley catheter for the prevention of nosocomial urinary tract infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Jan;27(1):38-43.
35. Saint S, Chenoweth C. Biofilms and catheter associated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Jun;17(2):411-32.
36. Martínez M, Mensa J. Infección urinaria en la comunidad asociada a catéteres urinarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl 4:57-66.
37. Chong S, Wood S, Fry C, Whitfield H. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Apr;17(4):305-10.
38. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI. 2014.
39. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F y Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Aug-Sep;29(7):524-34.

40. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement. CLSI document. M100-S20-U. Jun; Wayne, 2010.
41. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. [Internet]. Francia. 2010. [Citado el 15 de mayo de 2016]. Disponible desde: [http://www.sfm-microbiologie.org/ UserFiles/file/casfm 2010.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/casfm%202010.pdf).
42. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST. [Internet]. Francia. 2011: Disponible desde: <http://www.eucast.org>. Fecha de la consulta
43. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Boletín Epidemiológico de Infecciones Intrahospitalarias. Bogotá. 2010.
44. Boletín informativo GREBO. Número 7, Bogotá, 2015, ISSN no. 2027-0860.
45. CDC. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI] Events. CDC. January 2016.
46. Steward D, Wood G, Cohen R, et al. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control*. 1985 Aug;13(4):154-60.
47. Gribble MJ, Puterman ML, McCallum NM. Pyuria: its relationship to bacteriuria in spinal cord injured patients on intermittent catheterization. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989 May;70(5):376-9.
48. Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Mar;76(3):272-80.

-
49. Schwartz D, Barone J. Correlation of urinalysis and dipstick results with catheter-associated urinary tract infections in surgical ICU patients. *Intensive Care Med.* 2006 Nov;32(11):1797-801.
 50. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Nov;28(9):638-45.
 51. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Jan;22(1):161-82.
 52. Fleiss, J. L., Levin, B., Paik, M.C. 2003. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Third Edition. John. Wiley & Sons. New York. Newcombe, R. G. 1998. 'Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*, 17, pp. 857-872.