

**TRABAJO DE GRADO**

*Incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo, tasa de curación microbiológica y resultados maternos en la Clínica Foscal Floridablanca, Colombia*

**NATHALIA ANDREA NOVA HERRERA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**POSGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**BUCARAMANGA**

**2020**

**TRABAJO DE GRADO**

*Incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo, tasa de curación microbiológica y resultados maternos en la Clínica Foscal Floridablanca, Colombia*

**NATHALIA ANDREA NOVA HERRERA**

Residente de Ginecología y Obstetricia UNAB

**DIRECTORA**

**DOCTORA SONIA OSMA ZAMBRANO**

Médica especialista en Ginecología y Obstetricia y Magister en Epidemiología

**ASESORA EPIDEMIOLÓGICA**

**DOCTORA YENY ZULAY CASTELLANOS DOMÍNGUEZ**

Bacterióloga especialista en Auditoría en Salud y Magister en Epidemiología

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**POSGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**BUCARAMANGA**

**2020**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. RESUMEN DEL PROYECTO</b> .....	8
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	12
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	13
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	13
<b>5. MARCO TEÓRICO</b> .....	14
5.1 Estado del arte .....	34
<b>6. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b> .....	40
6.1 Pregunta de investigación .....	40
6.2 Objetivo general .....	40
6.3 Objetivos específicos .....	41
6.4 Metodología .....	41
6.4.1 Diseño epidemiológico .....	41
6.4.2 Población a estudio .....	41
6.4.3 Criterios de inclusión .....	42
6.4.4 Criterios de exclusión .....	42
6.5 Cálculo de la muestra y muestreo .....	42
6.6 Procedimiento .....	42
6.8 Depuración de datos y plan de análisis .....	45
6.9 Operacionalización de las variables .....	47
<b>7. DISPOSICIONES VIGENTES</b> .....	47
<b>8. RESULTADOS</b> .....	50
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	70
<b>10. CONCLUSIÓN</b> .....	77
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	79

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Características sociodemográficas de las gestantes con pielonefritis aguda hospitalizadas, Foscal 2018 .....	51
<b>Tabla 2</b>	Antecedentes clínicos de las gestantes con pielonefritis aguda hospitalizadas en la Foscal 2018 .....	53
<b>Tabla 3</b>	Detección y manejo de infección urinaria durante el control prenatal previo a la pielonefritis aguda en la cohorte estudiada .....	54
<b>Tabla 4</b>	Hallazgos y manifestaciones clínicas de las gestantes con pielonefritis aguda al ingreso a hospitalización Foscal 2018 .....	55
<b>Tabla 5</b>	Hallazgos en la muestra de orina de las gestantes con pielonefritis aguda al ingreso a hospitalización Foscal 2018 .....	56
<b>Tabla 6</b>	Hallazgos en los paraclínicos en sangre de las gestantes con pielonefritis aguda al ingreso a hospitalización Foscal 2018 .....	56
<b>Tabla 7</b>	Complicaciones materno-perinatales en la cohorte estudiada con pielonefritis aguda Foscal 2018 .....	59
<b>Tabla 8</b>	Características de los nacimientos ocurridos en las gestantes con pielonefritis aguda Foscal 2018 .....	60
<b>Tabla 9</b>	Características de las participantes rehospitalizadas por pielonefritis aguda en el seguimiento, Foscal 2018 .....	61
<b>Tabla 10</b>	Asociación entre variables sociodemográficas y curación microbiológica .....	62
<b>Tabla 11</b>	Asociación entre antecedentes clínicos y curación microbiológica .....	63
<b>Tabla 12</b>	Asociación entre detección y manejo de ITU durante el control prenatal y curación microbiológica .....	64

<b>Tabla 13</b>	Asociación entre hallazgos y manifestaciones clínicas al ingreso al estudio y curación microbiológica .....	65
<b>Tabla 14</b>	Asociación entre hallazgos paraclínicos basales y curación microbiológica .....	66
<b>Tabla 15</b>	Asociación entre hallazgos de laboratorio a partir de la muestra de orina y curación microbiológica .....	67
<b>Tabla 16</b>	. Asociación entre días de manejo antibiótico recibidos y curación microbiológica .....	68
<b>Tabla 17</b>	Factores asociados a pielonefritis aguda gestacional: modelo multivariado .....	69

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Distribución de la tasa de incidencia de pielonefritis aguda gestacional en la clínica Foscal 2018 según el mes de hospitalización .....	50
<b>Figura 2</b>	Agentes etiológicos en el episodio de bacteriuria asintomática de la cohorte estudiada .....	54
<b>Figura 3</b>	Agentes etiológicos aislados de casos de pielonefritis aguda en gestantes Foscal 2018 .....	57

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b>	Operacionalización de variables .....	86
<b>Anexo 2</b>	Consentimiento informado de participante mayor de edad	113
<b>Anexo 3</b>	Asentimiento informado de participante menor de 14 años .....	120
<b>Anexo 4</b>	Asentimiento informado de participante de 14 a 18 años ..	122
<b>Anexo 5</b>	Consentimiento informado de participante menor de edad, firmado por representante legal .....	124 121
<b>Anexo 6</b>	Consentimiento informado para participante en unidad de cuidados intensivos, firmado por representante legal .....	131
<b>Anexo 7</b>	Formato de recolección de información de la hospitalización .....	138
<b>Anexo 8</b>	Formato de recolección de información del seguimiento ..	145

## 1. RESUMEN

### **Introducción:**

La pielonefritis aguda definida como bacteriuria significativa asociada a inflamación del parénquima, los cálices y/o la pelvis renales, es la complicación infecciosa más frecuente durante el embarazo y la primera causa de hospitalización de origen no obstétrico.

### **Objetivo:**

Determinar la incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo, tasa de curación microbiológica y resultados maternos en gestantes hospitalizadas en la clínica Foscal en Floridablanca, Colombia.

### **Materiales y métodos:**

Estudio observacional con una cohorte cerrada de gestantes con diagnóstico clínico de pielonefritis aguda y urocultivo positivo. Los datos presentados tuvieron una estimación con un nivel de confianza del 95%. Para el análisis de los datos se usó el paquete estadístico STATA 14.0.

### **Resultados:**

Se incluyeron 50 gestantes hospitalizadas en el servicio de obstetricia de la clínica Foscal en el 2018. Se estimó una incidencia de 19,8 casos por cada 1.000 nacimientos año, se aislaron *Escherichia coli* BLEE- y *Klebsiella pneumoniae* BLEE- en un 62% y 10% respectivamente. La tasa de curación microbiológica fue de 4,6 casos de pielonefritis aguda por cada 100 días de seguimiento, IC 95% (3,4-6,2) y la tasa de persistencia fue de 5,6 casos por cada 100 días de seguimiento, IC 95% (2,1-12,4). La amenaza de parto pretérmino se presentó en el 8% de los casos.

### **Conclusión:**



La pielonefritis aguda durante el embarazo ha sido considerada como una importante causa de morbilidad materna y perinatal. A través de esta investigación se documentó la incidencia de esta patología en la Clínica Foscal. Igualmente, se describieron las características de la población estudiada y los resultados maternos asociados a este problema de salud. Se destaca como el primer estudio tanto local y como nacional que intentó determinar los factores asociados a la curación microbiológica.

**Palabras clave:**

Pielonefritis, embarazo, incidencia, Colombia.

## 1. ABSTRACT

### **Introduction:**

Acute pyelonephritis, defined as significant bacteriuria associated with inflammation of the parenchyma, calyces and/or renal pelvis, is the most frequent illness found during pregnancy due to its infectious base and becoming the first cause of hospitalization owing to its non-obstetric origin.

### **Objective:**

To determine the frequency of acute pyelonephritis during pregnancy, microbiological cure rate and maternal outcomes in pregnant women hospitalized at the Foscal Clinic in Floridablanca, Colombia.

### **Materials and methods:**

Observational study with a closed cohort of 50 pregnant women diagnosed with acute pyelonephritis. The data presented, had an estimate with a confidence level of 95%. For the analysis of the outcome, the statistical package STATA 14.0 was used.

### **Results:**

Fifty pregnant women hospitalized in the obstetrics service of the Foscal Clinic in 2018 were included in the research. An incidence of 19.8 cases per 1,000 births per year was estimated, the most frequently isolated germs were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 62% and 10% respectively. The microbiological cure rate was 4.6 cases of acute pyelonephritis was found for every 100 days of follow-up, 95% CI (3,4-6,2) and a microbiological persistence rate of 5,6 cases for every 100 days of follow-up, 95% CI (2,1-12,4). The preterm labor occurred in 8% of cases.

### **Conclusion:**

Acute pyelonephritis during pregnancy has been considered an important cause of

maternal and perinatal morbidity. Through this research, the incidence of this pathology at the Foscal Clinic was documented. The characteristics of the study population and the maternal outcomes associated with this health problem were also described. It is ruled out as the first study, both local and national, that attempted to determine the factors associated with microbiological cure.

**Keywords:**

Pyelonephritis, pregnancy, incidence, Colombia.

## 2. INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es un problema de salud frecuente en las mujeres, especialmente durante el embarazo y se caracteriza por la presencia de patógenos microbianos en cualquier parte del tracto urinario, incluidos los riñones, los uréteres, la vejiga o la uretra (1). Es la complicación infecciosa que se presenta con mayor frecuencia durante la gestación, siendo considerada la primera causa de hospitalización de origen no obstétrico. Las ITU se clasifican en asintomáticas (bacteriuria asintomática) y sintomáticas las cuales se dividen en infección del tracto urinario inferior (cistitis aguda) e infección del tracto urinario superior (pielonefritis aguda) (1–3).

Las ITU son más comunes en las mujeres en comparación con los hombres y la razón principal de esta diferencia es probablemente anatómica, puesto que la uretra femenina es más corta (3 a 4 cm de longitud), y se encuentra muy cerca del ano y del recto, áreas frecuentemente colonizadas con flora entérica y microorganismos patógenos relacionados con la actividad sexual (1,4). Aunque la incidencia de bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas es similar a la de mujeres no embarazadas, la incidencia de pielonefritis aguda si aumenta significativamente durante la gestación, secundario a los cambios fisiológicos y adaptativos, tanto anatómicos como funcionales que favorecen el sobrecrecimiento y ascenso bacteriano (2,3,5).

En mujeres con condición de embarazo, se estima que la prevalencia de bacteriuria asintomática es de 1,9-9,5%, rango muy similar al de las mujeres no embarazadas (6,7); en relación a cistitis aguda hay escasos datos y se estima entre 1 a 3% (7,8). Con respecto a pielonefritis aguda, esta oscila entre 0,5 a 2% sin embargo, en población indígena de Australia se informó una prevalencia de hasta 4,9% (7,9–11).

El riesgo de progresión de una infección baja a una infección alta durante la gestación oscila entre 30-40%, lo cual aumenta el riesgo de morbilidad tanto

materna como perinatal. Es así como, un diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano y adecuado de la infección urinaria en la gestante, puede prevenir complicaciones a corto y a largo plazo en el binomio madre e hijo (3,5,7,12).

Actualmente en nuestro medio, no se cuenta con información precisa sobre este problema de salud de la mujer gestante que conlleva a complicaciones tanto maternas como perinatales. Por ende, este trabajo de grado busca determinar la incidencia de la pielonefritis aguda en el embarazo, establecer la tasa de curación microbiológica e identificar los resultados maternos de las gestantes hospitalizadas en la Clínica Foscal en Floridablanca, Colombia.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pielonefritis aguda (PNA) es el proceso infeccioso más frecuente durante la gestación y es la primera causa de hospitalización de origen no obstétrico (1). Cuando esta infección no es tratada, puede llevar al desarrollo de complicaciones maternas tales como edema pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria agudo, daño renal agudo y sepsis (13,14); y complicaciones perinatales y neonatales como corioamnionitis, trabajo de parto pretérmino, parto pretérmino, sepsis neonatal temprana, neumonía congénita, prematuridad y bajo peso al nacer (3,14).

### **4. JUSTIFICACIÓN**

La pielonefritis aguda es un problema de salud evitable si se aplican con rigor las recomendaciones planteadas en la Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio del Ministerio de Protección Social, vigente desde el año 2013 (15). Conocer la incidencia de PNA en una institución de salud evalúa de forma indirecta la adherencia al protocolo de control prenatal y el impacto en la salud

perinatal dado que los ensayos aleatorizados realizados entre 1960 a 1980 han evidenciado que suministrar tratamiento antimicrobiano a las gestantes con bacteriuria asintomática reduce la incidencia de PNA de 20-35% a 1-4% (6,16,17). Es así como, este estudio aporta información relevante y desconocida en nuestra institución de práctica formativa y como se mencionó previamente, permite evaluar la implementación de guías de práctica clínica en este subgrupo poblacional y por ende revisar la necesidad de reforzar las estrategias de tamizaje y esquemas de tratamiento con el objetivo de disminuir la morbilidad tanto materna como perinatal.

## 1. MARCO TEÓRICO

Las infecciones del tracto urinario son una complicación frecuente durante el embarazo. Se caracterizan por la presencia de una cantidad significativa de bacterias en el urocultivo, medida en número de unidades formadoras de colonias (UFC) y pueden ocurrir en cualquier parte del tracto urinario el cual normalmente es estéril (2).

### Definiciones:

Se define bacteriuria asintomática como la presencia de bacterias en forma significativa en un cultivo de orina, en ausencia de síntomas sugestivos de infección como disuria, urgencia, frecuencia, hematuria y/o dolor suprapúbico (1). The Infectious Diseases Society of America (IDSA) define bacteriuria asintomática en pacientes sin catéteres permanentes como bacteriuria significativa es decir,  $\geq 10^5$  (100.000) UFC/mL en una muestra de orina espontánea, sin signos o síntomas atribuibles a infección urinaria. El protocolo en mujeres debe ser de 2 muestras consecutivas, tomadas con un intervalo de 2 semanas para confirmar la persistencia de bacteriuria, dado que el 10-60% de los casos tienen una segunda muestra negativa (6,18,19). Cuando la muestra es recolectada por cateterismo vesical, se requiere solo una muestra con la presencia  $\geq 10^2$  UFC/mL (3). Esta

definición está basada en observaciones de mujeres no gestantes asintomáticas a quienes se les ha hecho tamizaje para bacteriuria asintomática y en quienes se ha confirmado la bacteriuria en un 80% de las veces cuando se les realiza un segundo urocultivo (9). Según The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), The United States Preventive Services Task Force (USPTF) y otros autores recomiendan realizar tamizaje durante el embarazo con un urocultivo sin señalarse si este debe o no repetirse para confirmar el diagnóstico de bacteriuria asintomática, ya que aunque un solo cultivo puede sobreestimar la prevalencia de bacteriuria, es razonable tratarla sin un cultivo confirmatorio en la población embarazada (3). Se ha estimado que la sensibilidad de un urocultivo es cercana al 80% mientras que para dos o más urocultivos la sensibilidad es del 95% (9).

En los casos de pacientes con sonda vesical permanente, a menudo se obtienen múltiples organismos aislados en la orina, algunos de los cuales están presentes en recuentos más bajos que probablemente representan contaminación, puesto que son los que están presentes en la biopelícula a lo largo del dispositivo, en lugar de la bacteriuria verdadera en cuyo caso  $\geq 10^5$  UFC/mL sigue siendo el criterio diagnóstico más apropiado de bacteriuria. Los recuentos cuantitativos más bajos ( $\geq 10^2$  a  $< 10^5$  UFC/mL) aislados en muestras de orina recolectadas por cateterismo vesical o luego de la inserción de una nueva sonda vesical permanente sugieren una verdadera bacteriuria sin embargo, la importancia clínica de estos recuentos cuantitativos más bajos en personas sin síntomas no ha sido evaluada (6).

En Colombia está establecido realizar tamizaje para bacteriuria asintomática durante la gestación por medio de un urocultivo idealmente realizado antes de las 16 semanas de gestación o en su defecto, cuando la paciente inicie su control prenatal. Esta medida tiene recomendación grado A en la Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio desde el 2013 (15). De obtenerse un resultado positivo en dicho urocultivo, debe indicarse manejo antibiótico por un periodo de 7

días según el perfil de sensibilidad y resistencia del germen reportado, con el consecuente seguimiento por medio de un segundo urocultivo al finalizar el esquema antibiótico instaurado (15).

Cistitis se define como bacteriuria significativa asociada a la invasión de la mucosa vesical (1) y, se caracteriza por la presencia de síntomas urinarios tales como disuria, urgencia, frecuencia, hematuria y/o dolor suprapúbico (3). No cursa con alteración del estado general y se considera como una infección del tracto urinario primaria independiente de las otras formas de infección urinaria, ya que a diferencia de la pielonefritis aguda, esta no depende de la existencia previa de un cuadro de bacteriuria asintomática y usualmente no progresa a pielonefritis aguda (20).

Pielonefritis aguda se define como la presencia de bacteriuria significativa asociada a inflamación del parénquima, los cálices y la pelvis renales (1). Se caracteriza por la presencia de síntomas como fiebre, escalofríos, dolor lumbar, náuseas, vómito, sensibilidad costovertebral y/o sintomatología de respuesta inflamatoria generalizada o sepsis en presencia de bacteriuria y piuria, pudiendo estar o no presentes los síntomas irritativos como la disuria, frecuencia y urgencia urinaria (3,21,22).

Infección urinaria persistente se define como aquella infección que ocurre en las siguientes semanas posteriores al tratamiento adecuado de una infección previa y en la cual se documenta el mismo germen causante de la infección anterior (23).

Reinfección urinaria se define como aquella infección urinaria que ocurre posterior a recibir tratamiento adecuado por infección urinaria previa y en este nuevo episodio se documenta un germen diferente al que causó la infección anterior (23).



Infección urinaria recurrente se define como la presencia de una nueva infección ocurrida en un intervalo corto de tiempo posterior a una infección previamente tratada en forma adecuada y curada microbiológicamente mediante urocultivo negativo. La presencia de tres infecciones urinarias en doce meses o dos episodios en seis meses (24) se considera infección urinaria recurrente y su patogénesis implica persistencia o reinfección bacteriana (23). Es decir, en el caso de paciente que presentó infección urinaria y se trató adecuadamente, luego se tomó urocultivo de control y este fue negativo pero presenta un nuevo episodio de infección urinaria donde se le aísla un germen diferente al causante de la infección anterior, se le cataloga como reinfección recurrente. Cuando en el nuevo episodio de infección urinaria se aísla el mismo germen aislado en la infección anterior, se le denomina reinfección persistente (23).

#### Fisiopatología:

La prevalencia de bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas es similar a la de mujeres no embarazadas (6). No tratar un episodio de bacteriuria asintomática durante la gestación, aumenta el riesgo de progresión a pielonefritis aguda en un 30-40% de los casos, hecho favorecido por los cambios fisiológicos que se presentan en el tracto urinario durante la gestación (7). Dentro de los cambios funcionales se destaca el aumento de la tasa de filtración glomerular entre un 40-65%, aumento del flujo plasmático renal entre un 50-85% en la primera mitad de la gestación, disminución de la resistencia vascular renal y, disminución del peristaltismo del sistema colector y de los uréteres, secundario al aumento fisiológico de las concentraciones de progesterona que produce relajación del músculo liso (5). Con respecto a la anatomía, la uretra femenina tiene una menor longitud (3 a 4 centímetros) y se localiza cerca de la vagina y el recto, áreas colonizadas por flora entérica, lo cual permite una colonización más fácil y rápida del tracto urinario que a su vez, favorece el ascenso bacteriano (5). A partir de la primera mitad de la gestación se describen cambios anatómicos como el

crecimiento de las dimensiones generales del riñón en aproximadamente 1 centímetro (cm) y la dilatación del sistema colector que incluye cálices, pelvis y uréteres la cual conlleva al desarrollo de hidronefrosis fisiológica en cerca del 80% de las mujeres (25); la dilatación ureteral ocurre más comúnmente en el lado derecho, lo cual se cree que es secundario a la compresión mecánica generada por el útero grávido y por el plexo venoso del ovario (3,26). Ocurren además, otros cambios como el desplazamiento superior y anterior de la vejiga, y la hipertrofia y relajación del músculo liso de la misma, que conducen a un aumento de su capacidad, reflujo vesico-ureteral y estasis urinaria, favoreciendo el crecimiento y ascenso bacteriano (3,5,7). Asimismo existen variaciones adicionales observadas en el 70% de las gestantes como, cambios bioquímicos en la orina secundarios a las altas concentraciones de glucosa (explicado por un deterioro en la resorción en el túbulo colector y en el asa de Henle) y presencia de productos de la degradación de aminoácidos y hormonas que llevan a un cambio del pH urinario y a la ausencia de *Lactobacillus* spp (7,27). Es así como lo anteriormente descrito explica por qué en una mujer embarazada se aumenta aproximadamente 14 veces el riesgo de desarrollar infección del tracto urinario (21).

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de la pielonefritis aguda es clínico dado por síntomas como fiebre, definida como temperatura mayor o igual a 38°C o 100,4°F, escalofríos, dolor lumbar, náuseas, vómito, sensibilidad costovertebral y/o sintomatología de respuesta inflamatoria generalizada en presencia de bacteriuria significativa y piuria, pudiendo o no asociarse a síntomas urinarios irritativos como disuria, hematuria, urgencia y/o tenesmo vesical (3,21,28). Requiere de la presencia de un urocultivo en el cual se aislen 100.000 UFC/mL de un único patógeno en una muestra de orina recogida por micción espontánea, 1.000 UFC/mL en una muestra recogida por cateterismo o cualquier cantidad de bacterias en una muestra obtenida por punción suprapúbica (21). Así mismo, para establecer este

diagnóstico no es imprescindible la realización de imágenes diagnósticas ni la toma de hemocultivos (3,20).

El urocultivo es considerado la prueba diagnóstica de elección; este más el antibiograma (3), tienen dos tiempos, el primero, de 24 horas, el cual corresponde al tiempo que tarda en crecer el uropatógeno y el segundo tiempo, de 48 a 72 horas, en el cual se hace la identificación del germen y se determina su susceptibilidad antibiótica. El urocultivo con su punto de corte tradicional de 100.000 UFC/mL tiene una sensibilidad cercana al 80% cuando se recolecta una única muestra de orina y cercana al 95% cuando se recolectan dos muestras de orina de forma consecutiva (29). Tiene una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo negativo del 65%. Para su punto de corte de 1.000 UFC/mL tiene una sensibilidad del 95%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 88% y un valor predictivo negativo del 94% (9,29,30).

Con respecto al urocultivo, existen consideraciones especiales en cuanto al aislamiento de ciertos microorganismos como *Corynebacterium urealyticum*, el cual usualmente se presenta en pacientes con urolitiasis, manipulación urológica o trasplante renal; *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, el cual se sospecha principalmente en niños con anomalías estructurales del tracto urinario que cursen con signos clínicos y paraclínicos de infección urinaria pero que tengan urocultivos negativos o fallas terapéuticas; cuando se aísla *Candida spp* se debe evaluar el método de recolección de la muestra y los factores de riesgo de cada paciente como diabetes o inmunosupresión; *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B presente con mayor frecuencia en mujeres gestantes comparado con la población en general. Por el contrario, en caso de piuria estéril, considerar que puede deberse a manipulación del tracto urinario o alguna enfermedad renal de base (23).

Cuando se va a recolectar una muestra de orina para urocultivo, se prefiere que sea la primera orina de la mañana, puesto que esta se encuentra más concentrada. Si no es posible su recolección, se recomienda abstenerse de orinar

durante al menos tres horas previas al examen y evitar la ingestión de líquidos para que no se diluya la orina y no se altere el recuento bacteriano. El volumen de orina mínimo necesario para procesar el urocultivo es de 3 mililitros aunque lo recomendado oscila entre 25 a 50 mililitros (31).

A continuación se presentan los protocolos de toma de muestra de orina:

Micción espontánea: Es un método no invasivo y el más utilizado. Para evitar la contaminación de la orina se recomienda el lavado de los genitales con agua y jabón, y separación de los labios mayores al iniciar la micción. Se debe descartar la parte inicial de la orina, puesto que esta contiene flora de la porción distal de la uretra y se debe descartar la parte final de la micción debido a su escaso contenido en microorganismos. Es así como se recomienda la recolección de chorro medio en un frasco estéril, de tapa ancha y cierre hermético (23,31–33).

Cateterismo vesical: Se indica cuando no se puede obtener una muestra adecuada por micción espontánea. Antes de la toma se recomienda asepsia rigurosa para evitar introducir bacterias en la vejiga y causar una infección del tracto urinario iatrogénica. Además, se indica descartar los primeros mililitros para evitar que se generen falsos positivos (23,31,32).

Sonda vesical permanente: No es una buena opción para la toma de la muestra a menos de que el catéter se haya insertado recientemente. Por lo general, estos catéteres vesicales se colonizan a las 48 horas de su inserción y los gérmenes aislados no necesariamente son el agente etiológico de la infección del tracto urinario. Se recomienda recoger la muestra del puerto de recolección por aspirado con jeringa en un ángulo de 30°, previa limpieza de la superficie con alcohol al 70% para evitar la contaminación. Nunca se debe tomar muestra de la bolsa recolectora, ya que esta orina siempre estará contaminada (23,31,32).

Punción suprapúbica: Este método es considerado el "patrón de oro" en la recolección de la orina debido a su mínima probabilidad de contaminación. Es un método específico y sensible el cual se utiliza primordialmente en recién nacidos y lactantes (23,31,32).

En casos especiales, por ejemplo, cuando se requiere descartar *Mycobacterium tuberculosis*, se debe hacer la recolección completa de la primera orina de la mañana después de una retención de aproximadamente 12 horas o se debe recolectar la totalidad de la orina en 24 horas, iniciando con la primera orina de la mañana que aumenta la probabilidad de detección de bacilos (33). Con excepción de pacientes con enfermedad cavitante, la mayoría de muestras de sitios sospechosos tienen un frotis negativo incluso si tienen resultados positivos en el cultivo, dado que el punto de corte para un frotis positivo es de 5.000 bacilos/mL. Ante la sospecha de tuberculosis renal, se recomienda recoger tres muestras de orina de la primera orina de la mañana para cultivo el cual puede tardar hasta 6 semanas para que se obtenga un resultado positivo. La tasa de resultados positivos puede ser tan baja como del 10,7% o tan alta como del 80% dependiendo de la gravedad de la enfermedad (33).

Para el procesamiento de la muestra de orina, debe garantizarse su traslado al laboratorio de forma inmediata. De no ser posible antes de la primera hora, se recomienda la refrigeración de la muestra en un recipiente bien cerrado, a una temperatura de 4°C, ya que cuando la muestra se procesa en un tiempo mayor al requerido, se puede presentar destrucción de glóbulos blancos y glóbulos rojos, proliferación bacteriana, degradación bacteriana de la glucosa, oxidación de la bilirrubina y el urobilinógeno, y degradación bacteriana de la úrea con la consecuente formación de amoníaco y aumento del pH (34). Además, se debe procurar una refrigeración no mayor a 12 horas, puesto que con el paso del tiempo se presentan modificaciones físicas y químicas que pueden influir sobre la calidad de la flora existente. Cuando no se puede garantizar un transporte pronto al laboratorio, se puede adicionar a la orina algún conservante como el ácido bórico al 2% el cual evita la multiplicación de las bacterias sin llegar a afectar su capacidad de crecimiento. Cuando se utilizan estos conservantes, el volumen urinario mínimo debe ser mayor o igual a 3 mililitros y se recomienda un tiempo máximo de 24 horas para su procesamiento (23,32,33).

Dentro de los métodos de tamizaje para el diagnóstico de infecciones del tracto urinario, se encuentran:

Gram de orina sin centrifugar: Es un método rápido que permite orientar el inicio del tratamiento antibiótico. Se mezcla la muestra por inmersión, se extiende una gota de orina sin centrifugar sobre una lámina portaobjetos y se realiza la tinción de Gram. Es una prueba semicuantitativa donde al observar una bacteria por campo con objetivo de inmersión se presume un recuento aproximado de 100.000 UFC/mL (32). Tiene la ventaja de ser un método fácil de realizar, pero su sensibilidad se ve disminuida para recuentos de colonias menores a 100.000 UFC/mL. Observar  $\geq 1$  bacteria/campo tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 54% y un valor predictivo negativo del 100%. Observar  $\geq 5$  bacterias/campo tiene una sensibilidad del 91%, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 93% y un valor predictivo negativo del 99 (29,32).

Tira reactiva: La reducción que existe de nitratos a nitritos puede usarse como un marcador altamente específico de bacteriuria, con una especificidad del 95-98%, una sensibilidad del 68-98%, un valor predictivo positivo del 19-86% y un valor predictivo negativo del 91-97%. La sensibilidad se disminuye de la primera micción matinal a las demás muestras, puesto que al no tener una retención urinaria de al menos 4 a 6 horas, se reducen los niveles detectables de nitritos del germen infectante sin embargo, se debe recordar que existen ciertos microorganismos como *S. saprophyticus*, *Acinetobacter* y *Enterococcus spp*, no producen nitrato reductasa. La tira reactiva también permite detectar la esterasa leucocitaria la cual es producida por leucocitos enteros o lisados. Detecta leucociturias  $>10$  leucocitos/microlitro con una sensibilidad entre 68-98%, una especificidad entre 59-96%, un valor predictivo positivo entre 19-86% y un valor predictivo negativo entre 91-97%. Las condiciones que pueden generar falsos positivos y falsos negativos son contaminación por flujo vaginal, uso de antibióticos, glucosuria o proteinuria en muestras de pacientes con diabetes mellitus, muestras diluidas y el uso de ácido bórico como conservante de la muestra (29,31,32).

Examen microscópico del sedimento urinario: Puede ser sugestivo de infección, sin embargo, no se considera un método confirmatorio. Permite una aproximación correcta en cerca del 70% de las veces. Se considera piuria a la presencia de más de 10 leucocitos/ml o más de 6 leucocitos alterados por campo de 40X. Cuando se encuentran más de 8 leucocitos/mililitro, se alcanza una sensibilidad del 91%, una especificidad del 50%, un valor predictivo positivo del 67% y un valor predictivo negativo del 83%; cuando se encuentran más de 20 leucocitos/mililitro, se alcanza una sensibilidad del 50%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 93% y un valor predictivo negativo del 99% (29,31).

Interpretación de exámenes de laboratorio:

Urocultivo por micción espontánea: recuento menor de  $10^4$  UFC/mL se considera no significativo, dudoso si está entre  $10^4$  y  $10^5$  UFC/mL y significativo si es mayor de  $10^5$  UFC/mL (23).

Sedimento urinario: se considera normal si el recuento leucocitario es menor de 10 leucocitos/mm<sup>3</sup>, sospechoso si está entre 10 y 50 leucocitos/mm<sup>3</sup> y anormal si es mayor a 50 leucocitos/mm<sup>3</sup> (23).

Errores de interpretación de exámenes de laboratorio:

Urocultivo: Cuando es positivo para más de dos gérmenes, sugiere contaminación, por lo que es importante evaluar los posibles factores de riesgo como sonda vesical a permanencia o infección intrahospitalaria (23).

Sedimento urinario: Presencia de células bajas de descamación, indicativas de recolección inadecuada de la muestra; presencia de bacterias sin leucocituria, sugestivas de contaminación; leucocituria sin gérmenes, posible origen vaginal que sugiere descartar vaginitis (23).

Comportamiento epidemiológico:

La infección del tracto urinario es una causa potencial de morbilidad tanto materna como perinatal y es la indicación no obstétrica más común de hospitalización

anteparto (13,35). En la literatura mundial se estima una incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo entre el 0,5 al 2,0% (2,3,7) sin embargo, se ha visto una disminución de esta tras el tamizaje rutinario para bacteriuria asintomática, puesto que anteriormente se presentaba en 4% o más de las embarazadas (3). No obstante, en algunas regiones se reportan valores de hasta 4,9% como ocurre en comunidades indígenas de Australia, dato reportado en el año 2005 (9,36).

#### Factores de riesgo de pielonefritis aguda en el embarazo:

Dentro de los factores de riesgo descritos se incluyen: bacteriuria asintomática no tratada OR 52,9, IC 95% (11,8-236,8) (37), edad materna joven es decir, adolescentes menores de 19 años OR 2,0, IC 95% (1,8-2,3), bajo nivel educativo OR 1,5, IC 95% (1,4-1,7), inicio tardío del control prenatal OR 1,1, IC 95% (1,0-1,2), tabaquismo durante la gestación OR 1,1, IC 95% (1,0-1,3), diabetes mellitus pregestacional OR 1,7, IC 95% (1,3-2,1) (38), nuliparidad OR 2,0, IC 95% (1,4-2,9), episodios previos de ITU baja antes del embarazo OR 2,2, IC 95% (1,17-4,44) (39) episodios previos de pielonefritis OR 10,3, IC 95% (4,8-22,1) (40), anemia de células falciformes OR 2,1, IC 95% (1,7-2,6), insuficiencia renal crónica OR 3,8, IC 95% (2,8-5,1), trastornos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico OR 2,2, IC 95% (1,7-2,7), anemia OR 2,1, IC 95% (2,1-2,2), consumo de alcohol OR 1,9, IC 95% (1,5-2,5) (13), condiciones de inmunosupresión como VIH-SIDA OR 1,31, IC 95% (1,07-1,60) (41). Se describen además otros factores de riesgo como alteraciones estructurales, funcionales u obstructivas del tracto urinario (doble sistema colector, reflujo vesicoureteral, urolitiasis), lesiones medulares (vejiga neurogénica) y antecedentes de cirugía intestinal como reservorios ileales (3,7,9,20).

En la literatura se han reportado también como factores de riesgo los cambios meteorológicos relacionados con el clima, calor y humedad (42). Se ha postulado que los cambios de temperatura asociados a las estaciones se relacionan con la composición de la orina, formación de cálculos renales, niveles circulantes de células T, producción de interferón, infecciones de transmisión sexual como



*Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* e infecciones sintomáticas del tracto urinario en las mujeres, puesto que el clima cálido puede inducir una deshidratación relativa que puede llevar a mayor concentración de la orina y menor frecuencia en la micción además, nadar en fuentes de agua naturales potencialmente contaminadas y la humedad constante del periné podrían facilitar la transferencia de bacterias desde el recto hacia la uretra (43). Un estudio realizado entre 1989 y 1992 en el Hospital General de Tampa, Estados Unidos, tuvo como objetivo determinar si las variaciones en la temperatura del ambiente afectaban la incidencia de pielonefritis durante el embarazo. Se postuló que las altas temperaturas generan un aumento de la transpiración y en las pérdidas insensibles de agua. Se consideró que cuando la ingesta de líquidos orales no es adecuada se produce una deshidratación relativa, con la consiguiente disminución de la producción de orina, menor frecuencia de la micción, aumento de la osmolaridad urinaria, aumento de la producción de solutos y reducción tanto del pH urinario como de la excreción de ácido úrico, potasio, magnesio y sodio durante los meses más cálidos, lo que podría afectar la capacidad de la orina de permanecer estéril generando así, un riesgo de infección del tracto urinario inferior y por ende, un riesgo de pielonefritis aguda (44–46). Los datos reportados es este estudio sin embargo, no permitieron apoyar dicha hipótesis y se consideró que el aumento en el control de la temperatura y de la humedad de los ambientes en el hogar, vehículos de transporte y lugares de trabajo son los encargados de minimizar la exposición prolongada a elementos externos, considerándose así, que los cambios en las condiciones climáticas sobre un fenómeno clínico pueden ser limitadas (42).

#### Etiología:

Los patógenos responsables de infecciones urinarias durante el embarazo son similares a los encontrados en la población general (3). La gran mayoría de estas infecciones son causadas por Enterobacterias comúnmente encontradas en el tracto gastrointestinal donde la *Escherichia coli* es responsable de un 63-85% de los casos (7) y *Klebsiella pneumoniae* de un 8% aproximadamente (7). Otras

enterobacterias responsables son *Proteus mirabilis* (4%) (47), *Enterobacter* (3%) (47), *Serratia* spp, *Pseudomonas* y *Citrobacter* spp (1-2%) (3,20). Dentro de los gérmenes gram positivos se encuentran el *Staphylococcus* coagulasa negativo hasta un 15% de los casos (7), *Staphylococcus aureus* hasta un 8% (7), *Streptococcus* del grupo B entre un 2-7% (7) y ocasionalmente *Enterococcus* spp, este último relacionado con el uso previo de antibióticos (cefalosporinas) (20). También se han descrito otros microorganismos como *Gardnerella vaginalis* (2), *Chlamydia trachomatis* (2) y *Ureaplasma ureolyticum* (2), *Mycoplasma hominis* (3), *Ureaplasma parvum* (3) aunque su significancia clínica no está bien definida. En muy raras ocasiones se han aislado en el tracto urinario gérmenes como *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis* y especies de *Cándida* (21). La presencia de hongos como *Cándida* spp, se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, inmunosupresión y pacientes que reciben manejo antibiótico de amplio espectro. De forma más rara y de preferencia en pacientes inmunosuprimidos, pueden llegar a aislarse *Aspegillus* o *Criptococcus* en orina (29).

En las infecciones del tracto urinario la presencia o ausencia de ciertos factores de virulencia determinan por qué algunas mujeres con bacteriuria asintomática desarrollan pielonefritis y otras no (47). Se conoce que, determinados serogrupos de *Escherichia coli*, principal agente etiológico de la pielonefritis aguda, están provistos de prolongaciones de naturaleza proteíca conocidas como pilis o fimbrias que le permiten su adhesión a las células uroepiteliales, evitan su eliminación durante la micción y favorecen la multiplicación bacteriana e invasión de los tejidos (9). Existen unas fimbrias o pilis tipo P (I, II y III) que se unen a distintos receptores. La fimbria P variante II es la de mayor importancia en la producción de pielonefritis debido a que sus receptores, constituidos por los glucoesfingolípidos Gal ( $\alpha$  1-4) contenidos en los antígenos del grupo sanguíneo P, se encuentran en vagina, vejiga, uréteres y túbulo renales, lo cual facilita el ascenso de *Escherichia coli* con fimbrias P a la pelvis renal (48). Se ha descrito que las fimbrias P se expresan en 10-20% de pacientes con bacteriuria asintomática o cistitis frente a

80-90% de pacientes con pielonefritis aguda (47). En un estudio realizado en Suecia en mujeres embarazadas se encontró que tan solo el 22% de las cepas de *Escherichia coli* aisladas en mujeres con bacteriuria asintomática tenían la capacidad de adherirse a las células uroepiteliales en comparación con el 75% de las cepas en el grupo de mujeres que desarrollaron pielonefritis aguda. Es así como la adherencia es un marcador frecuentemente asociado con la progresión a pielonefritis (49) y aunque se ha propuesto como un medio para identificar a mujeres en riesgo de infección invasiva, la detección de estas cepas virulentas sigue siendo solo una posibilidad teórica (9).

#### Complicaciones maternas y perinatales de la pielonefritis aguda:

Dentro de las complicaciones maternas se encuentran la corioamnionitis OR 1,9, IC 95% (1,8-2,1) y el parto pretérmino OR 1,8, IC 95% (1,7-1,9) ya que las enzimas bacterianas como las colagenasas debilitan las membranas fetales, predisponiéndolas a su ruptura y subsecuentemente al inicio del trabajo de parto (14). Además, productos bacterianos como lo son fosfolipasa A, fosfolipasa C y endotoxinas pueden estimular la síntesis de prostaglandinas en las membranas fetales lo cual también estimula del inicio del trabajo de parto (14). Concomitantemente, los productos bacterianos estimulan el sistema inmune liberando factor activador de plaquetas, interoleukina 1 (IL 1) y factor de necrosis tumoral (FNT), los cuales también llevan a un aumento en la producción de prostaglandinas (14). Es así como secundario a la presencia de endotoxinas y liberación de citoquinas, la pielonefritis aguda en el embarazo es capaz de generar consecuencias graves dentro de las que se enlistan los eventos pulmonares como neumonía OR 18,5, IC 95% (17,0-20,1), edema pulmonar OR 11,3, IC 95% (8,6-14,9), síndrome de dificultad respiratoria agudo OR 11,6, IC 95% (9,3-14,3); eventos renales como daño renal agudo OR 14,7, IC 95% (12,9-16,7); eventos infecciosos como sepsis OR 108,0, IC 95% (101-115); eventos obstétricos como trabajo de parto pretérmino OR 1,7, IC 95% (1,5-1,8), corioamnionitis OR 1,7, IC 95% (1,6-1,8) (13), endometritis OR 1,5, IC 95% (1,0-2,2) (14) y otros eventos

como anemia hemolítica OR 2,1, IC 95% (1,8-2,6) secundaria a la hemólisis generada por las endotoxinas (14,20). Sobre anemia y pielonefritis, se realizó un estudio en el Hospital Universitario de Duke de Durham, Carolina del Norte entre 2006 y 2012 con el objetivo de evaluar las diferencias que existían entre mujeres embarazadas con pielonefritis aguda y anemia y mujeres sin estas dos condiciones. Se encontró que las participantes con anemia tenían mayor probabilidad de tener un parto pretérmino OR 6,3, IC 95% (1,4-38,6) que aquellas que no tenían anemia (50). Otra complicación descrita es el desarrollo de trastornos hipertensivos asociados al embarazo OR 1,4, IC 95% (1,2-2,7) como hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, y restricción del crecimiento intrauterino, en pacientes con bacteriuria y enfermedad renal de base que cursan con niveles de aclaramiento de creatinina bajos, aumento de las tensiones arteriales a expensas de la tensión arterial diastólica y presencia de anticuerpos dirigidos contra el parénquima renal (14,51).

En cuanto a las complicaciones neonatales, aunque infrecuentes, se describen la sepsis y la neumonía congénita específicamente debidas al *Streptococcus* del grupo B (3,14). En un estudio realizado entre 1974 -1976 en Wilford Hall USAF Medical Center, Estados Unidos, el *Streptococcus* grupo B fue aislado en el 5,9% (n=8/135) de las gestantes con infección del tracto urinario (cistitis o pielonefritis) siendo el segundo germen más frecuentemente aislado después de la *Escherichia coli* y el causante de neumonía congénita en el 0,03% (n=2) de los recién nacidos los cuales recibieron manejo antibiótico y se recuperaron sin ningún tipo de secuela (52). Otro estudio realizado en la Universidad de Alabama, Estados Unidos incluyó 569 mujeres con infección del tracto urinario de las cuales 8 cursaron con sintomatología sugestiva de pielonefritis aguda. En el 29% (n=14) de las participantes se aisló el *Streptococcus* grupo B. Dentro de los desenlaces perinatales y neonatales, se encontraron 2 casos de muerte fetal intrauterina, 1 caso de sepsis neonatal por *Streptococcus* grupo B, 2 casos de prematuridad, 2 casos de estado fetal insatisfactorio y 1 caso de asfixia perinatal (53). Existen otras complicaciones como se describen en un estudio de tipo cohorte

retrospectiva, realizado entre 1983 y 1989 en Chicago, Estado Unidos donde se incluyeron 25.746 mujeres de las cuales el 7,7% (1.988) tenían infección urinaria de tipo pielonefritis aguda. Se encontró que la presencia de esta condición durante el embarazo aumentaba el riesgo de bajo peso al nacer OR 1,5, IC 95% (1,3-1,8), prematuridad OR 1,4, IC 95% (1,2-1,6) y prematuridad junto con bajo peso al nacer OR 1,6, IC 95% (1,3-1,9), explicado por la asociación que existe entre infección urinaria, ruptura de membranas y parto pretérmino (14). Con respecto a los defectos congénitos como complicación, no se ha observado aumento en la incidencia de estos en hijos de madres con pielonefritis aguda. Los defectos congénitos descritos han sido producto del tratamiento, por ejemplo, de la administración de tetraciclinas en el último trimestre del embarazo, la cual atraviesa la barrera fetoplacentaria y genera una decoloración amarilla de los dientes (51).

#### Manejo de la pielonefritis aguda en el embarazo:

Dado el riesgo de complicaciones durante la gestación, las pacientes embarazadas con pielonefritis deben ser hospitalizadas para hidratación e inicio de manejo antibiótico intravenoso de forma empírica, el cual puede o no ser modificado posteriormente según la sensibilidad antibiótica del germen aislado determinada por el antibiograma y según la respuesta clínica de la paciente (3,18,54).

Según el colegio americano de obstetras y ginecólogos (ACOG), la pielonefritis aguda se ha tratado tradicionalmente de forma intrahospitalaria con regímenes efectivos como ampicilina 1-2 gr IV cada 6 horas más gentamicina 1,5 mg/kg IV cada 8 horas; ceftriaxona 1-2 gr IV cada 24 horas; o trimetropin sulfametoxazol 160/800 mg cada 12 horas (55). Sin embargo, la elección del antibiótico durante el embarazo debe basarse en la seguridad que tenga este sobre el binomio madre e hijo y recordando los cambios fisiológicos generados por la gestación que alteran la farmacocinética del medicamento y disminuyen sus concentraciones séricas (3). Actualmente los antibióticos se clasifican en las categorías A, B, C, D y X de la US

Food and Drug Administration (FDA). Dentro de la categoría B y con bajo riesgo de toxicidad fetal se encuentran las penicilinas (penicilina G, amoxicilina, ampicilina), cefalosporinas (cefalexina, cefuroxime, ceftriaxona, ceftazidime y cefepime), monobactam (aztreonam), carbapenems (meropenem), lincosamidas (clindamicina), macrólidos (azitromicina, eritromicina), nitrofurantoína, fosfomicina y vancomicina. Dentro de la categoría C se encuentran carbapenems tipo imipenem, sulfadiazina, trimetropin sulfametoxazol, linezolid, gentamicina y ciprofloxacina. Dentro de la categoría D se enlistan tetraciclina y doxiciclina (3).

El Manual de Guías de Práctica Clínica de la Clínica Foscil, propone los siguientes esquemas antibióticos: ceftriaxona 1 a 2 gr intravenoso (IV) cada 24 horas por 10 a 14 días; cefradina 1 a 2 gr IV cada 6 horas por 10 a 14 días; cefazolina 1 a 2 gr IV cada 8 horas por 10 a 14 días; ampicilina sulbactam 1.5 a 3 gr IV cada 6 a 8 horas por 10 a 14 días; ampicilina 1 a 2 gr IV cada 6 horas por 10 a 14 días. Se recomienda añadir un aminoglucósido como gentamicina 3 mg/kg/día dividido en 3 dosis o única dosis cada 24 horas, o amikacina 15 mg/kg/día dividido en 2 dosis o en dosis única cada 24 horas, esto en casos de no tener respuesta clínica a las 72 horas de iniciado el tratamiento, ante signos de sepsis persistente, urocultivo selectivo resistente a ampicilina y cefalosporina, enfermedad recidivante, sospecha de infección por *Enterococo* o alergia a ampicilina y/o cefalosporina (54). Este tratamiento antibiótico intravenoso debe considerarse hasta que la paciente permanezca 48 horas afebril y tenga mejoría de los demás síntomas asociados a la respuesta inflamatoria (55). Posteriormente se debe proceder a la administración de tratamiento antibiótico vía oral hasta completar 7 a 14 días según lo recomendado por ACOG, IDSA y otras sociedades como la Sociedad Argentina de Infectología y la Asociación Europea de Urología (18,19,55). Al momento de cambiar la vía de administración a vía oral, el Manual de Guías de Práctica Clínica de la Clínica Foscil, recomienda alguno de los siguientes esquemas antibióticos: amoxicilina 500 mg vía oral (VO) cada 8 horas, ampicilina 500 mg VO cada 6 horas, nitrofurantoína 100 mg VO cada 8 horas, cefradina 500 mg VO Cada 6 a 8 horas, cefalexina 500 m VO cada 6 horas (54).

En aquellos casos donde la paciente no responde apropiadamente al tratamiento, deberá considerarse el cambio del manejo antibiótico según los hallazgos del antibiograma. Igualmente, en aquellos casos donde la respuesta clínica no es apropiada a pesar de la administración de un tratamiento específico basado en el urocultivo, deberá realizarse una ultrasonografía de las vías urinarias con el fin de descartar un cuadro de nefrolitiasis, anormalidades estructurales o la presencia de un absceso renal (2).

Si bien no es lo recomendado en el Manual de Guías de Práctica Clínica de la Clínica Foscil, se ha descrito en la literatura el tratamiento antibiótico ambulatorio en ciertos casos de pacientes embarazadas con pielonefritis aguda. Se plantea la administración de una dosis de 1 a 2 gramos de ceftriaxona intramuscular y la observación clínica de la paciente durante un periodo aproximado de 12 horas. Dentro de los criterios de selección de estas pacientes se encuentran: nivel cultural adecuado que le permita a la paciente comprender las indicaciones médicas, adecuada tolerancia a los medicamentos administrados vía oral, ausencia de signos y/o síntomas de sepsis, ausencia de datos de disfunción orgánica, ausencia de algún tipo de patología urológica de base, ausencia de enfermedades de base como diabetes y fácil acceso a atención domiciliaria (20). Existen estudios relacionados con lo anterior descrito, el primero, un estudio realizado en los Ángeles, California que buscó comparar el manejo intrahospitalario con el manejo ambulatorio en pacientes con pielonefritis aguda y embarazo mayor a 24 semanas de gestación. Este estudio concluyó que no existen diferencias significativas en cuanto a respuesta clínica o desenlaces del nacimiento en estos dos grupos de pacientes (56). El segundo, un estudio prospectivo comparativo realizado en el Hospital Materno Infantil del Instituto Hondureño del Seguro Social entre junio y octubre de 2000 cuyo objetivo fue determinar si la administración de antibióticos vía oral y en forma ambulatoria constituía una alternativa eficaz al tratamiento intrahospitalario en pacientes con diagnóstico de pielonefritis aguda, concluyó que el tratamiento con dosis iniciales

de antibiótico por vía intravenosa durante 24 horas y luego tratamiento vía oral con cefalexina por 7 días tuvo una eficacia del 87,1% frente a 100% comparado con el tratamiento antibiótico intrahospitalario RR 1,15, IC 95% (1,02-1,29) (57).

Como parte del seguimiento se ha recomendado la realización de un urocultivo de control 7-14 días después de finalizar el esquema antibiótico con el objetivo de evaluar la curación microbiológica (18). Además, dado que hasta un 6-8% (58,59) de las pielonefritis recidivan, se recomienda la toma de urocultivo idealmente cada mes a fin de monitorizar la presencia de recurrencia (5). Igualmente, una vez finaliza el esquema antibiótico terapéutico se recomienda continuar con la terapia antibiótica supresora cuyo objetivo es evitar la presencia de nuevos episodios infecciosos del tracto urinario como lo sustentó Harris y Gilstrap en 1974 quienes documentaron una reducción del 75% a 6% en la incidencia de pielonefritis recurrente con esta medida (58). Esta terapia supresora se indica a las gestantes tras un episodio inicial de pielonefritis aguda o en caso de recurrencia, durante el resto del embarazo, incluido el periodo posparto, cuando los cambios fisiológicos del embarazo retornan a su estado basal (2,18,60). Dentro de los antibióticos que se recomiendan, se encuentran nitrofurantoína 50-100 mg VO cada día, cefalexina 250-500 mg VO cada día y fosfomicina 3 gr VO cada 10 días (23,60). Igualmente se ha recomendado la profilaxis antibiótica poscoital en gestantes que tienen infecciones urinarias recurrentes que parecen estar temporalmente relacionadas con la actividad sexual (61); existen dos procesos consecutivos e interrelacionados en el desarrollo de las infecciones urinarias en las mujeres sexualmente activas; el primero, la presencia de bacterias gram negativas como parte de la flora introital y el segundo, el acto sexual que transfiere las bacterias patógenas preexistentes desde las áreas uretrales y vulvovaginales hacia la vejiga, precipitando la infección urinaria (62). Es por tanto que se plantea la administración de cefalexina 250 mg VO o nitrofurantoína 50 mg VO poscoital con el objetivo de evitar que el pequeño inóculo bacteriano introducido en la vejiga durante el coito genere una infección urinaria además, tiene como ventaja sobre otros regímenes supresores, menor frecuencia de la medicación (62).



Con respecto a las intervenciones encaminadas a la prevención de infecciones del tracto urinario, una revisión sistemática Cochrane 2015 evaluó la eficacia de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la prevención de las infecciones recurrentes del tracto urinario en gestantes. Se comparó una dosis diaria de nitrofurantoína más vigilancia clínica regular con urocultivo y manejo antibiótico adecuado cuando era positivo, con vigilancia clínica estrecha sin manejo antibiótico. No se encontró diferencia significativa con pielonefritis recurrente y parto pretérmino. Tampoco se encontraron diferencias significativas con desenlaces secundarios como peso al nacer menor de 2500 gr, Apgar menor de 7 a los cinco minutos de vida y abortos espontáneos. Con un nivel de evidencia baja se concluyó que una dosis diaria de nitrofurantoína y una estrecha vigilancia no previenen una infección del tracto urinario recurrente en comparación con una vigilancia estrecha sola (63).

Entre las medidas de prevención recomendadas a estas pacientes se encuentran la ingesta de 1 a 2 litros diarios de líquidos, establecimiento de un horario regular para la micción, adecuada limpieza genital posterior a la deposición para evitar la contaminación de la uretra con material fecal, uso de ropa interior de algodón poco ajustada que permita mantener seca el área urogenital, micción pronta después de cada relación sexual y evitar el uso de jabones, aceites perfumados y desodorantes vaginales. Algunos estudios han demostrado que el jugo de arándanos o concentrados de arándano preparados farmacéuticamente previenen la recurrencia de infección urinaria, reduciendo el riesgo en aproximadamente 12-20%, dado que las proantocianidinas del arándano inhiben la adherencia de los patógenos bacterianos al uroepitelio (5,23,24) sin embargo, debido a la falta de evidencia sólida sobre el beneficio clínico, no se recomienda de forma rutinaria su uso como profilaxis para las ITU en mujeres (24).

### Reseña institucional:

La Clínica Foscal es una institución prestadora de servicios de salud que inició su funcionamiento hacia el año de 1976 cuando se creó la Fundación Oftalmológica de Santander (Fos) en el piso 11 del Hospital Ramón González Valencia hoy llamado Hospital Universitario de Santander. Posteriormente, el 27 de julio de 1982 se inauguró el edificio de 5 mil 800 metros cuadrados de la Fos en el sector de Cañaveral, Floridablanca, Santander. El 14 de mayo de 1993 se inauguró el complejo médico Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lulle (Foscal), Centro de atención médica que actualmente cuenta con un área física de aproximadamente 45 mil metros cuadrados distribuidos en cuatro torres con una capacidad de 250 camas hospitalarias y un equipo médico de 200 especialistas. Cuenta con servicios de cirugía general, cirugía mínimamente invasiva, cirugía bariátrica, cirugía cardiovascular, cirugía plástica y reconstructiva, urgencias, cuidados intensivos, oftalmología, ginecobstetricia y perinatología, radiología e imágenes diagnósticas, medicina nuclear, ortopedia y traumatología, neurocirugía, otorrinolaringología y audiología. Además cuenta con el centro de cáncer y enfermedades hematológicas, centro urológico, laboratorio clínico, unidad de diálisis y trasplante renal, unidad de trasplantes y médula ósea. Actualmente cuenta con el reconocimiento en la categoría de Institución Acreditada en Salud de acuerdo a lo dispuesto en la reglamentación del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y de acuerdo con los procedimientos definidos por el Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (ICONTEC) como organismo de Acreditación en Salud de Colombia (64)

## **5.1 ESTADO DEL ARTE**

Las infecciones urinarias durante el embarazo han sido motivo de investigación debido a su alto impacto sobre la morbilidad tanto materna como perinatal. A continuación, se mencionan ocho series de casos descritos en la literatura mundial desde la más antigua hasta la más reciente.

El primer estudio presentado corresponde a un estudio realizado en el departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Louisiana, Estados Unidos, entre 1967-1971 con 99 casos de pielonefritis aguda en mujeres embarazadas entre los 15 y los 35 años donde se evaluó la respuesta clínica al tratamiento y la recurrencia de la infección. El 4% de las gestantes se encontraban en primer trimestre, el 46% en segundo y el 50% en tercer trimestre. Se encontró que tras el inicio del tratamiento antibiótico, 85% de las participantes permanecieron afebriles dentro de las primeras 48 horas, 10% dentro de las primeras 72 horas y un 5% persistieron febriles después de 72 horas de iniciado el antibiótico. En cuanto a la evaluación postratamiento, se documentó la realización del urocultivo de control en el 50,5% (n=50) de las participantes donde el 28% de fueron positivos considerándose persistencia microbiológica en el 16% de los casos y reinfección en el 14% restante (65).

El segundo estudio, una serie con 200 casos de gestantes con un episodio de pielonefritis aguda en los Ángeles, California, Estados Unidos reclutados entre 1979-1981, comparó el uso de nitrofurantoína como terapapia supresora y la vigilancia estrecha. No se encontró diferencia en la probabilidad de desarrollar pielonefritis recurrente (7% en pacientes con manejo supresor y 8% en pacientes bajo seguimiento clínico), asociando así la pielonefritis recurrente a un manejo antibiótico inadecuado y falta de seguimiento. Este estudio concluyó que, aunque la terapia supresora redujo la incidencia de cultivos positivos, no eliminó la necesidad de un seguimiento cercano y de un urocultivo de control (58).

El tercer estudio, fue realizado en 2000 en Dallas, Texas, Estados Unidos, publicado en 2005, con 440 casos de pielonefritis gestacional donde se estimó una incidencia del 1,4%. Se reportó el 21% de los casos en el primer trimestre de la gestación, 53% en el segundo trimestre y 26% en el tercer trimestre. El germen más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* (70% de los casos) y se encontró una tasa de reinfección cercana al 2,7%. Dentro de las complicaciones

maternas se encontraron anemia en 23% de los casos, septicemia 17%, insuficiencia pulmonar en 7%, partos pretérmino en 5% y falla renal transitoria en 2%. Dentro de las complicaciones neonatales se encontró en cerca del 7% de los casos un peso del recién nacido menor de 2.500 gr (35).

El cuarto estudio presentado, fue publicado en 2012. Se trató de un estudio retrospectivo desde 1988 hasta 2010 en Negev, Israel. Durante este tiempo se identificaron 165 casos de pielonefritis gestacional sobre un total de 219.612 nacimientos. Se reportó una incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo del 0,07%. El patógeno más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* en un 60% de los casos. Se describió una asociación estadísticamente significativa con mujeres nulíparas, edad materna joven (promedio de 26 años), restricción en el crecimiento intrauterino, abruptio de placenta, Apgar bajo al minuto y parto pretérmino. Dentro de los hallazgos ultrasonográficos renales se documentó hidronefrosis en más del 50% de las participantes, comprometiéndose de forma más frecuente el riñón derecho (45,7% derecho, 17,1% izquierdo y 14,4% bilateral) (40).

El quinto estudio fue realizado entre los años 2003 y 2008 en Kingston, Jamaica y publicado hacia el año 2012. Un total de 282 participantes fueron codificadas como pielonefritis. Se recuperaron el 65,2% (n=184) de las historias clínicas (65,2%). De estas, se confirmó el diagnóstico de pielonefritis aguda en el 55,4% (n=102) de los casos. En el periodo de tiempo del estudio, hubo un total de 14.651 nacimientos encontrándose una incidencia de pielonefritis gestacional del 0,7%. Las tasas reportadas para el primer trimestre del embarazo fueron del 14,7%, para el segundo trimestre del 58,8% y para el tercer trimestre del 28,5%. El germen más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* (61%). Del total de las pacientes tratadas, 61,3% tuvieron un urocultivo de control positivo y 24% fueron nuevamente hospitalizadas por pielonefritis recurrente. Dentro de las complicaciones maternas más frecuentes se informó la amenaza de parto

pretérmino en 32% de los casos y el parto pretérmino en 17%. Dentro de las complicaciones perinatales se encontró la restricción del crecimiento intrauterino en cerca del 6% de los casos (12).

El sexto estudio que se presenta, fue realizado en Estados Unidos entre los años 2008 y 2010, y fue publicado en 2013. El objetivo fue describir los desenlaces específicos de gestantes con pielonefritis aguda al momento del parto. Durante el tiempo del estudio, se registraron 26.397 casos de pielonefritis aguda sobre un total de 12'628.746 de nacimientos. La tasa general de pielonefritis fue de 2,1 por cada 1000 nacimientos; al momento del ingreso las participantes con pielonefritis tuvieron una mayor probabilidad de tener alguna condición médica preexistente asociada como cardiomiopatía, asma, diabetes, lupus eritematoso sistémico, anemia, trombocitopenia, anemia de células falciformes, talasemia o falla renal crónica cuando se compararon con mujeres sin pielonefritis. Además, estas mujeres tuvieron mayor probabilidad de ser consumidoras de drogas, alcohol o tabaco comparadas con las pacientes sin pielonefritis. Se encontraron complicaciones médicas al momento del parto como falla cardíaca OR 7,1, IC 95% (5,5-8,9), trombosis venosa profunda OR 1,6, IC 95% (1,03-2,4), edema pulmonar OR 13, IC 95% (9,8-16,9) y falla renal aguda OR 18,1, IC 95% (15,9-20,5); complicaciones infecciosas como neumonía OR 24,7, IC 95% (22,2-26,7), síndrome de dificultad respiratoria OR 15, IC 95% (12,1-18,5) y sepsis OR 129, IC (122-137). También se encontró que estas mujeres tenían mayor probabilidad de requerir transfusiones sanguíneas OR 2,9, IC 95% (2,7-3,2) y ventilación mecánica OR 12,1, IC 95% (10,6-13,8). Respecto a las tasas de cesárea, la presencia de diabetes gestacional, preeclampsia, eclampsia, hipertensión arterial, ruptura prematura de membranas, y hemorragia posparto, se vieron de forma menos común en pacientes con pielonefritis comparadas con las mujeres sin pielonefritis al momento del parto (13).

El séptimo estudio a presentar, fue una cohorte retrospectiva realizada en California, Estados Unidos entre 1993 y 2010, y fue publicada en el año 2014. El objetivo fue describir la incidencia de la pielonefritis aguda en el embarazo y evaluar la asociación con resultados maternos y perinatales. Se describieron 2.894 casos de pielonefritis aguda sobre un total de 543.430 nacimientos para una incidencia del 0,5%. Se encontró de forma más frecuente el ser de raza negra o hispánica, el bajo nivel educativo, la nuliparidad, inicio tardío de control prenatal y el consumo de cigarrillo durante el embarazo. Las complicaciones maternas más frecuentemente encontradas fueron anemia, septicemia, insuficiencia pulmonar aguda, disfunción renal aguda y parto pretérmino, este último más comúnmente ocurrido entre las 33 y 36 semanas de gestación (38).

La más reciente serie de casos fue publicada en el 2015, realizada en Tabriz, Irán entre marzo de 2010 y octubre de 2011. Se describieron 60 casos de pielonefritis aguda sobre un total de 12.948 nacimientos para una incidencia de pielonefritis gestacional del 0,46%. Con respecto al agente etiológico, se aisló la *Escherichia coli* en un 78,6% de los casos y la *Klebsiella* en un 19%. El 52,6% de los casos se presentaron hacia el segundo trimestre y el 47,4% de los casos se presentaron hacia el tercer trimestre de gestación. Dentro de los desenlaces perinatales se presentó el parto pretérmino en el 6,6% de los casos y ningún recién nacido tuvo peso menor de 2.500 gr (66).

En cuanto a la literatura nacional, en Colombia se han publicado tres estudios sobre pielonefritis aguda gestacional, los cuales se describen a continuación.

En el año 2005, en la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología fue publicado un estudio realizado en la ciudad de Neiva entre los años de 2004 y 2005 el cual tuvo como objetivo determinar el perfil de resistencia microbiana para los gérmenes más frecuentemente implicados en la infección de vías urinarias

durante el embarazo. Se hospitalizaron un total de 50 pacientes con cuadro clínico sugestivo de pielonefritis aguda de las cuales a 45 pacientes se les confirmó la infección por medio de un urocultivo positivo. Los patógenos aislados fueron *Escherichia coli* en un 64% de los casos, *Klebsiella pneumoniae* en un 11%, *Enterobacter cloacae* en un 7%, *Klebsiella oxytoca* en 4% y otros gérmenes como *Citrobacter farmeri*, *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomona fluorescens* en un 14%. Para la *Escherichia coli* se encontró resistencia a ampicilina en un 82% y a trimetoprim-sulfa en un 54%. Para otros antibióticos como cefepime, cefotaxime, gentamicina y amikacina la resistencia fue del 3% y no se encontró resistencia a imipenem, meropenem ni nitrofurantoína. Para microorganismo como *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* se demostró una resistencia del 100% frente a ampicilina (67).

En el año 2014 se publicó un estudio de casos y controles realizado en mujeres embarazadas con PNA en 5 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín) afiliadas al aseguramiento contributivo en el sistema de seguridad social en Colombia, Plan Obligatorio de Salud (POS) de una empresa administradora de planes de beneficio. Se encontró una incidencia de 18 casos por 10.000 gestantes (0.18%), diagnóstico que fue realizado entre las 5 y 38 semanas de embarazo, ocurriendo la mayoría en segundo y tercer trimestre, en un 40,2% y 48% respectivamente. En ninguno de los casos se encontró el antecedente de pielonefritis. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre pielonefritis aguda y ser primigestante OR 1,9, IC 95% (1,1-3,3), ser adolescente OR 2,8, IC 95% (1,5-5,4) y haber tenido infección del tracto urinario previa al embarazo OR 2,2, IC 95% (1,1-4,4) (39).

En 2019 fue publicado un estudio realizado entre 2013 y 2015 en un Hospital Universitario en Medellín con 414 gestantes con sospecha clínica de ITU. De estos casos, el 54% (n=67) se clasificaron como cistitis, 36% (n=44) como pielonefritis aguda y 10% (n=12) como bacteriuria asintomática. Con respecto a las

características de la población, la mediana de edad fue 25 años, la mayoría pertenecían al régimen contributivo en el sistema de seguridad social, eran primigestantes y se encontraban en el el tercer trimestre de la gestación. El germen más frecuentemente aislado fue *E. coli* en el 57,5% de las participantes, seguido por *Klebsiella pneumoniae* en 11,4% y *Proteus mirabilis* en 7,3% de los casos. Los antibióticos con mayor resistencia fueron trimestropim-sulfametoxazol en el 19,5% (n=24) de los aislamiento y ampicilina-sulbactam en el 17,5% ;(n=21) de los aislamientos. Se identificó el patrón de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en 6 aislamientos, específicamente 3 de *Escherichia coli*, 1 de *Klebsiella pneumoniae*, 1 de *Morganella morganii* y 1 de *Enterobacter cloacae* (68).

## **6. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### **6.1 Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo, la tasa de curación microbiológica y los resultados maternos en gestantes hospitalizadas en la Clínica Foscal entre el primero de diciembre de 2017 y el primero de enero de 2019?

### **6.2 Objetivo general:**

Determinar la incidencia de pielonefritis aguda en el embarazo, la tasa de curación microbiológica y los resultados maternos en gestantes hospitalizadas en la clínica Foscal entre el primero de diciembre de 2017 y el primero de enero de 2019.



### **6.3 Objetivos específicos:**

**6.3.1** Describir las características sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento recibido de la población estudiada.

**6.3.2** Determinar la tasa de curación y persistencia microbiológica tres semanas posteriores al tratamiento antibiótico en la población estudiada.

**6.3.3** Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados.

**6.3.4** Establecer la asociación entre las variables sociodemográficas y clínicas con la curación microbiológica de la pielonefritis aguda durante el embarazo.

**6.3.5** Describir los resultados maternos después de la presencia de esta condición clínica hasta la primera semana posparto del parto.

### **6.4 Metodología:**

Este trabajo de grado fue aprobado por el comité técnico científico del Centro de Investigaciones Biomédicas y Psicosociales de la Universidad Autónoma de Bucaramanga en junio de 2017 y por el Comité de Ética en Investigación de la Clínica Foscal en noviembre del mismo año.

#### **6.4.1 Diseño epidemiológico:**

Se estudió una cohorte cerrada de mujeres gestantes con presencia de pielonefritis aguda que buscó establecer la incidencia del evento en el servicio de Ginecobstetricia, la tasa de curación microbiológica a las tres semanas posteriores a completar el tratamiento antibiótico y describir los resultados maternos haciendo seguimiento hasta la primera semana posparto.

#### **6.4.2 Población a estudio:**

Gestantes con diagnóstico confirmado de pielonefritis aguda, hospitalizadas en la Clínica Foscal a partir del primero de diciembre de 2017, durante un periodo de 13 meses.

#### **6.4.3 Criterios de inclusión:**

- Mujer con embarazo confirmado con clínica sugestiva de pielonefritis aguda definida por presencia de 2 o más de los siguientes criterios clínicos: fiebre objetiva (temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  medida con termómetro de mercurio o termómetro digital en casa o durante la hospitalización), hipersensibilidad costovertebral (puño percusión positiva) y/o dolor lumbar, náuseas y/o vómito, presencia de síntomas urinarios irritativos como disuria, frecuencia, urgencia, tenesmo y/o hematuria o uroanálisis patológico (presencia de piuria, es decir, presencia de más de 10 leucocitos/ $\mu\text{L}$  o más de 6 leucocitos alterados por campo de 40X).
- Presencia de urocultivo positivo definido como número de UFC/mL  $\geq 100.000$  en una muestra de orina obtenida por micción espontánea o  $\geq 1.000$  UFC/mL en una muestra de orina obtenida por cateterismo vesical.

#### **6.4.4 Criterios de exclusión:**

- Gestante que no aceptara participar en el estudio.
- Atención del parto en otra institución de salud.
- Gestante con discapacidad auditiva y/o visual (sordera y/o ceguera)

#### **6.5 Cálculo de la muestra y muestreo:**

Dado que en la literatura internacional y local se estima una prevalencia baja de pielonefritis aguda durante el embarazo y para favorecer la realización del estudio no se estimó un tamaño de muestra. Se incluyeron en forma secuencial todas las gestantes que cumplieron con los criterios de inclusión, durante un período de 13 meses.

#### **6.6 Procedimientos:**

Una vez esta propuesta de investigación fue avalada por el Comité Técnico Científico del Centro de Investigaciones Biomédicas y Psicosociales de la Universidad Autónoma de Bucaramanga y por el Comité de Ética en Investigación

CEI-Foscal, se realizó la socialización del presente protocolo de investigación para que el personal asistencial conociera acerca de este estudio y se pudiera captar la totalidad de las gestantes que fueran hospitalizadas por un cuadro clínico de pielonefritis aguda.

Acto seguido, se realizó una prueba piloto entre el primero y el treinta y uno de diciembre de 2017 con el objetivo de afinar los procedimientos relacionado con la captura de pacientes y el diligenciamiento de los formatos de recolección de información en el servicio de hospitalización y durante el seguimiento. A partir del primero de enero de 2018 y hasta el primero de enero de 2019 se realizó el reclutamiento de participantes. Dado el alto volumen de pacientes manejado en la institución y su distribución en la misma, la investigadora principal solicitó el censo diario sobre las pacientes embarazadas que se encontraban hospitalizadas en la institución con diagnóstico confirmado de pielonefritis aguda es decir, pacientes con clínica sugestiva de pielonefritis aguda dada por 2 o más de los siguientes signos y/o síntomas: presencia de fiebre objetiva definida como temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  medida con termómetro de mercurio o termómetro digital en casa o durante la hospitalización, hipersensibilidad costovertebral (puño percusión positiva) y/o dolor lumbar, náuseas y/o vómito o presencia de síntomas urinarios irritativos como disuria, frecuencia, urgencia, tenesmo y/o hematuria, esto asociado a la presencia de un urocultivo positivo. La investigadora principal, un(a) médico(a) rural, médico(a) general o un médico(a) residente previamente entrenado(a) y capacitado(a) sobre el protocolo de investigación se dirigió hacia la habitación donde se encontraba hospitalizada la gestante y procedió a invitarla a participar en el presente estudio dándole a conocer la finalidad de este de forma verbal y por medio de un consentimiento informado en caso de pacientes mayores de edad (anexo 2) y por medio de un asentimiento en caso de pacientes menores de edad (anexos 3 y 4), este acompañado de un consentimiento informado que fue diligenciado por el representante legal de la menor (anexo 5). En la paciente candidata al estudio que se hospitalizó en la Unidad de Cuidados Intensivos y cuyo compromiso fue tan severo que no pudo ser ella misma quien aceptara la

participación en el estudio, firmara el consentimiento informado y aportara la información necesaria para la recolección de los datos, al familiar a cargo de la paciente se le explicó la finalidad del estudio y la importancia de la participación de su familiar en este. Así mismo, de manera muy respetuosa se le solicitó su autorización para que la paciente pudiera ser ingresada a la cohorte en estudio. El familiar a cargo de esta paciente fue quien firmó el consentimiento informado correspondiente (anexo 6), fue quien aportó la información solicitada en el formulario de recolección de datos de la hospitalización (anexo 7) y fue quien autorizó la revisión de historia clínica de la paciente.

Las participantes que aceptaron hacer parte del estudio fueron entrevistadas en la privacidad de la habitación donde se encontraban hospitalizadas. Allí mismo se realizó la revisión de los paraclínicos de la carpeta de control prenatal y se diligenció el formato de recolección de información de la hospitalización (anexo 7) hasta el ítem de signos y síntomas correspondiente a la sección “características de la hospitalización”. Los ítems restantes fueron diligenciados por la investigadora, el(la) médico(a) rural, médico(a) general o el(la) médico(a) residente entrenado(a) mediante la revisión de historia clínica de la participante.

En la semana tres posterior al evento, por vía telefónica se contactó a cada participante con el objetivo de recordar la toma del urocultivo de control posterior al tratamiento. Igualmente, se les recordó las medidas para tomar la muestra de orina por micción espontánea: lavado de los genitales con agua y jabón, separación de los labios mayores al iniciar la micción, descarte de la parte inicial y la parte final de la orina y recolección del chorro medio en un frasco que esté, de tapa ancha y de cierre hermético. También se recordó a cada participante la importancia de la entrega de la muestra de orina durante la primera hora después de tomada con el objetivo de evitar que se alterara el resultado. El resultado de este urocultivo y la evolución posterior de la participante desde el alta hasta la primera semana posparto fueron revisados de manera periódica a través de la

historia clínica de la participante. Los datos obtenidos fueron plasmados en el formato de recolección de información del seguimiento (anexo 8).

En los casos donde se presentó reingreso a hospitalización por pielonefritis aguda, se diligenció nuevamente el formato de recolección de información de la hospitalización a partir del ítem “características de la hospitalización” y se continuó la misma metodología a partir de allí como se realizó con las participantes que ingresaron por primera vez al estudio.

Anexo 2: consentimiento informado de participante mayor de edad.

Anexo 3: asentimiento informado de participante menor de 14 años.

Anexo 4: asentimiento informado de participante de 14 a 18 años.

Anexo 5: consentimiento informado de participante menor de edad, firmado por representante legal.

Anexo 6: consentimiento informado para participante en unidad de cuidados intensivos, firmado por representante legal.

Anexo 7: formato de recolección de información de la hospitalización.

Anexo 8: formato de recolección de información del seguimiento.

### **6.8 Depuración de datos y plan de análisis:**

Los datos obtenidos durante la hospitalización y durante el seguimiento de cada uno de los casos de la población estudiada fueron consignados en el formato de recolección de información (FRI), los cuales se digitaron en Excel y se validaron a fin de encontrar errores de digitación. Inicialmente se realizó el análisis univariado considerando la naturaleza de cada una de las variables: proporciones en las variables cualitativas y promedio o mediana (junto con desviación estándar o rango intercuartil) en las variables cuantitativas dependiendo de la presencia o ausencia de distribución Gaussiana. El test de Shapiro wilk se aplicó para evaluar la normalidad de los datos de naturaleza cuantitativa.

La incidencia de pielonefritis aguda se calculó mediante razón de incidencia considerando en el numerador el número de gestantes con pielonefritis aguda y en

el denominador el total de nacimientos ocurridos en la institución durante el período de reclutamiento de la serie de casos y en relación a los cálculos de los desenlaces microbiológicos a las tres semanas postratamiento, se establecieron mediante incidencia acumulada y densidad de incidencia (tasa) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, tomando como tiempo cero el primer día de hospitalización y el tiempo final el día de la toma del urocultivo de control postratamiento.

Las variables con más de 2 categorías fueron nuevamente organizadas así por ejemplo, las variables sociodemográficas estado civil se compilaron como tener pareja (casada y unión libre) o estar soltera; el nivel educativo en formación básica (hasta técnico) y especializada (tecnóloga- universitaria). Las variables que eran de naturaleza cuantitativa continua (como por ejemplo proteína C reactiva) se categorizaron de acuerdo al valor normal frente al valor alterado por ejemplo, para creatinina sérica  $>0,7$  mg/dl, leucocitos  $>14.000/mm^3$  y PCR  $>0,6$  mg/dl.

Como el objetivo del análisis bivariado fue establecer el grado de asociación entre las variables independientes y la variable curación microbiológica, se definió curación microbiológica como tener un urocultivo postratamiento negativo independiente de tiempo de toma de este, y no curación microbiológica como tener un urocultivo postratamiento positivo o no tener urocultivo postratamiento, análisis conservador, dado que se contaba con un tamaño de muestra pequeño. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron chi cuadrado, la prueba exacta de Fisher y T-Test, según correspondiera la variable con un nivel de certeza del 95% ( $p<0,05$ ).

Como ejercicio académico se realizó un análisis multivariado donde se incluyeron variables que en el análisis bivariado presentaran valores de p menores o iguales de 0,2 (69). Para esto, se usó regresión logística, dado que la variable desenlace se tomó en forma dicotómica (curación microbiológica: si o no). La evaluación del modelo propuesto se realizó con la prueba de bondad de ajuste Hosmer-

Lemeshow obteniéndose una  $p=0,393$  que indicó que el modelo se ajustó bien a los datos. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico STATA 14.0.

### **6.9 Operacionalización de las variables:**

En el anexo número 1 se adjuntan las diferentes variables del estudio. Estas fueron plasmadas en una tabla única y ordenadas de acuerdo a su clasificación: variables sociodemográficas, variables clínicas, variables asociadas al control prenatal, variables asociadas al evento, variables asociadas al seguimiento y variables asociadas al resultado materno.

## **7. DISPOSICIONES VIGENTES**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró de riesgo mínimo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

No se afectó el principio de *No maleficencia* dado que fue un estudio descriptivo y a pesar de que se intervinieron las participantes durante el diligenciamiento de los FRI, solo se aplicaron estos a quienes voluntaria y autónomamente desearon hacerlo y no se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos instaurados por los médicos tratantes por lo tanto, no se produjo daño hacia las participantes de este estudio.

No se afectó el principio de *Autonomía*, ya que, durante la realización del estudio, primó la decisión de las participantes involucradas con respecto a la participación o no en el presente estudio sin que esta se viera manipulada por el investigador.

Se protegió la información confidencial, sensible y la intimidad de las participantes, puesto que solo el personal que recolectó la información en los FRI conoció el número de identificación con el objetivo de poder revisar posteriormente la historia clínica y poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conoció solamente el número consecutivo de los FRI. No tuvo acceso al nombre, número de identificación ni número de la historia clínica.

No se afectó el principio de *Justicia*, ya que no se expuso a las participantes a una situación de riesgo real o potencial y no se sacó ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de las participantes con motivo de esta investigación.

Este estudio no tuvo un efecto directo sobre el principio de *Beneficencia*, ya que es un estudio observacional. El beneficio para este tipo de participantes es indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrán resultar de la obtención de nuevo conocimiento y que favorecerá a futuro un mejor tratamiento de las pacientes con diagnóstico de pielonefritis aguda en el embarazo.

Este tipo de investigación ya ha sido realizada previamente en seres humanos sin que generen un daño potencial o real al grupo evaluado.

Los datos que generan en el presente estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones, de fórmulas matemáticas o de investigación en animales u otras muestras.

Siendo esta investigación de riesgo mínimo basada en registros electrónicos, entrevista directa y exámenes de rutina, según la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993, Artículo 16, Parágrafo 1, el comité de ética podrá dispensar al investigador del diligenciamiento del consentimiento informado.

Esta investigación fue producida y ejecutada por médicos del Servicio Social Obligatorio, médicos generales, médicos especialistas en ginecología y obstetricia



y médicos Residentes, quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de las participantes a evaluar, además del conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos. Igualmente, la Clínica Foscal fue la institución encargada de aportar los datos necesarios a través de sus historias clínicas electrónicas y reporte de paraclínicos previa evaluación y aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación CEI-Foscal.

El inicio de la recolección de los datos solo se efectuó una vez se recibieron los avales por parte de La Universidad Autónoma de Bucaramanga y la Clínica Foscal.

Los investigadores participantes tienen idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

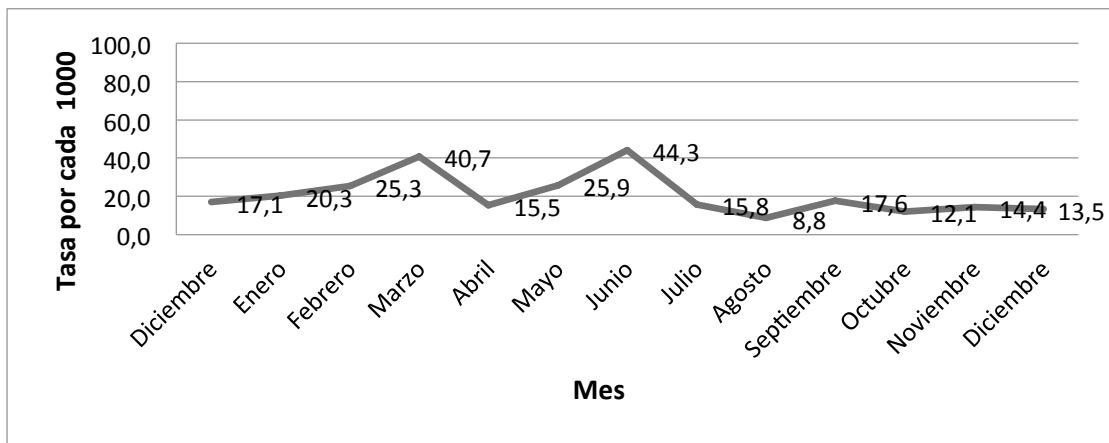
Para el manejo de los datos personales de las participantes de acuerdo a la ley estatutaria 1581 de 2012, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: se tomaron solo los datos estrictamente necesarios para resolver los objetivos de la investigación; no se tomaron datos personales que permitieran la identificación de las participantes. Esto con el fin de salvaguardar el derecho al anonimato. El resto de información se manejó mediante códigos y solo el investigador principal conoce a quién corresponde la información sistematizada bajo cada uno de los códigos. Además, los archivos digitales con información sobre la investigación fueron almacenados con claves de acceso.

El proyecto no desarrolló investigación con organismos genéticamente modificados ni con la diversidad biológica de los ecosistemas nacionales, por este motivo no aplica lo relacionado con las resoluciones 3492 de 1998 y 2935 de 2001 del Instituto Colombiano Agropecuario, la decisión 391 de la Comunidad Andina de Naciones, ni el Decreto 309 de 2000 del Ministerio del Medio Ambiente.

## 8. RESULTADOS

### ***Incidencia de pielonefritis aguda***

Entre el primero de diciembre de 2017 y el primero de enero de 2019 se hospitalizaron en la clínica Foscal 50 gestantes con diagnóstico de pielonefritis aguda. Igualmente, durante este tiempo se ocurrieron un total de 2.522 nacimientos, para una tasa de incidencia global para el 2018 de 19,8 casos de pielonefritis aguda por cada 1.000 nacimientos año. En la figura 1 se presenta el comportamiento de esta entidad en el tiempo.



**Figura 1. Distribución de la tasa de incidencia de pielonefritis aguda gestacional en la clínica Foscal 2018 según el mes de hospitalización.**

## Análisis univariado

### **Características sociodemográficas:**

La cohorte estudiada estuvo conformada por cincuenta gestantes con diagnóstico de pielonefritis aguda. La mediana de edad fue de 24 años RIQ (17-36), la menor de ellas tenía de 15 años y la mayor 42 años. Con respecto al estado civil, el 66% de las participantes se encontraban en unión libre. En cuanto al estrato socioeconómico, el 62% de las participantes vivían en estratos 2 y 3. Todas las mujeres tenían un nivel de escolaridad y el 96% de estas pertenecían al régimen de seguridad social contributivo (ver tabla 1).

**Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes con pielonefritis aguda hospitalizadas, Foscal 2018.**

VARIABLE		n=50 (%)	IC 95%
Edad		24* (17-36**)	(15,0-42,0)
<b>Seguridad social</b>			
	Contributivo	48 (96,0)	(86,3-99,5)
	Régimen especial	2 (4,0)	(0,5-13,7)
<b>Estado civil</b>			
	Unión libre	33 (66,0)	(51,2-78,8)
	Soltera	11 (22,0)	(11,5-35,9)
	Casada	6 (12,0)	(4,5-2,4)
<b>Nivel de escolaridad</b>			
	Bachillerato completo	14 (28,0)	(16,2-42,5)
	Técnica	13 (26,0)	(14,6-40,3)
	Bachillerato incompleto	9 (18,0)	(8,6-31,4)
	Universitaria	9 (18,0)	(8,6-31,4)
	Primaria completa	2 (4,0)	(0,5-13,7)

	Tecnología	2 (4,0)	(0,5-13,7)
	Posgrado	1 (2,0)	(8,6-31,4)
<b>Estrato socioeconómico</b>			
	Tres	16 (32,0)	(19,5-13,7)
	Dos	15 (30,0)	(17,9-44,6)
	Uno	9 (18,0)	(8,6-31,4)
	Desconocido	8 (16,0)	(7,2-29,1)
	Cuatro	2 (4,0)	(0,5-13,7)

**\*Mediana \*\*Rango intercuartílico \*Valores mínimo y máximo**

### ***Antecedentes clínicos:***

En cuanto a la paridad de las participantes, se identificó que el 48% (n=24) de ellas eran primigestantes mientras que el 52% (n=26) restante habían tenido al menos un embarazo previo. Al ser indagadas sobre sus antecedentes clínicos, se identificó que el 76% (n=38) de las participantes no presentaban ninguna comorbilidad al momento del episodio de pielonefritis aguda. De las mujeres que presentaban comorbilidades, se encontró que el 6% (n=3) tenían diabetes mellitus, 2% (n=1) hidronefrosis grado III, 2% (n=1) hipotioridismo, 2% (n=1) epilepsia, 2% (n=1) hipertensión arterial crónica, 2% (n=1) asma, 2% (n=1) obesidad, 2% (n=1) síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2% (n=1) deficiencia de proteína S y 2% (n=1) consumo de sustancias psicoactivas. Ninguna participante presentó más de una comorbilidad. Con respecto a los antecedentes relacionados con el tracto urinario se identificó que el 20% (n=10) de las participantes tenían antecedente de infección urinaria previa al embarazo y el 20% (n=10) habían tenido infección del tracto urinario en embarazo(s) previo(s) (ver tabla 2).

**Tabla 2. Antecedentes clínicos de las gestantes con pielonefritis aguda hospitalizadas en la Foscal 2018.**

VARIABLE	n=50 (%)	IC 95%
Presencia de comorbilidades	12 (24,0)	(11,5-35,9)
Antecedente de ITU previa al embarazo	10 (20,0)	(10,0-33,7)
Antecedente de ITU en embarazos anteriores	10 (20,0)	(10,0-33,7)
Antecedente de litiasis renal	5 (10,0)	(3,3-21,8)

**ITU: infección del tracto urinario**

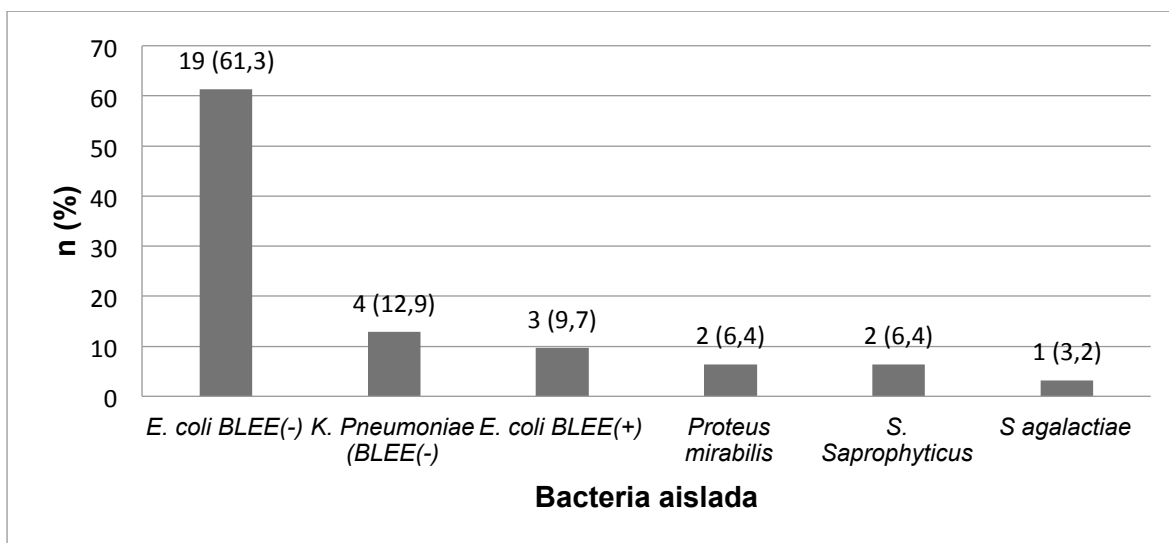
***Hallazgos relacionados con la detección de ITU en el CPN:***

La mediana de edad gestacional de inicio del control prenatal fue a las nueve semanas RIQ (7-12). Se identificó que al 89.1% (n=41) de las participantes se les realizó urocultivo durante el control prenatal y la mediana de edad gestacional a la cual se realizó dicho urocultivo fue de 10 semanas RIQ (8-13). Esto permitió establecer que el 62% (n=31) de las pacientes presentaban bacteriuria asintomática, siendo *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido negativo (BLEE-) la bacteria más frecuentemente identificada (61,3% de los casos) seguida por *Klebsiella pneumoniae* BLEE- (12,9% de los casos). En menor proporción fueron identificadas otras bacterias como *Proteus mirabilis*. De las 31 mujeres que presentaron bacteriuria asintomática en el primer control prenatal, el 74,2% (n=23) recibieron tratamiento antibiótico, a 69,6% (16) se les realizó urocultivo de control y en 81,3% (n=13) se diagnosticó persistencia microbiológica (ver Tabla 3 y Figura 2).

**Tabla 3. Detección y manejo de bacteriuria asintomática durante el control prenatal previo al episodio de pielonefritis aguda en la cohorte estudiada.**

VARIABLE	n (%)	IC 95%
Toma de urocultivo en primer CPN (n=50)	41 (82,0)	(68,3-90,5)
EG al momento de la toma primer urocultivo	10* (8-13**)	(4,0-31,0)
Urocultivo positivo primer CPN (n=50)	31 (62,0)	(47,4-74,6)
Recibió manejo antibiótico (n=31)	23 (74,2)	(55,4-88,1)
No recibió manejo antibiótico (n=31)	8 (25,8)	(9,9-42,3)
Toma urocultivo postratamiento (n=23)	16 (69,6)	(47,1-86,8)
Urocultivo positivo postratamiento (n=16)	13 (81,3)	(54,4-96,0)

•Expresado en semanas \*Mediana \*\*Rango intercuartílico \*Valores mínimo y máximo



**Figura 2. Distribución de agentes etiológicos en el episodio de bacteriuria asintomática previo al episodio de pielonefritis aguda de la cohorte estudiada.**

*E. coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *klebsiella pneumoniae*; *P. mirabilis*: *proteus mirabilis*; *S. Saprophyticus*: *Staphylococcus saprophyticus*; *S. agalactiae*: *Streptococcus agalactiae*

### ***Hallazgos y manifestaciones clínicas al ingreso a hospitalización***

La edad gestacional media al momento de la presencia de la pielonefritis aguda fue de 22 semanas (DE 9,4 semanas). En promedio, las participantes manifestaron tener 3 síntomas, siendo los síntomas urinarios irritativos (disuria, polaquiuria, urgencia, hematuria y/o tenesmo vesical) y el dolor lumbar los más frecuentes. Cuando se realizó la escala de qSOFA, el 12% (n=6) las participantes tuvieron una puntuación de 1 que correspondió a la tensión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg. Ninguna participante tuvo Glasgow  $< 13$  ni frecuencia respiratoria  $> 22$  respiraciones por minuto (ver tabla 4).

**Tabla 4. Hallazgos y manifestaciones clínicas de las gestantes con pielonefritis aguda al ingreso a hospitalización Foscil 2018.**

<b>VARIABLE</b>	<b>n=50 (%)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Síntomas urinarios irritativos</b>	39 (78,0)	(64,0-88,5)
<b>Dolor lumbar</b>	38 (76,0)	(61,8-86,9)
<b>Fiebre</b>	32 (64,0)	(49,2-77,1)
<b>Hipersensibilidad costovertebral</b>	23 (46,0)	(31,8-60,7)
<b>Náuseas</b>	16 (32,0)	(19,9-47,5)
<b>Tensión arterial sistólica <math>\leq 100</math> mmHg</b>	6 (12,0)	(4,5-24,3)
<b>Puntuación de 1 en el qSOFA</b>	6 (12,0)	(4,5-24,3)

**qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment Score**

### ***Hallazgos en los paraclínicos realizados al ingreso al estudio***

Se realizó la tinción de gram en orina sin centrifugar al 38% (n=19) de las participantes. En el 94,7% y 89,5% de los casos se identificó la presencia de leucocituria y bacteriuria respectivamente. Al 90% (n=45) de las participantes se les realizó uroanálisis (ver tabla 5).

**Tabla 5. Hallazgos en la muestra de orina de las gestantes con pielonefritis aguda al ingreso a hospitalización Foscal 2018.**

VARIABLE	n=50(%)	IC 95%
<b>Toma de gram de orina</b>	<b>19 (38,0)</b>	
• <b>Presencia de leucocituria</b>	18 (94,7)	(73,9-99,8)
• <b>Presencia de bacteriuria</b>	17 (89,5)	(66,9-98,7)
<b>Toma de uroanálisis</b>	<b>45 (90,0)</b>	
• <b>≥6 leucocitos en campo 40X</b>	37 (82,2)	(67,9-92,0)
• <b>Presencia de nitritos</b>	20 (44,4)	(29,6-60,0)
• <b>Presencia de piocitos</b>	5 (11,1)	(3,7-24,1)

Al 98% (n=49) de las participantes se les realizó hemograma dentro de las primeras 24 horas de estancia hospitalaria. El 51% (n=25) de estas participantes presentaron leucocitosis dado por un recuento leucocitario >14.000/mm<sup>3</sup> y el 10,2% (n=5) presentaron algún tipo de anemia. Al 94% (n=47) de las participantes se les realizó proteína C reactiva la cual se consideró positiva con un valor >6 mg/dL en el 83% (39) de los casos. El 12,8% (n=5) de los casos tenían creatinina >0,7 mg/dl (ver tabla 6).

**Tabla 6. Hallazgos en los paraclínicos en sangre de las gestantes con pielonefritis aguda al ingreso a hospitalización Foscal 2018.**

VARIABLE	n (%)	IC 95%
<b>Leucocitosis</b>	25 (51,0)	(35,5-64,5)
<b>Anemia</b>	5 (10,2)	(3,3-21,8)
• <b>Normocítica hipocrómica homogénea</b>	2 (40,0)	(5,3-85,3)
• <b>Microcítica hipocrómica homogénea</b>	1 (20,0)	(0,5-71,6)

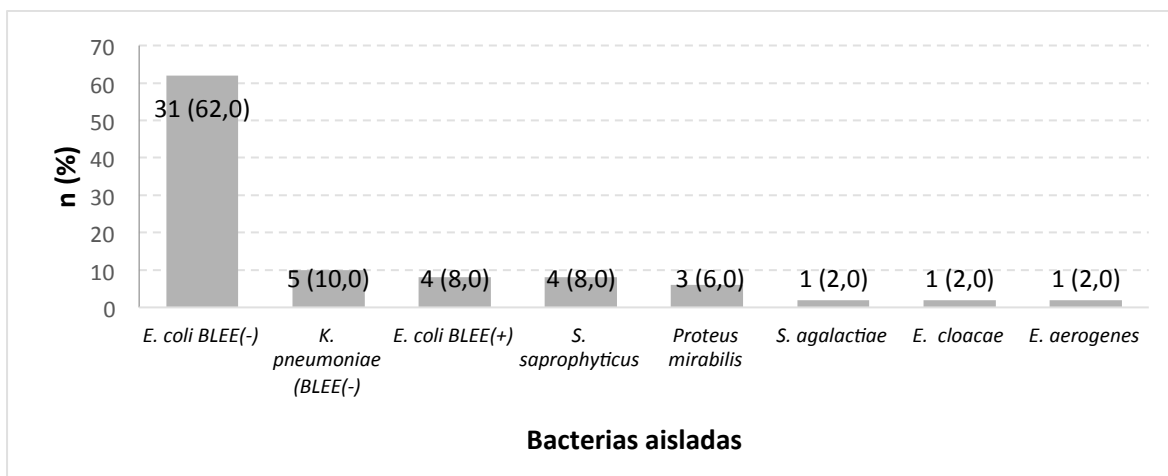


• Normocítica normocrómica heterogénea	1 (20,0)	(0,5-71,6)
• Microcítica hipocrómica heterogénea	1 (20,0)	(0,5-71,6)
PCR >6 mg/dl	39 (83,0)	(69,2-92,4)
Creatinina >0,7 mg/dl	5 (12,8)	(4,3-27,4)

PCR: proteína C reactiva

### **Hallazgos relacionados con el urocultivo y manejo antibiótico de la pielonefritis aguda**

En los urocultivos realizados a las participantes se identificó el crecimiento bacteriano principalmente de *Escherichia coli* BLEE- (62%) y *Klebsiella pneumoniae* BLEE- (10%) (ver figura 3).



**Figura 3. Distribución de agentes etiológicos aislados en los casos de pielonefritis aguda en gestantes Foscil 2018.**

*E. coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *klebsiella pneumoniae*; *S. Saprophyticus*: *Staphylococcus saprophyticus*; *P. mirabilis*: *proteus mirabilis*; *S. agalactiae*: *Streptococcus agalactiae*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. aerogenes*: *Enterobacter aerogenes*.

En cuanto al manejo antibiótico recibido por las participantes, el 60% (n=30) recibieron ampicilina sulbactam, el 24% (n=12) cefradina, el 18% (n=9) ceftriaxona, el 12% (n=6) cefalotina, el 6% (n=3) piperacilina tazobactam, el 2% (n=1) meropenem, el 2% (n=1) cefazolina, el 2% (n=1) cefepime, el 2% (n=1) vancomicina y el 2% (n=1) ertapenem. En el 10% (n=5) de las participantes se cambió el esquema antibiótico una vez y en 4% (n=2) se cambió el esquema antibiótico dos veces.

Cuando se evaluó la resistencia del uropatógeno frente al antibiótico recibido, se encontró que la *Escherichia coli* BLEE- presentaba un 6% (n=3) de resistencia y un 6% (n=3) de sensibilidad intermedia frente a la ampicilina sulbactam. En un 58% (n=29) de los casos el uropatógeno fue sensible frente al antibiótico recibido mientras que en el 30% (n=15) de los casos el antibiograma no evaluaba la sensibilidad del antibiótico que se encontraba recibiendo la participante.

Cuando se evaluó el número de días de antibiótico administrado, se encontró que el 44% (n=22) de las participantes recibieron el tratamiento antibiótico completo durante la hospitalización con un promedio de 5 días (DE 2,2) mientras que, el 8% (n=4) de las participantes completaron su tratamiento por medio del programa de hospitalización en casa con una duración promedio 5,7 días (DE 2,5) días y el 48% (n=24) de las participantes completaron el tratamiento antibiótico vía oral de forma ambulatoria con una duración promedio de 5,1 días (DE 1,3 días). Al evaluar el tiempo total de antibiótico administrado a las participantes (intravenoso y oral) se encontró una duración aproximada de 8 días con un rango que osciló entre los 4 hasta los 24 días. Sobre la terapia antibiótica supresiva, esta fue ordenada al 78% (n=39) de las participantes, donde al 97,4% (n=38) de ellas se les indicó una dosis diaria de nitrofurantoína (50-100 mg VO) y al 2,6% (n=1) se le indicó una dosis semanal de fosfomicina (3 gr vO).

### **Complicaciones maternas durante la estancia hospitalaria**

Durante la hospitalización 76% (n=38) de las gestantes no presentaron complicaciones. De las participantes que presentaron complicaciones, cuatro mujeres presentaron amenaza de parto pretérmino, y una desarrolló sepsis de origen urinario por lo que tuvo que ser ingresada a la unidad de cuidados intensivos (ver tabla 7). Las tres participantes que desarrollaron hidronefrosis grado III requirieron de la realización de nefrostomía.

**Tabla 7. Complicaciones materno-perinatales en la cohorte estudiada con pielonefritis aguda Foscal 2018.**

<b>VARIABLE</b>	<b>n=50 (%)</b>
<b>Ninguna</b>	38 (76,0)
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>	4 (8,0)
<b>Hidronefrosis grado III</b>	3 (6,0)
<b>Amenaza de aborto</b>	2 (4,0)
<b>Sepsis de origen urinario</b>	1 (2,0)
<b>RCIU</b>	1 (2,0)
<b>Oligoamnios</b>	1 (2,0)
<b>Inicio espontáneo de trabajo de parto</b>	1 (2,0)

En 3 casos hubo finalización de la gestación durante el episodio de pielonefritis, el primer caso ocurrió a las 29 semanas dado el compromiso materno severo por sepsis de origen urinario; el segundo caso ocurrió a las 38 semanas en una gestante con diagnóstico de diabetes gestacional y sospecha de macrosomía fetal; el tercer caso ocurrió a las 39 semanas secundario al inicio espontáneo de trabajo de parto (ver tabla 8).

**Tabla 8. Características de los nacimientos ocurridos en las gestantes con pielonefritis aguda Foscal 2018.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Nacimiento N° 1</b>	<b>Nacimiento N° 2</b>	<b>Nacimiento N° 3</b>
<b>Edad gestacional</b>	29 semanas	38 semanas	39 semanas
<b>Vía del parto</b>	Cesárea	Cesárea	Parto vaginal
<b>Peso al nacimiento en gramos</b>	1.535	3.515	2.675
<b>Apgar al minuto y a los 10 minutos</b>	8/10 – 10/10	8/10 – 10/10	8/10 – 10/10

#### ***Evaluación de la infección post tratamiento***

Se realizó el urocultivo de control al 96% (n=48) de las participantes; la incidencia acumulada de curación microbiológica en la serie de casos fue de 82% (n=41), de persistencia microbiológica fue de 10% (n=5) y de reinfección 4% (n=2). La tasa de curación microbiológica fue de 4,6 casos de pielonefritis aguda por cada 100 días de seguimiento, IC 95% (3,4-6,2) y la tasa de persistencia fue de 5,6 casos por cada 100 días de seguimiento, IC 95% (2,1-12,4).

#### ***Seguimiento de las participantes hasta el momento del parto***

En relación con el seguimiento hasta la primera semana posparto se encontró que el 10% (n=5) de las participantes estuvieron nuevamente hospitalizadas con diagnóstico de pielonefritis aguda. Durante la rehospitalización ninguna gestante presentó complicaciones. El caso número 2 corresponde a la participante con diagnóstico de RCIU desde la primera hospitalización; en la rehospitalización recibió manejo antibiótico durante 7 días, fue dada de alta con indicación de seguimiento ambulatorio, tuvo urocultivo postratamiento negativo y reingresó a la

institución en semana 39 por ausencia de movimientos fetales que fue cuando se le documentó muerte fetal intrauterina (ver tabla 9).

**Tabla 9. Características de las participantes rehospitalizadas por pielonefritis aguda en el seguimiento, Foscal 2018.**

	<b>Edad gestacional en semanas de la 1ª hospitalización</b>	<b>Edad gestacional en semanas de la rehospitalización</b>	<b>Tipo de infección</b>	<b>Edad gestacional en semanas al nacimiento</b>	<b>Desenlace perinatal</b>
<b>Caso N°1</b>	36	38	Persistente	39	RN vivo
<b>Caso N° 2</b>	32	34	Persistente	39	Óbito fetal
<b>Caso N° 3</b>	15	17	Reinfección recurrente	36	RN vivo
<b>Caso N° 4</b>	15	17	Reinfección	40	RN vivo
<b>Caso N° 5</b>	17	34	Reinfección persistente	38	RN vivo

## Análisis bivariado

Se definió como curación microbiológica aquella participante con urocultivo postratamiento negativo. Al realizar el análisis bivariado, para el caso de las variables sociodemográficas, no se encontró asociación entre estas y la presencia de curación microbiológica (ver tabla 10).

**Tabla 10. Asociación entre variables sociodemográficas y curación microbiológica.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Curación microbiológica n=41 (%)</b>	<b>No curación microbiológica n=9 (%)</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b><i>Estado civil</i></b>			
Soltera	10 (90,9)	1 (9,1)	0,33
Casada	6 (100,0)	0 (0,0)	
Unión libre	25 (75,8)	8 (24,2)	
<b><i>Estrato socioeconómico</i></b>			
Desconocido	7 (87,5)	1 (12,5)	0,77
1	6 (66,7)	3 (33,3)	
2	13 (86,7)	2 (13,3)	
3	13 (81,2)	3 (18,8)	
4	2 (100,0)	0 (0,0)	
<b><i>Escolaridad</i></b>			
Básica, media y técnica	30 (78,9)	8 (21,1)	0,42
Tecnológica y superior	11 (91,7)	1 (8,3)	
<b><i>Seguridad social</i></b>			
Contributivo	40 (83,3)	8 (16,7)	0,33
Especial	1 (50,0)	1 (50,0)	

<b>Edad materna</b>			
	24,48* (6,1**)	24,0* (6,3**)	0,83

\*media, \*\*desviación estándar

En relación a los antecedentes clínicos reportados por las participantes, no se encontró asociación entre estos y la presencia de curación microbiológica (ver tabla 11).

**Tabla 11. Asociación entre antecedentes clínicos y curación microbiológica.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Curación microbiológica n=41 (%)</b>	<b>No curación microbiológica n=9 (%)</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b><i>Presencia de comorbilidades</i></b>	11 (91,7)	1 (8,3)	0,42
<b><i>Antecedente ITU previa al embarazo</i></b>	9 (90,0)	1 (10,0)	0,66
<b><i>Antecedente de litiasis renal</i></b>	4 (80,0)	1 (20,0)	1,00

En relación a la detección y el manejo de ITU durante el control prenatal, no se encontró asociación entre estos y la presencia de curación microbiológica (ver tabla 12).

**Tabla 12. Asociación entre detección y manejo de la bacteriuria asintomática durante el control prenatal y curación microbiológica.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Curación microbiológica n=41 (%)</b>	<b>No curación microbiológica n=9 (%)</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>Número de gestaciones</b>			
1-3	39 (84,8)	7 (15,2)	0,14
4-5	2 (50,0)	2 (50,0)	
<b>Edad gestacional en semanas al inicio del CPN</b>			
	9* (4.7**)	10.55* (7.3**)	0,42
<b>Primer urocultivo realizado en CPN</b>			
No realizado	3 (60,0)	2 (40,0)	0,20
Realizado	35 (85,4)	6 (14,6)	
<b>Resultado primer urocultivo realizado en CPN</b>			
Negativo	8 (80,0)	2 (20,0)	0,62
Positivo	27 (87,1)	4 (12,9)	
<b>Germen aislado en primer urocultivo realizado en CPN</b>			
<i>K. pneumoiae</i> <i>BLEE (-)</i>	4 (100,0)	0 (0,0)	0,59
<i>E. coli BLEE (-)</i>	16 (84,2)	3 (15,8)	
<i>E. coli BLEE (+)</i>	3 (100,0)	0 (0,0)	
<i>P. mirabilis</i>	1 (50,0)	1 (50,0)	
<i>S. agalactiae</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	
<i>S. saprophyticus</i>	2 (100,0)	0 (0,0)	
<b>Tratamiento antibiótico para primer urocultivo positivo en CPN</b>			
No administrado	7 (87,5)	1 (12,5)	1,00
Administrado	20 (86,9)	3 (13,1)	
<b>Urocultivo postratamiento</b>			
No realizado	6 (85,7)	1 (14,3)	1,00
Realizado	14 (87,5)	2 (12,5)	



<b>Resultado urocultivo postratamiento</b>			
Negativo	2 (66,7)	1 (33,3)	0,35
Positivo	12 (92,3)	1 (7,7)	
<b>Germen aislado en urocultivo postratamiento</b>			
<i>K. pneumoniae</i> <i>BLEE (-)</i>	2 (100,0)	0 (0,0)	1,00
<i>E. coli BLEE (-)</i>	8 (88,9)	1 (11,1)	
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	
<i>S. agalactiae</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	

\*media, \*\*desviación estándar

Con respecto a los hallazgos y manifestaciones clínicas al ingreso al estudio, no se encontró asociación entre estos y la presencia de curación microbiológica (ver tabla 13).

**Tabla 13. Asociación entre hallazgos y manifestaciones clínicas al ingreso al estudio y curación microbiológica.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Curación microbiológica n=41 (%)</b>	<b>No curación microbiológica n=9 (%)</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b><i>Edad gestacional en semanas al momento del evento</i></b>			
	21,48* (9,1**)	23,5* (10,7**)	0,55
<b><i>Fiebre</i></b>			
Presente	28 (87,5)	4 (12,5)	0,25
<b><i>Hipersensibilidad costovertebral</i></b>			
Presente	20 (86,9)	3 (13,1)	0,47
<b><i>Dolor lumbar</i></b>			
Presente	32 (84,2)	6 (15,8)	0,66
<b><i>Náuseas</i></b>			

Presente	13 (81,2)	3 (18,8)	1,00
<b>Síntomas urinarios irritativos</b>			
Presente	31 (79,5)	8 (20,5)	0,66
<b>qSOFA</b>			
0 puntos	38 (86,3)	6 (13,7)	0,06
1 punto	3 (50,0)	3 (50,0)	

**\*media, \*\*desviación estándar**

En cuanto a los hallazgos paraclínicos realizados al ingreso del estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación al valor de la creatinina sérica, con una media de 1,35 mg/dl en las participantes sin curación microbiológica frente a una media de de 0,56 mg/dl en las participantes con curación microbiológica. En cuanto a los demás hallazgos paraclínicos, no se encontró asociación entre estos y y la presencia de curación microbiológica (ver tabla 14).

**Tabla 14. Asociación entre hallazgos paraclínicos basales y curación microbiológica.**

VARIABLE	Curación microbiológica	No curación microbiológica	T-Test VALOR DE P
	n=41	n=9	
<b>Leucocitosis en hemograma</b>			
	14743,25* (706,3**)	12218,89* (649,9**)	0,10
<b>Proteína C reactiva</b>			
	61,90 (77,3**)	67,56* (114,6**)	0,86
<b>Creatinina sérica</b>			
	0,56* (0,9**)	1,35* (1,7**)	0,008

**Media\*, desviación estándar\*\***

Con respecto a los hallazgos de laboratorio a partir de la muestra de orina tomada al ingreso al estudio, no se encontró asociación entre estos y la presencia de curación microbiológica (ver tabla 15).

**Tabla 15. Asociación entre hallazgos de laboratorio a partir de la muestra de orina y curación microbiológica.**

VARIABLE	Curación microbiológica n=41 (%)	No curación microbiológica n=9 (%)	VALOR DE P
<b>Presencia de nitritos en uroanálisis</b>			
	16 (80,0)	4 (20,0)	1,00
<b>Presencia de leucocitos en uroanálisis</b>			
	30 (81,1)	7 (18,9)	1,00
<b>Presencia de piocitos en uroanálisis</b>			
	4 (80,0)	1 (20,0)	1,00
<b>Germen aislado en urocultivo realizado en la hospitalización</b>			
<i>K. pneumoiae</i> <i>BLEE (-)</i>	5 (100,0)	0 (0,0)	0,72
<i>E. coli BLEE (-)</i>	23 (74,2)	8 (25,8)	
<i>E. coli BLEE (+)</i>	4 (100,0)	0 (0,0)	
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	
<i>S. agalactiae</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	
<i>S. saprophyticus</i>	4 (100,0)	0 (0,0)	
<i>E. cloacae ssp</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	
<i>E. aerogenes</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	

En cuanto a los días de manejo antibiótico recibidos por la participante, las participantes que evidenciaron curación microbiológica (n=41) recibieron una media de tratamiento antibiótico de 8 días (DE 1,8) y en las que no se corroboró

curación microbiológica una media de tratamiento antibiótico de 10 días (DE 6,3) (ver tabla 16).

**Tabla 16. Asociación entre días de manejo antibiótico recibidos y curación microbiológica.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Curación microbiológica n=41 (%)</b>	<b>No curación microbiológica n=9 (%)</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b><i>Días de antibiótico intrahospitalario</i></b>			
	5,44* (2,2**)	8,44* (7,4**)	0,03
<b><i>Días de antibiótico oral en casa</i></b>			
	5,09* (1,3**)	5,33* (1,5**)	0,77
<b><i>Total de días de manejo antibiótico</i></b>			
	8,53* (1,8**)	10,22* (6,3**)	0,14

\*media, \*\*desviación estándar

En cuanto a la asociación entre las complicaciones maternas y la curación microbiológica, se encontró que de las participantes que se curaron, el 37,5% (n=3) presentaron algún tipo de complicación, mientras que de las participantes que no tuvieron curación microbiológica, el 62,5% (n=5) presentaron complicaciones durante el evento de la pielonefritis aguda con una significancia estadística (P 0,003).

### **Análisis multivariado**

Al realizar el modelo multivariado se obtuvieron dos variables estadísticamente significativas. Se encontró que tener un valor de creatinina >0,7 mg/dl favorece la no curación microbiológica (aumenta 6 veces el riesgo de no curación microbiológica), mientras que un recuento leucocitario >14.000/mm<sup>3</sup> se asoció con curación microbiológica.

**Tabla 17. Factores asociados a pielonefritis aguda gestacional: modelo multivariado**

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>
Creatinina basal >0,7 mg/dL	6,08	0,042	(1,06-34,80)
Leucocitosis al ingreso	0,07	0,023	(0,007-0,70)

## 8. DISCUSIÓN

La pielonefritis aguda es considerada la infección más frecuente durante el periodo de la gestación y la primera causa de hospitalización de origen no obstétrico (1). En la Foscal, institución de salud de alta complejidad de Floridablanca, Colombia, se estableció una incidencia de 19,8 casos de pielonefritis aguda durante el embarazo por cada 1.000 nacimientos en el año 2018, cifra elevada comparada con la encontrada por López-Martínez *et al* de 1,8 casos por cada 1.000 nacimientos en un estudio realizado entre 2008 y 2013 en cinco ciudades colombianas con mujeres pertenecientes a una red prestadora de servicios de primer y segundo nivel, con una edad materna similar a la nuestra, en su mayoría primigestantes, solteras y de bajos a medios ingresos económicos (39). No se encontraron otros estudios a nivel nacional ni local que permitieran hacer una comparación con nuestros hallazgos.

La población estudiada fue considerada de alto riesgo, especialmente por el antecedente de presencia de bacteriuria asintomática en el primer control prenatal en el 62% de las gestantes y persistencia de la infección en el 82% de los casos después de la administración de tratamiento antibiótico. Acerca de la prevalencia de bacteriuria asintomática en Bucaramanga, existen datos reportados por Maldonado *et al.*, en el 2005 en un estudio transversal, realizado en la clínica Foscal y otra empresa de salud del Área Metropolitana de Bucaramanga, quienes establecieron una prevalencia del 7,9%, IC 95% (3,7-14,0), entre las semanas 12 y 16 de gestación, y consideraron que fue más elevada que la informada por otros autores, probablemente secundario a condiciones higiénicas poco favorables que predisponían a una colonización del tracto genitourinario por patógenos, como la *Escherichia coli*, germen más frecuente aislado (70). Las recomendaciones actuales sobre detección y tratamiento de la bacteriuria asintomática están basadas en estudios realizados entre 1960 a 1980. En uno de estos estudios, Kass en Boston, Massachusetts en 1962, comparó el efecto del tratamiento frente al placebo; en el grupo que recibió placebo 19% desarrollaron pielonefritis aguda

gestacional y 14% pielonefritis aguda en el posparto, frente al 0% y 8% respectivamente cuando recibían tratamiento antibiótico (71). En otro estudio, reportado en Londres, Inglaterra en 1966, Little describió una mayor incidencia de pielonefritis aguda en paciente con bacteriuria asintomática tratada (3,2%) y no tratada (24,8%) que en mujeres sin bacteriuria asintomática (0,4%) (72). Un estudio más reciente realizado en los Países Bajos fue publicado en 2015. En este estudio en el que se incluyeron mujeres asintomáticas sin comorbilidades entre las 16 y 22 semanas de gestación, se encontró una tasa de pielonefritis aguda más alta entre las que no recibieron tratamiento o recibieron placebo (2,4%) en comparación con las que recibieron nitrofurantoína (0%) sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y el estudio no tuvo suficiente potencia para este resultado (73). Así mismo, en 2007, 2015 y posteriormente en 2019, Cochrane en su revisión que incluyó 15 estudios y 2000 mujeres, comparó el tratamiento antibiótico con placebo frente no tratamiento antibiótico para bacteriuria asintomática, demostrando una reducción en la incidencia de pielonefritis aguda OR 0,24, IC 95% (0,13-0,41) aunque con evidencia de muy baja calidad (17,74,75). Dado lo anteriormente descrito, se considera la bacteriuria asintomática detectada en la población estudiada, como un factor de riesgo importante para el desarrollo de pielonefritis aguda. Adicionalmente se considera la edad materna joven (24% de las participantes), el inicio tardío de control prenatal (34% de las participantes), la presencia de diabetes mellitus (6% de las participantes), el antecedente de ITU previa al embarazo (20% de las participantes), el antecedente ITU en embarazos previos (20% de las participantes) y la litiasis renal (10% de las participantes) como otros factores adicionales contribuyentes a una incidencia de pielonefritis aguda más alta que la reportada en otros estudios. Sin embargo, al no ser la fiebre un hallazgo presente en el 100% de la población estudiada, no se descarta la posibilidad de haber incluido dentro del estudio, casos de infección urinaria baja de tipo cistitis, aún cuando se encontró que el 82,2% (n=32) de las participantes presentaban piuria, un hallazgo típico en pielonefritis aguda. Es por tanto que cuando se evaluó la sintomatología que llevó a las participantes a consultar al servicio de salud, se

encontró de mayor a menor frecuencia, los síntomas urinarios irritativos (78%), el dolor lumbar (76%) y la fiebre (64%), datos que al compararlos difieren a los de otros estudios como los publicados por Zanatta *et al.* (76), y Artero *et al.* (77) pero que contrastan con lo reportado por Dawkins *et al.*, en un estudio publicado en 2012 quienes documentaron dentro de las quejas más frecuentes al ingreso a la hospitalización el dolor lumbar (96,2%), la disuria (70,2%) y la fiebre (64,4%) (12). Con respecto a la etiología de las infecciones urinarias es ampliamente conocido que las enterobacterias son el principal agente etiológico, *Escherichia coli* en primer lugar, seguida por *Klebsiella pneumoniae* (7). En concordancia con lo anterior descrito, el presente estudio reporta que estos dos microorganismos (*Escherichia coli* BLEE- 62% y *Klebsiella pneumoniae* BLEE- 10%) son los más frecuentemente aislados en la población gestante con pielonefritis aguda atendida en la Clínica Foscal, similar a lo reportado en Colombia por López-Martínez *et al.* (39), en Iran por Saleh *et al.* (66), en Estados Unidos por Wing *et al.* (59), en Brasil por Zanatta (76), *et al.*, en Chile por Calderon *et al.* (78), entre otros. En cuanto al manejo antibiótico indicado a las participantes, se encontró que los esquemas antibióticos y dosis administradas, estuvieron acorde a lo planteado por el Manual de Guías de Práctica Clínica, de la Clínica Foscal (54). El único germen que mostró resistencia antibiótica fue la *Escherichia coli* BLEE-, con un 6% de resistencia frente a ampicilina sulbactam y un 6% de sensibilidad intermedia a este mismo antibiótico sin embargo, con respecto a lo inmediatamente anterior descrito, no se cuenta con información local que permita comparar el perfil de resistencia antibiótica. Cuando se evaluó el desenlace microbiológico, se encontró una curación microbiológica del 82%, persistencia del 10% y reinfección del 4%, a su vez, se determinó una tasa de curación microbiológica de 4,6 casos de pielonefritis aguda por cada 100 días de seguimiento IC 95% (3,4-6,2) y una tasa de persistencia de 5,6 casos por cada 100 días de seguimiento IC 95% (2,1-12,4). Al comparar estos hallazgos con otros estudios, se encontró una similitud con lo reportado por Wing *et al.*, en Estados Unidos, en 1998 quienes reportaron una curación cercana al 94% y una reinfección del 6% en gestantes con pielonefritis aguda tras la administración adecuada de tratamiento antibiótico (59). En cuanto a



los desenlaces maternos, para este estudio la complicación más frecuente fue la amenaza de parto pretérmino en 8% (n=4) de los casos seguida de la presencia de hidronefrosis más la necesidad de realización de nefrostomía en el 6% de los casos (n=3). Al comparar con otros estudios, Mazor-Dray *et al.*, en Negev, Israel, describieron en el 37,7% de los casos la necesidad de inducción del parto, en el 9,7% ruptura prematura de membranas pretérmino, en el 3,5% restricción del crecimiento intrauterino, en el 2% corioamnionitis y tan solo en el 1,4% hidronefrosis (79), mientras que Dawkins *et al.*, describieron amenaza de parto pretérmino en el 32% de los casos, parto pretérmino en el 3,9% y ruptura prematura de membranas pretérmino en el 8,8% de los casos (12). Finalmente, cuando se analizaron los factores asociados al desenlace microbiológico, se encontró asociación estadísticamente significativa para la no curación microbiológica cuando el valor de creatinina sérica fue  $>0,7$  mg/dl (media 1,35 mg/dl), mientras que la leucocitosis dada por un recuento leucocitario  $>14.000/mm^3$  (media 14.743/mm<sup>3</sup>) se encontró como factor asociado a la curación microbiológica; no se establecieron asociaciones entre las demás variables y este desenlace. Al realizar la búsqueda de la literatura, no se detectaron estudios similares que permitieran comparar los hallazgos de esta investigación. Por tanto, con respecto a la creatinina sérica como factor asociado a la no curación microbiológica y teniendo en cuenta que el 10% de las participantes tenían antecedente de litiasis renal y el 6% hidronefrosis confirmada mas necesidad de realización de nefrostomía, se planteó como posible asociación la obstrucción del tracto urinario secundaria a litiasis, ya que como es sabido la obstrucción del flujo de salida de la orina puede conducir a un vaciamiento incompleto y estasis urinaria, que favorece que las bacterias se multipliquen y no logren ser expulsadas (80) sin embargo, dado que los estudios imagenológicos de las vías urinarias no fueron motivo de evaluación en el presente estudio y por ende no fueron tenidos en cuenta en el 100% de las participantes, no es posible confirmar este supuesto. No obstante, se debe recordar que durante el embarazo de manera fisiológica se produce dilatación tanto de uréteres como de la pelvis renal más predominantemente del lado derecho que izquierdo, en el 80% de las

gestantes, a partir del segundo trimestre, debido a la dextrorrotación del útero grávido y a la congestión de la vena ovárica derecha que cruza sobre el uréter ipsilateral para entrar a la vena cava inferior, haciendo que el sistema colector contenga mayor cantidad de orina (200 a 300 ml), favoreciendo la estasis urinaria y aumentando el riesgo de multiplicación bacteriana (81,82). Al mismo tiempo, el útero grávido comprime la vejiga urinaria, aumentando la presión intravesical, generando reflujo vesico-ureteral y por tanto retención de orina en la vejiga que también aumenta el riesgo de multiplicación bacteriana (83). Sumado a lo anteriormente descrito, existen otros factores que conducen a disfunción renal transitoria en las mujeres en embarazos con pielonefritis aguda, como lo son fiebre, anorexia, náuseas y vómitos los cuales generan una disminución del volumen intravascular y por ende una disminución concomitante del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular (84). Factores que pudieron ser más marcados en los casos de participantes sin curación microbiológica, reflejando un espectro más severo de la enfermedad. Finalmente y con el objetivo de tratar de dar explicación de por qué aquellas participantes que no tuvieron curación microbiológica tuvieron valores de creatinina sérica más altos, se propone la posibilidad de nefrotoxicidad generada por endotoxinas, ya que todas las participantes que no presentaron curación microbiológica, tuvieron un cultivo de orina positivo para bacterias gram negativas; estas endotoxinas corresponden a un lipopolisacárido presente en la membrana externa de las bacterias gram negativas cuya actividad biológica implica la estimulación de una serie de moléculas en el huésped como, sobreproducción de citoquinas dentro de las que se destacan la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa (85) que a su vez inducen una mayor liberación de citocinas, amplifican la cascada inflamatoria, favorecen la expresión del factor tisular que fomenta la trombosis local e inducen apoptosis celular tubular, generando por tanto una disminución transitoria de la función renal (84,86). Con respecto a la leucocitosis en asociación a la curación microbiológica, se plantea que este hallazgo puede corresponder a una mayor rigurosidad del tratamiento antibiótico, dado que el 60% de las participantes que tuvieron un recuento leucocitario  $>14.000/mm^3$  recibieron un esquema antibiótico

mayor o igual a 10 días. Sin embargo, es importante destacar que el recuento leucocitario aumenta normalmente durante el embarazo, en respuesta al estrés fisiológico inducido por un estado de inmunomodulación, inmunosupresión y tolerancia inmuno-selectiva hacia el feto (87). Esta leucocitosis que ocurre con una preponderancia de los neutrófilos es debida a la presencia de factores inhibitorios presentes en el suero de la mujer embarazada que reducen la quimiotaxis de los neutrófilos y la actividad fagocítica así mismo, en contra parte, se genera la hiperplasia de la médula ósea y el aumento de la eritropoyesis que a su vez favorecen la leucocitosis a expensas de los neutrófilos (88). En concordancia con lo anteriormente mencionado, tanto el embarazo normal como el puerperio inmediato cursan con un aumento fisiológico del recuento leucocitario  $>12.000/mm^3$  que se puede superponer con la respuesta inflamatoria sistémica, hipótesis planteada en una revisión sistemática desde el 2014 (89), donde se concluyó que los valores de frecuencia respiratoria,  $PaCO_2$ , frecuencia cardíaca y recuento de glóbulos blancos durante el embarazo se solapan con los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica lo cual reduce la especificidad de estos índices para diagnosticar sepsis tanto en embarazo como en puerperio. Por tanto la media del recuento leucocitario de  $14.743/mm^3$  (DE 706,3) hallada en este estudio, puede no reflejar la severidad de la pielonefritis aguda sino ser un hallazgo considerado como normal durante la gestación. Sin embargo, se considera que este estudio es exploratorio y se requiere de nuevos estudios con un tamaño de muestra suficiente y representativo para confirmar dichas asociaciones.

### *Fortalezas y limitaciones*

Como fortaleza se destaca que la temática del estudio referente a la incidencia de pielonefritis aguda durante la gestación y los desenlaces microbiológicos tanto de curación como persistencia y reinfección, es el primero que se realiza a nivel local y nacional. Además, se resalta que el presente estudio permitió, evaluar el perfil de resistencia antibiótica de los germenos aislados en los cultivos de orina de las

participantes y conocer los resultados maternos presentados durante el evento infeccioso en cuestión hasta la primera semana posparto.

Como limitante se reconoce un tamaño de muestra pequeño que no permitió posiblemente establecer otras asociaciones (confusión residual) con la curación microbiológica. Sin embargo, dada la gran importancia clínica y la escasa literatura disponible en Colombia, hace que los resultados obtenidos sean relevantes así sean considerados exploratorios. Debido al reducido tamaño de muestra, se realizó el ejercicio académico de establecer el poder para las variables consideradas en el modelo multivariado, obteniéndose para la creatinina un poder de 4,4% y para la leucocitosis un poder de 34,3%.

## 10. CONCLUSIÓN

La tasa de incidencia de pielonefritis aguda en la clínica Foscal durante el año 2018 fue de 19,8 por cada 1000 nacimientos año. Los gérmenes más comúnmente aislados fueron la *Escherichia coli* BLEE- y la *Klebsiella pneumoniae* BLEE-. La mayoría de los casos ocurrieron durante el segundo trimestre de la gestación. La tasa de curación microbiológica fue de 4,6 casos de pielonefritis por cada 100 días de seguimiento, IC 95% (3,4-6,2) y la tasa de persistencia microbiológica fue de 5,6 casos por cada 100 días de seguimiento, IC 95% (2,1-12,4). El 24% de las participantes presentaron complicaciones durante el evento de pielonefritis aguda siendo la amenaza de parto pretérmino la complicación más frecuentemente encontrada. Así mismo se documentó que las participantes que no tuvieron curación microbiológica fueron las que más se complicaron (P 0,03). Los hallazgos obtenidos a partir de la presente investigación se consideran son aplicables a la institución donde fue realizado el estudio.

### *Recomendaciones*

A partir del presente estudio, se recomiendan investigaciones futuras con una muestra más grande y representativa del Área Metropolitana de Bucaramanga que permita comprender el comportamiento de este evento clínico, establecer las asociaciones clínicamente relevantes y determinar el impacto sobre la salud perinatal. Además, se sugiere la medición de los desenlaces neonatales y los hallazgos imagenológicos de las vías urinarias, ya que estos datos no fueron motivo de evaluación del presente estudio. Se recomienda también recalcar la importancia del inicio temprano del control prenatal y la consecuente realización de urocultivo entre las semanas 12 a 16 que permitan detectar a aquellas mujeres con bacteriuria asintomática y por ende, iniciar un manejo antibiótico oportuno y un seguimiento clínico estrecho que permita establecer la curación frente a la

persistencia de la infección y de acuerdo a esto tomar las medidas necesarias para reducir la progresión a pielonefritis aguda gestacional.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy : current concepts on a common multifaceted problem. *J Obs Gynaecol*. 2018;38(4):448–53.
2. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(1):35–42.
3. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–60.
4. Gilstrap. Urinary tract infections during pregnancy. *Obs Gynecol Clin North Am*. 2001;28(3):581–91.
5. Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and Functional Changes of the Upper Urinary Tract During Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(1):1–6.
6. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, Demuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83–110.
7. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):67–77.
8. Sabharwal ER. Antibiotic Susceptibility Patterns of Uropathogens in Obstetric Patients. *N Am J Med Sci*. 2012;4(7):316–9.
9. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(Suppl 2):50–7.
10. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in Pregnancy An Update on Treatment Options for Optimal Outcomes. *Drugs*. 2010;70(13):1643–55.
11. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy : A retrospective study. *Aust N Z J Obs Gynaecol*. 2007;47(4):313–5.
12. Dawkins JC, Fletcher HM, Rattray C a, Reid M, Gordon-Strachan G. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based-study. *ISRN Obs Gynecol*. 2012;2012:1–6.
13. Dotters-Katz SK, Heine RP, Grotegut CA. Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect Dis Obs Gynecol*. 2013;2013:1–6.
14. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: Its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Heal*. 1994;84(3):405–10.

15. Colciencias, Minsalud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Vols. 11–15. 2013. 1-83 p.
16. Lindsay E Nicolle, Suzanne Bradley, Richard Colgan, James C Rice AS. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643–54.
17. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):1–20.
18. Nemirovsky C, José M, Furst L, Pryluka D, Vedia LDE, Scapellato P, et al. Consenso argentino de infección urinaria 2018-2019 - Part I. *Medicina (B Aires)*. 2020;80:229–40.
19. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TEB, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol*. 2015;1–85.
20. Herráiz MÁ, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl.4):40–6.
21. Rahiman F, Balasubramanian T, Shejina M, Musambil M. A Review on Urinary Tract Infection in Pregnancy. *Int J Pharma Res Rev*. 2015;4(2):26–33.
22. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med*. 2018;378(1):48–59.
23. Martinez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Motoa G, Blanco VM, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio*. 2013;17(3):122–35.
24. Rossi P De, Cimerman S, Carlos J, Arns C, Mattar R, Dalla M, et al. Joint report of SBI, FEBRASGO, SBU and SBPC/ML: recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non pregnant women. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(2):110–9.
25. Jacinto D, Angarita S, Lo A. Factores de riesgo y complicaciones de la infección de vías urinarias durante el embarazo. *Rev Colomb Obs Ginecol*. 1991;42(4):261–8.
26. Waltzer WC. The urinary tract in pregnancy. *J Urol*. 1981;125(3):271–6.
27. Szweda H. Urinary Tract Infections During Pregnancy - An Updated Overview. *Dev Period Med*. 2016;20(4):263–72.
28. Wing DA, Park AS, DeBuque L, Millar LK. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obs Gynecol*. 2000;182(6):1437–41.
29. Aguilar ES, Osoro-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Med Per*. 2006;23(1):26–31.



30. W E Stamm, G W Counts, K R Running, S Fihn, M Turck KKH. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307(8):463–8.
31. Braun SJ, Camponovo RC, Cona ET, Fernández A V, García PC, González PA, et al. Guidelines for microbiological diagnosis of the urinary tract infection. *Rev Chil Infect.* 2001;18(1):57–63.
32. Esparza GF, Motoa G, Robledo C, Villegas MV. Asociación Colombiana de Infectología Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio.* 2015;19(4):150–60.
33. Paredes F, Roca J. Infección del Tracto Urinario. *Offarm.* 2005;24(1):52–8.
34. Campuzano G, Arbelaez M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. *Urol Colomb.* 2007;XVI(1):67–92.
35. Hill JB, Sheffield JS, Mcintire DD, Jr GDW. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18–23.
36. Bookallil M, Chalmers E. Challenges in preventing pyelonephritis in pregnant women in Indigenous communities. *Rural Remote Heal.* 2005;5(3):1–9.
37. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(5):423–7.
38. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: An 18-year retrospective analysis. *Am J Obs Gynecol.* 2014;210(3):219.e1-219.e6.
39. López-martínez JL, Montoya-jaramillo YM, Berbesi-fernández DY. Factores de riesgo asociados al desarrollo de pielonefritis aguda entre las gestantes afiliadas a una empresa administradora de planes de beneficio en cuatro ciudades de Colombia. *Rev Colomb Obs Ginecol.* 2014;65(4):317–22.
40. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: A critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(1):24–7.
41. Park JC, Buono D, Smith DK, Peipert JF, Sobel J, Rompalo A, et al. Urinary tract infections in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *Am J Obs Gynecol.* 2002;187(3):581–8.
42. Busowski JD, Chez RA. Climatic Factors and the Incidence of Pyelonephritis During Pregnancy. *Infect Dis Obs Gynecol.* 1995;3(6):226–8.
43. Anderson J. Seasonality of symptomatic bacterial urinary infections in women. *J Epidemiol Community Heal.* 1983;37(4):286–90.
44. Robertson W, Peacock M, Marshall R, Speed R, Nordin B. Seasonal variations in the composition of urine in relation to calcium stone-formation. *Clin Sci Mol Med.* 1975;49(6):597–602.

45. Robertson WG, Hodgkinson A, Marshall DH. Seasonal variations in the composition of urine from normal subjects: a longitudinal study. *Clin Chim Acta*. 1977;80(2):347–53.
46. Kaye D. Antibacterial Activity of Human Urine. *J Clin Invest*. 1968;47(10):2374–90.
47. Millar L, Cox S. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(1):13–26.
48. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl.4):15–21.
49. Stenqvist K, Sandberg T, Lidin-Janson G, Ørskov F, Ørskov I, Svanborg-Eden C. Virulence factors of *Escherichia coli* in urinary isolates from pregnant women. *J Infect Dis*. 1987;156(6):870–7.
50. Dotters-katz SK, Grotegut CA, Heine RP. The Effects of Anemia on Pregnancy Outcome in Patients with Pyelonephritis. *Infect Dis Obs Gynecol*. 2013;2013(780960).
51. Lomanto A, Sánchez J, Lomanto A. Bacteriuria Asintomática en el Embarazo. *Rev Colomb Obs Ginecol*. 1994;45(2):13–23.
52. Philip J, Harris R. The incidence of group B hemolytic *Streptococcus* in antepartum urinary tract infections. *Obs Gynecol*. 1978;51(4):412–4.
53. Wood G. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obs Gynecol*. 1981;140(5):515–20.
54. Manual de Guías de Práctica Clínica, Fundación Oftalmológica de Santander - FOSCAL. Infección urinaria en el embarazo. 2014.
55. ACOG Educational Bulletin. Antimicrobial Therapy for Obstetric Patients. Number 245, March 1998 (Replaces No. 117 J 1988). AC of O and G. Antimicrobial therapy for obstetric patients. *Int J Gynaecol Obs*. 1998;61(3):299–308.
56. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. Outpatient Treatment of Acute Pyelonephritis in Pregnancy After 24 Weeks. *Obs Gynecol*. 1999;94(5):683–8.
57. Fortín-Rivera B, Lezama-Ríos S. Pielonefritis aguda y embarazo: tratamiento ambulatorio vrs tratamiento intrahospitalario. *RevMedPotünah*. 2001;6(3):249–53.
58. Lenke RR, VanDorsten JP, Schiffrin BS. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Am J Obs Gynecol*. 1983;146(8):953–7.
59. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A Randomized Trial of Three Antibiotic Regimens for the Treatment of Pyelonephritis in Pregnancy. *Obs Gynecol*. 1998;92(2):249–53.
60. Sandberg T, Brorson J. Efficacy of long-term antimicrobial prophylaxis after acute

pyelonephritis in Pregnancy Efficacy of Long-term Antimicrobial Prophylaxis after Acute Pyelonephritis in Pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 1991;23(2):221–3.

61. López M, Cobo T, Palacio M, Gancé A. Protocolo: Infección vías urinarias y gestación. *Clin Barcelona Hosp Univ.* 2017;1–8.
62. Pfau A, Sacks TG. Effective Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections during Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1992;14(4):810–4.
63. Schneeberger C, Se G, Middleton P, Ca C. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):1–22.
64. Clínica Foscal, Esperanza de Vida. Historia. 2017. Disponible en <http://www.foscal.com.co/institucion/historia/>.
65. Cunningham G, Morris G, Mickal A. Acute Pyelonephritis of Pregnancy: A Clinical Review. *Obs Gynecol.* 1973;42(1):112–7.
66. Saleh P, Noshad H, Mallah F, Ramouz A. Acute pyelonephritis in pregnancy and the outcomes in pregnant patients. *Arch Clin Infect Dis.* 2015;10(3):e28886.
67. Ferreira F, Oyola S, Zuñiga P, Angulo M. Infección urinaria durante el embarazo, perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el hospital General de Neiva, Colombia. *Rev Colomb Obs Ginecol.* 2005;56(3):239–43.
68. Sanín-Ramírez D, Calle-Meneses C, Jaramillo-Mesa C, Nieto-Restrepo J, Marín-Pineda D, Campo-Campo M. Prevalencia etiológica de infección del tracto urinario en gestantes sintomáticas, en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia, 2013-2015. *Rev Colomb Obs Ginecol.* 2019;70(4):243–52.
69. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Heal.* 2005;95(SUPPL. 1):144–50.
70. Maldonado H, ANTolinez L, Solano M, Tejeiro M, Valbuena A. Prevalencia De Bacteriuria Asintomatica En Embrazadas De 12 a 16 Semanas De Gestación. *MedUnab.* 2005;8(2):78–81.
71. Kass E. Pyelonephritis and Bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med.* 1962;56:46–53.
72. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet.* 1966;2(7470):925–8.
73. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, Miranda E De, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324–33.
74. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.

- Cochrane Database Syst Rev. 2015;(8):1–48.
75. Smaill F, Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2019;(11. Art. No.:CD00490):1–51.
  76. Lemos-Zanatta D, Mello-Rossini M. Pyelonephritis in Pregnancy : Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. Rev Bras Ginecol Obs. 2017;39(12):653–8.
  77. Artero A, Alberola J, Eiros J, Nogueira J, Cano A. Pyelonephritis in pregnancy. How adequate is empirical treatment? Rev Esp Quim. 2013;26(1):30–3.
  78. Calderón U, Doren A, Cruz M, Cerda J, Abarzúa F. Pielonefritis aguda en el embarazo y susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos. Comparación de dos décadas. Rev Chil Obs Ginecol. 2009;74(2):88–93.
  79. Mazor-dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection : is it independently associated with adverse pregnancy outcome ? J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(2):124–8.
  80. Casarramona Lobera F. Pielonefritis aguda. Jano Med y humanidades. 2007;(1643):38.
  81. Mandal D, Saha M, Pal D. Urological disorders and pregnancy: An overall experience. Urol Ann. 2017;9(1):32–6.
  82. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1988;27(3):249–59.
  83. Tahsin H, Dinek M. Persistent fever during treatment of a pregnant woman with acute pyelonephritis. J Acute Dis. 2017;6(1):41–2.
  84. Whalley P, Cunningham G, Martin F. Transient Renal Dysfunction Associated With Acute Pyelonephritis of Pregnancy. Obs Gynecol. 1975;46(2):174–7.
  85. Rojas Campos N. Bases celulares y fisiopatológicas del choque endotóxico por bacterias Gram-Negativas. Rev costarric cienc méd. 1996;17(4):37–52.
  86. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. Med Intensiva. 2011;35(7):424–32.
  87. Mutua DN, Mwaniki Njagi EN, Owino Orinda G. Hematological Profile of Normal Pregnant Women. J Blood Lymph. 2018;08(02):1–6.
  88. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. Indian J Hematol Blood Transfus. 2012;28(3):144–6.
  89. Bauer ME, Bauer ST, Rajala B, MacEachern MP, Polley LS, Childers D, et al. Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: A systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol.

2014;124(3):535-41.