



---

**Universidad de Valladolid**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA  
SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**Características clínico - epidemiológicas de la Uropatía  
Obstruktiva en un Hospital Terciario. Factores de riesgo  
asociados a la Sepsis Grave.**

Presentada por María Bedate Núñez para optar  
al grado de  
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

D. José Máximo Rabadán Jiménez  
Dña. Ana Patricia Legido Morán  
D. Jesús Francisco Bermejo Martín



Dirigida por los doctores:

**D. José Máximo Rabadán Jiménez**, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid y *Jefe de Sección de Cirugía Esofago - gástrica*. Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

**Dña. Ana Patricia Legido Morán**, Doctor en Medicina y Cirugía y Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

**D. Jesús Francisco Bermejo Martín**, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista de Inmunología Clínica e Investigador principal de la Unidad de Investigación Médica en Infección e Inmunidad (IMI) del Servicio de Microbiología en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid - I - ESCYL.



## **AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS**

*(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVA)*

Don **José Máximo Rabadán Jiménez** con D.N.I. nº 28.363.886 - X, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular del Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid; Doña **Ana Patricia Legido Morán** con D.N.I. nº 09.286.789 - X, Doctora en Medicina y Cirugía; y Don **Jesús Francisco Bermejo Martín** con D.N.I. nº 09.344.393 - E, Doctor en Medicina y Cirugía, como Directores de la Tesis Doctoral titulada *“Características clínico - epidemiológicas de la Uropatía Obstructiva en un Hospital Terciario. Factores de riesgo asociados a la Sepsis Grave”* presentada por Doña María Bedate Núñez con D.N.I. nº 71.128.925 - E, alumna del programa de Ciencias de la Salud impartido por el Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, autorizan la presentación de la misma, considerando que el trabajo reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral y que la autora ha demostrado un adecuado manejo del método científico como para poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid.

Valladolid, 2 de octubre de 2017

Los Directores de la Tesis

Dr. Rabadán J

Dra. Legido M

Dr. Bermejo M



---

**Universidad de Valladolid**

La presente tesis doctoral está realizada siguiendo el art. 3 de la Normativa de la UVA para la presentación y defensa de tesis doctorales *modalidad ordinaria*.

No rechaces tus sueños,  
¿Sin la ilusión, el mundo qué sería?

**Ramón de Campoamor**

(1817-1901)

**- AGRADECIMIENTOS -**

Es difícil entender la importancia de los agradecimientos en una tesis doctoral hasta que esta no ha concluido. No es hasta ese momento cuando te das cuenta de lo que tienes que agradecer. Por ello, intentaré resumir en unas líneas mi más sincera gratitud a todos los que han estado presentes a mi lado, haciendo posible que finalmente se hiciese realidad.

En primer lugar a mis Directores de Tesis: al *Dr. Rabadán*, líder ideológico del trabajo, por su fe, empuje y confianza, por darme la oportunidad de culminar con este “estoque final”, su brillante carrera profesional; a la *Dra. Legido*, ejemplo de lucha y madre coraje, por todo su apoyo mostrado; y al *Dr. Bermejo* (y todo su equipo de Investigación) por ayudarme en tan ardua tarea y ser el continuo oráculo de sabiduría.

Me gustaría dar las gracias de una manera especial a la *Dra. De Andrés* por el anhelo diario y su cariño constante; por creer en mí más que yo misma, por sacarme lo mejor, y sobre todo por su amistad, porque aunque no figure como directora, “esto” es más suyo que de nadie.

Al *Dr. Cortiñas*, Jefe y representante del Servicio de Urología, por haberme brindado su apoyo y confianza, y permitirme seguir aprendiendo de mis compañeros; y en especial a mis residentes, *Juan Manuel Díaz Romero* y *José Luis Soto Rodríguez*, por la ayuda ofrecida guardia tras guardia, en la selección de enfermos y recogida de datos, y por hacer mi Residencia más llevadera. Especial mención a todo el personal de *enfermería de la 6º Norte*, en especial a “mis chicas”, no hay palabras para agradecer tanto esfuerzo realizado y tiempo dedicado.

A *mis amigos*, quienes siempre supieron entender y disculpar mis ausencias y desplantes sin dejar de darme una palabra de ánimo, porque si de algo puedo presumir, es de la gran familia con la que he elegido caminar, me siento muy afortunada de tenerlos en mi vida.

A mi familia, por ser lo mejor de mi vida. A *mis padres* por enseñarme que la vida es de los valientes, inculcándome unos valores que deseo perpetuar; a *Pilar*, por ser mi guía y modelo inalcanzable; a *Diego*, la tranquilidad que equilibra mi locura y motor de mis sueños, porque juntos tenemos un eterno camino por explorar; y a ti *Paqui*, hoy ya Doctora Moreno, mi hermana, mi compañera de viaje, mi alma gemela, mi más bonita casualidad, porque una vez más, has hecho de nuestra “última y ardua meta”, otra aventura inolvidable, gracias por ser “el sol”.

A todas las personas, que aunque no figuran con nombres y apellidos, han estado presentes de alguna manera durante el desarrollo de mi Tesis, y han hecho posible que hoy vea la luz.

Y por supuesto, a los pacientes y a sus familias por su colaboración, gentileza y paciencia al participar en nuestro proyecto, para que juntos logremos dar el primer paso de una larga carrera.

***A tod@s, mi eterno agradecimiento,***

**- ÍNDICE -**

	<b>Página</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>11</b>
<b>Figuras, tablas</b> .....	<b>16</b>
<b>Anexos: Documentos Oficiales</b> .....	<b>20 - 25</b>
<b>I. Introducción</b> .....	<b>26 - 76</b>
1.1. Infecciones urinarias.....	27 - 36
1.1.1. Introducción.....	
1.1.2. Epidemiología.....	
1.1.3. Patogenia.....	
1.1.4. Etiología.....	
1.2. Uropatía obstructiva.....	37 - 52
1.2.1. Introducción.....	
1.2.2. Epidemiología.....	
1.2.3. Fisiología.....	
1.2.4. Etiología. ....	
1.2.5. Manifestaciones clínicas. ....	
1.2.6. Diagnóstico.....	
1.2.7. Tratamiento.....	
1.2.8. Pronóstico.....	
1.3. Sepsis a través de la historia.....	53 - 57
1.4. Situación actual de la sepsis.....	58 - 67
1.5. Biomarcadores de sepsis.....	68 - 76
1.5.1. Proteína “C” Reactiva (PCR).....	
1.5.2. Procalcitonina (PCT).....	
1.5.3. Ácido láctico.....	
1.5.4. Lactoferrina.....	
<b>II. Justificación</b> .....	<b>77 - 80</b>
<b>III. Hipótesis y objetivos</b> .....	<b>81</b>
3.1. Hipótesis de trabajo.....	82
3.2. Objetivos.....	82

<b>IV. Material y métodos</b> .....	<b>83 - 97</b>
4.1. Diseño del estudio.....	84
4.2. Centro.....	84
4.3. Población a estudio.....	85
4.4. Muestras .....	86
4.5. Variables.....	89
4.6. Análisis bioestadístico.....	94
4.7. Aspecto éticos y deontológicos.....	95
4.8. Seguimiento.....	96
<b>V. Resultados</b> .....	<b>98 - 140</b>
5.1. Análisis descriptivo de la uropatía obstructiva.....	99
5.2. Análisis descriptivo de los pacientes con sepsis grave.....	112
5.3. Evolución de los valores de los parámetros de sepsis grave .....	123
5.4. Análisis multivariante de factores de riesgo de sepsis grave a 24 h.....	137
5.5. Análisis univariante de la estancia hospitalaria.....	139
5.6. Análisis multivariante de la estancia hospitalaria.....	141
<b>VI. Discusión</b> .....	<b>142 - 161</b>
6.1. Características de los pacientes con uropatía obstructiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.....	144
6.2. Estudio de las características de los pacientes con uropatía obstructiva y sepsis grave del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.....	154
<b>VII. Conclusiones</b> .....	<b>162 - 164</b>
7.1. Conclusiones de la uropatía obstructiva.....	163
7.2. Conclusiones de los pacientes con uropatía obstructiva y SG.....	164
<b>VIII. Bibliografía</b> .....	<b>165 - 184</b>

**- ABREVIATURAS -**

<b>A</b>	Adrenalina
<b>ACCM</b>	American College of Chest Physicians
<b>a.C</b>	Antes de Cristo
<b>ACV</b>	Accidente cerebro - vascular
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADVP</b>	Adicto a drogas por vía parenteral
<b>APACHE</b>	Acute physiology and chronic health evaluation
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>AUROC</b>	Área bajo la curva
<b>BA</b>	Bacteriuria asintomática
<b>BI</b>	Bilirrubina
<b>CE</b>	Cuerpo extraño
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>CO</b>	Cultivo de orina
<b>Cr</b>	Creatinina
<b>d. C</b>	Después de Cristo
<b>DE</b>	Desinserción endoscópica
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>Do</b>	Dobutamina
<b>Dp</b>	Dopamina
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiamino tetraacético
<b>EM</b>	Esclerosis múltiple
<b>ESICM</b>	European Society of Intensive Care Medicine
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>FGR</b>	Filtrado glomerular renal
<b>Fig</b>	Figura
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fracción inspiratoria de oxígeno
<b>FMO</b>	Fallo multiorgánico
<b>FR</b>	Factor de riesgo
<b>GCS</b>	Escala de coma Glasgow
<b>HAI</b>	Infección asociada a la salud
<b>HBP</b>	Hiperplasia benigna próstata

<b>HC</b>	.....	Hemocultivo
<b>HCO<sup>-3</sup></b>	.....	Bicarbonato
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	.....	Peróxido de hidrógeno o agua oxigenada
<b>IAM</b>	.....	Infarto agudo de miocardio
<b>IBC</b>	.....	Comunidades bacterianas intracelulares
<b>IG</b>	.....	Inmunoglobulina
<b>IPS</b>	.....	Infection probability score
<b>IRA</b>	.....	Insuficiencia renal aguda
<b>IRAS</b>	.....	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
<b>IRC</b>	.....	Insuficiencia renal crónica
<b>IRN</b>	.....	Razón internacional normalizada
<b>IU</b>	.....	Infección urinaria
<b>K<sup>+</sup></b>	.....	Potasio
<b>LDH</b>	.....	Lactato deshidrogenasa
<b>L<sub>B</sub></b>	.....	Linfocitos "B"
<b>LF</b>	.....	Lactoferrina
<b>L<sub>NK</sub></b>	.....	Linfocitos "Natural Killer"
<b>L<sub>T</sub></b>	.....	Linfocitos "T"
<b>LODS</b>	.....	Logistic organ dysfunction system
<b>LPM</b>	.....	Latidos por minuto
<b>MODS</b>	.....	Multiple organ dysfunction score
<b>MPM</b>	.....	Mortality probability model
<b>NA</b>	.....	Noradrenalina
<b>Na<sup>+</sup></b>	.....	Sodio
<b>NSG</b>	.....	No sepsis grave
<b>O<sub>2</sub></b>	.....	Oxígeno
<b>OMS</b>	.....	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	.....	Odds Ratio
<b>p</b>	.....	Probabilidad
<b>PAI</b>	.....	Islas de patogenicidad
<b>PAM</b>	.....	Presión arterial media
<b>PAS</b>	.....	Presión arterial sistólica
<b>pCO<sub>2</sub></b>	.....	Presión de dióxido de carbono

<b>PCR</b>	Proteína “C” reactiva
<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>PDH</b>	Piruvato deshidrogenasa
<b>PIRO</b>	Predisposition, Insult/Infection, Response y Organ disfunction
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>PNA</b>	Pielonefritis aguda
<b>PPT</b>	Pielografía renal percutánea
<b>PPTa</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activado
<b>qSOFA</b>	Quick SOFA
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RLB UV</b>	Regresión logística binaria univariante
<b>RLB MV</b>	Regresión logística binaria univariante
<b>RM</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RPM</b>	Residuo postmiccional
<b>Rpm</b>	Respiraciones por minuto
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RTU</b>	Resección transuretral de vejiga
<b>RVU</b>	Reflujo vesicoureteral
<b>SCCM</b>	Society of Critical Care Medicine
<b>Sepsis - 1</b>	Conceptos de sepsis de la primera conferencia de consenso
<b>Sepsis - 2</b>	Conceptos de sepsis de la segunda conferencia de consenso
<b>Sepsis - 3</b>	Conceptos de sepsis de la tercera conferencia de consenso
<b>SG</b>	Sepsis grave
<b>SIRS</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>SNP</b>	Sonda de nefrostomía percutánea
<b>SOFA</b>	Sepsis related organ failure assessment
<b>SR</b>	Soporte respiratorio
<b>SS</b>	Shock séptico
<b>SSC</b>	Campaña para sobrevivir a la sepsis
<b>SUO</b>	Sepsis secundaria a uropatía obstructiva
<b>SUPU</b>	Síndrome de la unión pieloureteral
<b>TBC</b>	Tuberculosis
<b>TC</b>	Tomografía computarizada

<b>TRL</b> .....	Receptores tipo Toll
<b>TUS</b> .....	Tracto urinario superior
<b>UCI</b> .....	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UIV</b> .....	Urografía intravenosa
<b>UO</b> .....	Uropatía obstructiva
<b>UPU</b> .....	Unión pieloureteral
<b>URS</b> .....	Urétero – renoscopia
<b>UVA</b> .....	Universidad de Valladolid
<b>VIH</b> .....	Virus de la inmunodeficiencia humana adquirido
<b>VSG</b> .....	Velocidad de sedimentación globular
<b>WMA</b> .....	Asociación Médica Mundial
<b>Ẋ</b> .....	Media

**- FIGURAS Y TABLAS -**

## FIGURAS:

- Figura 1. Principales factores de virulencia de *E. coli*.
- Figura 2. Principales cambios en la vía urinaria inferior secundarias a la UO.
- Figura 3. Principales cambios en la vía urinaria superior secundarias a la UO.
- Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la uropatía obstructiva.
- Figura 5. Papiro Edwin Smith: Partes VI y VII.
- Figura 6. Retrato de Semmelweis vigilando a los médicos jóvenes lavarse las manos.
- Figura 7. Fotografía de Roger C. Bone, MD.
- Figura 8. Esquema de la evolución histórica de la sepsis.
- Figura 9. Causas de SIRS.
- Figura 10. Criterios de sepsis y shock séptico de la Tercera Conferencia de Consenso.
- Figura 11. Metabolismo del ácido láctico.
- Figura 12. Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección.
- Figura 13. Diferentes mecanismos de derivación urinaria en la uropatía obstructiva.
- Figura 14. Auto - analizador Sysmex XE - 5000 (Roche Diagnostic ®).
- Figura 15. Panel comercial de microdilución para conocer sensibilidad antibiótica.
- Figura 16. Distribución por sexos de la evolución de la UO.
- Figura 17. Manipulaciones urinarias previas en los pacientes con UO.
- Figura 18. Gráfico circular con los dispositivos de derivación urinaria en los pacientes con UO.
- Figura 19. Diagrama de barras con antibióticos suministrados los días previos al ingreso.
- Figura 20. Gráfico circular con los tipos de UO en función del grado de obstrucción.
- Figura 21. Diagrama de barras con los tipos de UO según lateralidad de la causa.
- Figura 22. Gráfico circular con los tipos de UO según la localización de la causa.
- Figura 23. Diagrama de barras con las diferentes etiologías causantes de UO.
- Figura 24. Diagrama de barras con tendencia lineal con la duración de los síntomas.
- Figura 25. Diagrama de barras con los resultados del urocultivo espontáneo y hemocultivo.
- Figura 26. Diagrama de barras con otros cultivo de orina no recogidos por micción espontánea.

- Figura 27. Gráfica circular con el tipo de derivación urinaria realizada en la UO.
- Figura 28. Diagrama de barras con el tipo de derivación urinaria urgente realizada en la UO.
- Figura 29. Diagrama de barras con los dispositivos de derivación urinaria urgente.
- Figura 30. Gráfica circular con el tratamiento suplementario a la derivación urgente.
- Figura 31. Diagrama de barras con el tipo de derivación urinaria NO urgente realizada.
- Figura 32. Diagrama de barras con los dispositivos de derivación urinaria NO urgente.
- Figura 33. Gráfica circular con el tratamiento complementario en la derivación NO urgente.
- Figura 34. Gráfico circular con la relación entre la UO completa y SG.
- Figura 35. Gráfico circular con la relación cáncer urológico y SG.
- Figura 36. Gráfico circular con la relación entre las intervenciones quirúrgicas de la vía y la SG.
- Figura 37. Etiología de las UO que evolucionan a SG.
- Figura 38. Comparativa de la UO completa y probabilidad de SG.
- Figura 39. Comparativa de la oliguria y probabilidad de SG.
- Figura 40. Gráfico circular con la relación de los resultados de los urocultivos en los UO y SG.
- Figura 41. Gráfico circular con el tipo de derivación urinaria realizada en la UO con SG.
- Figura 42. Tipo de derivación urinaria urgente realizada en la UO con SG.
- Figura 43. Dispositivos derivación urinaria urgente utilizados en la UO con SG.
- Figura 44. Gráfico circular con el tipo de derivación urinaria realizada en la UO con SG.
- Figura 45. Tipo de derivación urinaria NO urgente en la UO con SG.
- Figura 46. Gráfico circular con el tratamiento complementario en la derivación NO urgente.
- Figura 47. Diagrama con los pacientes con SG \_ NSG en cada franja de tiempo evaluada.
- Figura 48. AUROC de la función de probabilidad la RLB MV\_ SG.

## TABLAS:

- Tabla I. Factores de riesgo que sugieren una IU complicada.
- Tabla II. Causas de uropatía obstructiva.
- Tabla III. Técnicas de derivación urinaria en la uropatía obstructiva.
- Tabla IV. Denominaciones según ACCP/SCCM 2.001.
- Tabla V. Criterios diagnósticos de sepsis según ACCP/SCCM 2.001.
- Tabla VI. Criterios diagnósticos de SG según ACCP/SCCM 2.001.
- Tabla VII. Sistema PIRO como método de categorización de riesgo en Sepsis.
- Tabla VIII. Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment).
- Tabla IX. Escala APACHE II (*Acute Physiology Chronic Health Evaluation*).
- Tabla X. Principales biomarcadores de utilidad en infección grave.
- Tabla XI. Tabla descriptiva con la comorbilidad no urológica de los pacientes con UO.
- Tabla XII. Tabla descriptiva con los antecedentes urológicos de los pacientes con UO.
- Tabla XIII. Tabla descriptiva de síntomas y signos en la exploración física inicial.
- Tabla XIV. Tabla descriptiva de los signos exploratorios en el momento de la valoración inicial.
- Tabla XV. Tabla descriptiva con los resultados de las analíticas de sangre.
- Tabla XVI. Tabla descriptiva del diagnóstico por imagen de UO.
- Tabla XVII. Tabla comparativa SG vs NSG de la edad, peso y talla de los pacientes con UO.
- Tabla XVIII. Tabla comparativa de las diferentes comorbilidades como factor de riesgo de SG.
- Tabla XIX. Tabla descriptiva de signos y síntomas a la exploración física de los pacientes con UO y SG.
- Tabla XX. Tabla comparativa de la probabilidad de SG en función de la temperatura corporal.
- Tabla XXI. Tabla comparativa de la probabilidad de SG en función de la frecuencia cardíaca.
- Tabla XXII. Tabla descriptiva de los diferentes tests diagnósticos AUROC de SG.
- Tabla XXIII. RLB UV de las variables SG en cualquier momento del ingreso.
- Tabla XXIV. RLB MV de las variables SG en cualquier momento del ingreso.
- Tabla XXV. Función de probabilidad de las variables obtenidas en RLB MV de SG.
- Tabla XXVI. Análisis univariante de la relación entre los FR de UO y duración del ingreso.
- Tabla XXVII. Análisis multivariante de la relación entre los FR de UO y duración del ingreso.

**- ANEXO: DOCUMENTOS OFICIALES -**



# CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

## SERVICIO DE UROLOGÍA

INVESTIGADOR RESPONSABLE: **DRA. BEDATE NÚÑEZ**

NOMBRE DE LA COLECCIÓN / TÍTULO DEL PROYECTO:

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICAS DE LA UROPATÍA  
OBSTRUCTIVA EN UN HOSPITAL TERCIARIO. FACTORES DE RIESGO  
ASOCIADOS A LA SEPSIS GRAVE”.**

**ACERCA DE DONACIÓN VOLUNTARIA DE: SANGRE Y ORINA**

### **Finalidad:**

Para un adecuado avance en la investigación biomédica es necesario estudiar muestras biológicas normales o patológicas de pacientes para conocer posibles alteraciones genéticas, morfológicas, funcionales, bioquímicas o de otro tipo que influyen en el desarrollo de las enfermedades. Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

### **Descripción del proceso:**

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca que el proceso constará de las siguientes fases:

**A)** Se informará sobre los objetivos del Estudio/Colección de muestras y sobre el hecho de que la donación de muestras es voluntaria. Se responderá a las dudas que pueda plantear. Brevemente, el objetivo es el custodiar muestras / información que hemos mencionado en el apartado ‘finalidad’, y de poner la misma/s a disposición de los investigadores que la requieran, siempre al servicio de proyectos que tengan calidad científica y respeto por los principios éticos.

**B)** Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará la toma de **sangre venosa y orina**. Ésta se remitirá, como ocurre habitualmente, a los servicios centrales correspondientes, donde se procederá a su diagnóstico. Una vez asegurado éste, se seleccionarán y almacenarán una o varias muestras representativas para su uso en investigación. Por tanto, el material destinado a investigación será el sobrante del proceso diagnóstico. A partir de las muestras donadas se aislarán las células contenidas y se extraerán

los ácidos nucleicos o proteínas sobre los que se realizarán los análisis genéticos y biomédicos previstos en los proyectos de investigación. Este proceso no supondrá un inconveniente adicional al de la toma de muestra para el diagnóstico.

**C)** En el caso de las muestras de sangre, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (1 tubo verde de 2-3 cm para estudio bioquímico , sistemático y factores reactantes agudos, 2 tubos de color malva de 2-3 cm para el hemograma, 1 tubo azul oscuro de 3 - 4 cm para estudio de coagulación, una jeringa de gasometría venosa de 2cm) mediante una punción en el brazo con una frecuencia de 24 horas, 3 veces (0, 24 y 48 horas). La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de *pequeños hematomas* en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 ó 2 días. A partir de la muestra sanguínea donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerán sus ácidos nucleicos o proteínas, y, por otra parte, se *obtendrá plasma/ suero, orina, y cuerpos extraños* (doble J, sondas vesicales...).

**D)** No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos reviertan en la salud poblacional, aunque no de forma individual en el donante.

**E)** Los productos obtenidos de las muestras serán almacenados y custodiados en la *Unidad de Investigación Biomédica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y en el Centro de investigación del Edificio de Rondilla (antiguo Hospital Río Hortega)*. La persona responsable de la custodia es el *Dr. Bermejo Martín* (director de la Unidad de Investigación) y la *Dra. Bedate Núñez* (investigador principal del estudio). La muestra quedará allí depositada de forma indefinida, al menos hasta la consecución de los fines científicos del proyecto (siempre que no se haya usado previamente). Si en dicho momento se propusiera el paso de las muestras a un Biobanco oficialmente reconocido, se volverá a solicitar su consentimiento para ello.

**F)** La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, y registrada en la Agencia Española de Protección de Datos. Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, [Dra. Bedate Núñez](#).

**G)** Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante nunca estará disponible. Para todo lo previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

**H)** Conforme al artículo 70 punto 2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, los datos clínicos, y los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados en estudios de Investigación Biomédica en [Sepsis](#) realizados por este u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por la Comisión de Investigación del HCUV.

**I)** No se empleará su muestra o información con fines distintos a los definidos en el apartado previo. En caso de que se plantee un uso diferente, deberá Vd. dar su consentimiento por escrito. En caso de que esto suponga un esfuerzo no razonable o sea imposible, un comité de ética competente deberá decidir si permite su uso para fines distintos a los expresados en el apartado anterior, de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

**J)** La falta de consentimiento o la revocación de este previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

**K)** Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla si lo desea, y puede ser conveniente que se trasmita a sus familiares.



L) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado para completar o actualizar la información asociada al estudio / su muestra.

## **DECLARACIONES Y FIRMAS**

### **Declaración del donante:**

He sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán las muestras.
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento, yo, mi Representante Legal, ó Tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, puedo solicitar información sobre los datos genéticos o de otro tipo que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.



**Consiento en:**

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios genéticos, biomédicos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exige la ley).
- Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos: **SI**.
- Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese **sí** /no) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares **SI**.

**Nombre del Paciente** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_

**Representante Legal** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_

**Lugar:** Valladolid

**Fecha:**

**Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al donante**

Nombre: **María Bedate Núñez** Firma:.....

---

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha.....

**- I. INTRODUCCIÓN -**

## 1.1. INFECCIONES URINARIAS

### ✓ INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) es aquella respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana que frecuentemente se asocia con bacteriuria y piuria (1). Engloba diversas entidades clínicas, todas ellas caracterizadas por la colonización e invasión del tracto urinario por microorganismos patógenos (1),(2).

Las IU pueden clasificarse siguiendo diferentes criterios (1),(2):

- ✓ Atendiendo a la localización *anatómica*: IU altas (renales) y bajas (cistitis, prostatitis, uretritis...).
- ✓ Atendiendo al *origen del patógeno* causante: antiguamente las infecciones se clasificaban en nosocomial (hospitalaria) o comunitaria (adquirida en el domicilio) (3).
  - *Nosocomial*: aquella infección resultado de la acción de un agente infeccioso (o de sus toxinas) que se establece transcurridas al menos 48 horas del ingreso hospitalario y que no estaba presente en el momento del ingreso ni en periodo de incubación.
  - *Comunitaria*: toda infección desarrollada en cualquier ámbito ajeno a una institución de salud como un hospital, ambulatorio, geriátrico...

Sin embargo, en la actualidad, esta clasificación queda obsoleta debido a los cambios demográficos del paciente, de perfiles de comorbilidad cada vez más complejos y a la aparición de nuevos factores de riesgo, como el desarrollo de la hospitalización a domicilio y el crecimiento de residencias de atención al paciente crónico. Y por ello nace un nuevo término: “*Infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS)*” (4).

En las IU es especialmente interesante este concepto, ya que muchas de las manipulaciones urinarias no están relacionadas con un ingreso, sino con una actuación específica, como el sondaje, que se realiza en diversos niveles asistenciales y sociosanitarios.

- ✓ Atendiendo a su *gravedad*: basándonos en la asociación o no de las complicaciones:
  - *IU no complicada*: aquel cuadro clínico que aparece en adultos sanos, con un tracto urinario normal y mecanismos de defensa intactos. Se caracteriza por la presencia de escozor, tenesmo, urgencia miccional y aumento de la frecuencia miccional acompañado o no, de otros síntomas como hematuria, dolor en hipogástrico y raramente febrícula (cistitis aguda, pielonefritis aguda...) (5).

- *IU complicada*: aquella IU asociada a *anomalías estructurales, anatómicas y/o funcionales* del aparato genitourinario, o a la presencia de una *enfermedad subyacente* que predisponga a padecer esta circunstancia y que interfiere en los mecanismos de defensa del huésped, provocando consecuencias más graves y por consiguiente, requiriendo un tratamiento adicional (1),(2),(6),(7).

Se requieren dos criterios para definir una IU como complicada: *un urocultivo positivo y  $\geq 1$  de los siguientes factores* que se muestran en la tabla (Tabla I).

Las IU complicadas casi siempre involucran a las vías urinarias superiores (8).

Entre las IU complicadas, destaca la pielonefritis aguda (PNA), que es una infección del tracto urinario alto con una elevada incidencia tanto a nivel comunitario como hospitalario (9),(8),(10),(11). Cuando la infección del riñón es secundaria a la presencia de anomalías estructurales o funcionales, es considerada una *pielonefritis aguda complicada*, donde junto al tratamiento antibiótico, es fundamental la descompresión de la vía urinaria (12).

<b>FACTORES DE RIESGO QUE SUGIEREN IU COMPLICADA</b>	
<b>Dispositivos Urinarios</b>	Sonda vesical, catéteres, prótesis urinarias, esfínter artificial, slings uretrales, cateterismos intermitentes...
<b>Uropatía Obstructiva</b>	Litiasis, tumores, HBP, vejiga neurógena, estenosis de uretra, válvulas uretrales, prolapsos...
<b>Anomalías Funcionales</b>	Gestación, reflujo vesicoureteral, orina residual $\geq 100$ ml, lesión medular, esclerosis múltiple (EM) ...
<b>Anomalías Estructurales</b>	Neovejiga, reservorio ileal, válvulas uretrales, uréter ectópico, megauréter, epis o hipospadia...
<b>Lesión Urotelial</b>	Secuelas de tratamientos con radioterapia y/o quimioterapia
<b>Instrumentación</b>	Manipulación (sondaje, pruebas diagnósticas invasivas...) o cirugías
<b>Comorbilidad</b>	IRC, diabetes mellitus (DM), trasplante renal, monorreno, <i>inmunodeficiencias congénitas y/o adquiridas</i> [neoplasias, VIH, ancianidad, tratamiento con corticoides, quimioterapia (Qt), radioterapia (RT)...].
<b>Infecciones multiresistentes</b>	S. aureus, P. aeruginosa, Klebsiella multiresistente... (13)

**Tabla I.** Factores de riesgo que sugieren una infección urinaria complicada. Gráfica modificada y completada con varias referencias bibliográficas (1),(14).

## ✓ EPIDEMIOLOGÍA

Las IU constituyen una de las enfermedades infecciosas más prevalentes y con mayor repercusión económica para la sociedad. Son las *infecciones bacterianas más comunes* (1),(15) y se encuentran en segundo lugar, por orden de frecuencia, tras las infecciones respiratorias (5),(16).

Las IU ocurren en *todas las franjas de edad y en ambos sexos*, aunque presentan una mayor prevalencia en el sexo femenino (17), debido fundamentalmente a la asociación con las relaciones sexuales, historia de IU previas, DM e incontinencia urinaria (18), salvo en los dos extremos de la vida, donde la IU es más común en el varón. Los *recién nacidos* presentan un mayor número de malformaciones urinarias que predisponen a las IU (válvulas uretrales posteriores, estenosis de uretra, fimosis...). Y los *ancianos*, con la edad, presentan residuos postmicionales elevados (estenosis de uretra, fimosis, HBP, cáncer de próstata, etc.), que son un excelente caldo de cultivo para las infecciones (17).

El 10% de los varones y del 20% - 60% (15),(16),(19) de las mujeres, sufrirá al menos un episodio de IU a lo largo de su vida, y hasta un 5% de las mujeres presentará episodios recurrentes de IU (15). Es la segunda causa de infección nosocomial (20), representando hasta el 38% de las mismas y el 45% de los ingresos en la UCI (21).

Sin embargo, aunque las IU son más comunes en las mujeres, *las sepsis urinarias son más frecuentes en los hombres*, siendo más prevalente cuanto mayor es la edad (el 75% de sepsis urinarias se presentan en mayores de 50 años) (5).

Los *factores de riesgo* para la IU son: la hospitalización, las enfermedades concomitantes [cirrosis, (DM), esclerosis múltiple (EM), VIH, tumores...], embarazo, edad, manipulaciones (cistoscopias, cirugía, biopsias de próstata...), obesidad, inmunosupresión (tratamiento con inmunosupresores, corticoides, QT y/o RT ...) (20).

Se ha demostrado que cuando un paciente desarrolla una IU tiene mayor probabilidad de desarrollar más IU en el futuro (infecciones recurrentes), y que la probabilidad de que esto suceda, aumenta con el número de IU previas, y disminuye en proporción inversa al tiempo transcurrido entre la primera y la segunda IU (1).

La forma más frecuente de manifestarse una IU es la *bacteriuria asintomática (BA)* con un 35% de las mismas, seguida de la sepsis urinaria con un 25%. Denominamos BA al aislamiento de un número significativo de bacterias sugestivas de IU, en una muestra de orina recogida de manera correcta en ausencia total de síntomas (1),(2). La BA aparece aproximadamente en el 1 - 5% de las mujeres premenopáusicas sanas, aumentando hasta el 4 - 19% en mujeres y hombres sanos de edad avanzada. En los pacientes con DM, la BA alcanza el 0,7 - 27%, del 2 al 10% en embarazadas, del 15 - 50% en ancianos institucionalizados, del 23 - 89% en pacientes con lesión medular (22), y hasta en el 25% de los pacientes que precisan una sonda vesical durante al

menos 7 días, con un riesgo diario de padecerla de 5 - 7% (20),(23). La BA en hombres jóvenes es rara, pero cuando se detecta, debe considerarse la posibilidad de una prostatitis bacteriana crónica. El espectro bacteriano es similar en las formas complicadas y no complicadas, estando la severidad del cuadro, más relacionado con la presencia o no, de los factores de riesgo previamente citados (20).

En *Europa*, no existen datos epidemiológicos de calidad acerca de la prevalencia de los diversos tipos de IU, y de su repercusión en la calidad de vida de la población afectada, así como tampoco acerca de las consecuencias de las IU en la economía y en el sistema sanitario en particular (20). Los datos obtenidos a partir de otros países, como Estados Unidos, sólo pueden aplicarse con precaución a la población europea.

En *Estados Unidos*, las IU son responsables de más de 7 millones de visitas médicas al año, (20),(24) y determinan unas 100.000 hospitalizaciones anuales, con un claro predominio de las pielonefritis (1),(15). Alrededor del 15% de todos los antibióticos prescritos se destina al tratamiento de las IU, con un coste anual superior a los 1.000 millones de dólares (20),(25). Los datos de algunos países europeos sugieren una tasa similar. Así mismo, los costes directos e indirectos asociados a las IU comunitarias constituyen 1.600 millones de dólares. También explican al menos el 40% de todas las infecciones nosocomiales o relacionadas con la asistencia sanitaria, y participan en la mayoría de casos asociados a personas portadoras de sondas y/o catéteres (20),(26).

En un estudio *canadiense* sobre pacientes de Atención Primaria, el 63% de las mujeres señalaron que la IU que padecían interfería con sus actividades diarias, con una duración media de los síntomas de 4,9 días (19),(27).

En *España* se calcula un mínimo de 3.819.100 de mujeres entre los 20 y los 44 años que desarrollan al menos una cistitis aguda al año, y que de estas un 25% presentarán recurrencias. Para este mismo intervalo de edad se estima una incidencia de pielonefritis aguda de 18 casos/10.000 mujeres, de las cuales hasta el 7% precisarán hospitalización (28). Sin embargo, todos estos datos no tienen en cuenta la IU complicada asociada en pacientes urológicos, cuya prevalencia no es bien conocida. Un reciente estudio, llamado Infección Global Prevalencia en Urología (GPU), realizado entre *Europa y Asia*, y coordinado por la Sociedad Europea de Infecciones en Urología, ha demostrado que entre el 10 - 12% de los pacientes hospitalizados en las salas de urología tiene una infección asociada de la salud (HAI). El grupo de mayor incidencia es para la BA con 29%, seguido de la cistitis (26%), de la pielonefritis (21%) y de la sepsis urinaria (12%). Además, las cepas cultivadas en estos pacientes, son aún más resistentes (20),(21).

En los últimos años las IU *han ido aumentando* debido al crecimiento de las resistencias antibióticas, de los estados que conllevan inmunosupresión y de la esperanza de vida, así como a la mayor realización de técnicas intervencionistas (2),(29).

## ✓ PATOGENIA

Las IU complicadas son el resultado de la interacción entre el patógeno urinario y el huésped (1). Ocurren como consecuencia de la llegada y colonización en la vía urinaria del patógeno debido al fracaso de los mecanismos defensivos del huésped, y a los mecanismos adaptativos propios del microorganismo (5).

**1. VÍAS DE INFECCIÓN:** los microorganismos pueden llegar a las vía urinaria mediante tres mecanismos diferentes (29):

**1.1. Vía ascendente:** es la vía más frecuente (más del 80% de las IU ocurren por esta vía) (5) y es típica de los microorganismos *intestinales* (*E. coli* y otras *enterobacterias*) que colonizan la vagina y región periuretral tras la sustitución de los lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que mantienen el pH vaginal ácido (17), o más excepcionalmente desde *la vagina* como resultado de la inoculación directa durante la relación sexual (30). Esto explica la mayor frecuencia de IU en las mujeres y la mayor prevalencia de IU después de un sondaje o instrumentación (20). Se ha demostrado que en los días previos a la existencia de IU, existe una colonización periuretral y bacteriuria por *E. coli* (30).

**1.2. Vía hematológica (bacteriemia):** esta vía es inusual en individuos sanos, limitándose a unos pocos microorganismos relativamente infrecuentes, como *S. aureus* (procedente de la región bucal), *Candida*, *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*, que producen primoinfecciones en otras partes del organismo (1),(20). Esta vía es más frecuente en recién nacidos tras una septicemia causada por *S. aureus* de la flora bucal (5).

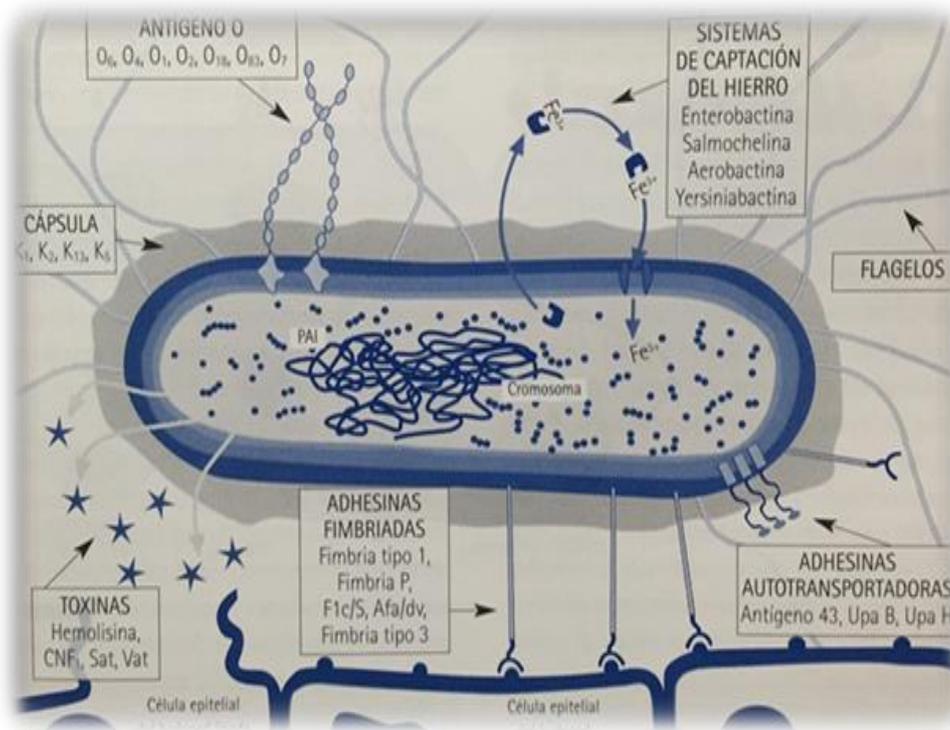
**1.3. Vía linfática:** se produce en condiciones excepcionales (infecciones intestinales graves o abscesos retroperitoneales...) (1),(20).

**2. PODER PATOGENICO:** la infección bacteriana se produce cuando los mecanismos defensivos del paciente se ven superados por la capacidad del microorganismo para mantener e incrementar la población bacteriana.

**2.1. Virulencia del microorganismo:** no todas las cepas de una bacteria poseen la misma capacidad de generar una IU. La filogenia y virulencia de un microorganismo condicionan su *potencial para provocar una IU* (30). La virulencia se basa en la relación entre el tamaño del inóculo y su potencial de malignidad (invasivo). Así, los microorganismos más virulentos requieren un inóculo menor para desencadenar una

reacción en los tejidos del paciente. Muchos microorganismos resisten el ambiente hostil de la orina gracias a mecanismos adaptativos. Entre ellos destacan (Fig 1):

2.1.1. *Adhesinas*: son el mecanismo de adaptación más importante (5). Su presencia permite a los patógenos resistir las fuerzas hidrodinámicas de la orina y desencadenar una respuesta de inflamación y colonización (30). Estas adhesinas se clasifican en dos grupos, fimbrias o no fimbrias (1). Las más importantes son las fimbrias (*fimbriaes* o *pilis*), material proteico en forma de pelos, que permite a las bacterias “engancharse” al urotelio (5),(19),(30). Existen varias tipos de fimbrias, entre las cuales destaca la fimbria tipo 1 (sensible a la manosa) (1), ya que está presente en casi todas las cepas *E. coli* (30), y cuya unión a los receptores manosilados del huésped, son claves para la colonización del aparato urinario (1). Entre las adhesinas no fimbrias destacan las *proteínas autotransportadoras* (AT) con funciones diversas como: adhesión, agregación, citotoxicidad y *formación de biocapas* (30).



**Figura 1.** Principales factores de virulencia de *E. coli* (30).

2.1.2. *Ureasas*: son enzimas que degradan la urea en amoníaco, alcalinizando el pH urinario y favoreciendo así, la litogénesis de estruvita. Por otra parte, son capaces de lesionar por sí mismas el urotelio.

2.1.3. *Antígeno K (capsular)*: se trata de un polisacárido capsular presente en los serotipos “K”, que confiere a la bacteria una mayor resistencia para la fagocitosis y a la acción del complemento (5). Es típico de la *E. coli* y de la *Klebsiella* (5).

2.1.4. *Antígeno O*: es el antígeno somático que condiciona una mayor resistencia al pH vaginal ácido, así como al poder bactericida del suero.

2.1.5. *Antígeno H (flagelar)*: este antígeno confiere a la bacteria la posibilidad de desplazarse.

2.1.6. *Resistencias a los antibióticos*: en los últimos años la resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema, debido a su uso indiscriminado, lo que ha condicionado la aparición de múltiples mutaciones cromosómicas (3),(7).

2.1.7. *Biofilm, biocapa pods o comunidades bacterianas intracelulares (IBC)*: es una matriz o glucocáliz rica en polisacáridos y rodeada por una envoltura de uroplactina (30) sintetizada por ciertas bacterias (típico de *P. aeruginosa* y *E. coli*), que forma una “especie” de película protectora sobre ellas. Dicha película permite a las bacterias seguir replicándose en su interior, ya que ésta les confiere protección frente al sistema inmune, al impedir el paso de los leucocitos, frente a la acción de los antibióticos, al dificultar su concentración, y frente al medio hostil, al permitir concentrar los nutrientes a la vez que excluye a las toxinas (7),(30).

2.1.8. *Otros mecanismos*: entre estos destacan la posibilidad de liberación de diferentes sustancias: *toxinas* ( $\alpha$  - hemolisina, toxinas Sat y Vat, factor citotóxico necrotizante ...), *invasinas, aerobactinas, sistemas captadores del hierro, etc* (7),(30).

Una cepa bacteriana será tanto más virulenta, cuantos más factores de virulencia concurren en ella. Todas estas características bacterianas no aparecen al azar, sino por combinaciones genéticas del cromosoma bacteriano agrupado en unos fragmentos muy particulares de ácido desoxirribonucleico (ADN) denominados “*Islas de patogenicidad o PAI*” (7),(30). El mecanismo de esta combinación genética que condiciona esta gran diversidad, es poco conocido (30).

## **2.2. Estado basal del huésped:**

2.2.1. *Alteración sistémica*: diversas enfermedades como la DM, EM, VIH, cirrosis, IRC, etc. o algunos fármacos (corticoides, quimioterápicos, fármacos biológicos), afectan al sistema inmune y/o provocan una alteración del funcionamiento del sistema urinario que favorecen las IU (5),(7).

2.2.2. *Alteración de los mecanismos locales (sistema urinario)*: la integridad del aparato urinario se considera el mejor mecanismo de defensa ante las IU, ya que un aparato urinario anatómica y funcionalmente normal, es capaz de resistir la colonización de patógenos, así como de eliminar eficazmente todos aquellos que consigan ascender hasta la vejiga (5).

- Flora perineal normal (introito vaginal, área periuretral y uretral): estas áreas suelen contener *lactobacilos*, *estafilococos coagulasa negativo*, *corinebacterias* y *estreptococos* que constituyen una barrera fisiológica contra la colonización de patógenos urinarios mediante diferentes mecanismos: secreción de IgA e IgG, formación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mucosa rica en estrógenos, líquido seminal, etc (1),(5), que interfieren en la adherencia bacteriana e inhiben su multiplicación (30). Sin embargo, esta flora puede desaparecer con el empleo de esteroides, antibióticos, espermicidas, o por la alteración del pH vaginal o del moco (7),(30).

- Características de la orina:

A) *Propiedades físicas*: la orina en condiciones normales es *estéril*, y gracias a sus propiedades como la osmolalidad u osmolaridad, el pH, la urea y los ácidos grasos, inhibe la presencia de microorganismos. La proliferación bacteriana en la orina es menor cuanto más rica sea en urea y ácidos grasos, así como cuanto mayor dilución, osmolalidad o acidez presente (1). Sin embargo, una orina rica en glucosa facilita las IU (1).

B) *Proteína Tamm - Horsfall*: esta uromodulina ejerce un mecanismo de defensa inespecífico al saturar los receptores de manosa (30), ya que su integridad impide la adherencia de las fimbrias al urotelio (5),(7). Estudios experimentales han demostrado que cuando esta capa protectora de proteínas se daña, se adhieren a la superficie epitelial gran número de *E. coli*, lo que explicaría las IU de repetición (30).

C) *Funcionalidad y peristaltismo del sistema urinario*: la persistencia y multiplicación de pequeños inóculos con IU posterior depende en gran medida de la *capacidad de vaciado vesical*. Cuanto mayor es el tiempo de contacto entre la orina y el organismo, mayor es el riesgo de IU. Por ello, en neuropatías con alteración funcional del vaciado (traumatismos medulares, EM, DM, etc.), en las uropatías obstructivas con alteración mecánica del vaciado (embarazo, cáncer de próstata, HBP, estenosis uretral, fimosis, litiasis...) y en el reflujo vesicoureteral (RVU) (1), existe una mayor predisposición a la IU. También es importante la *capacidad regenerativa del urotelio* mediante la exfoliación y excreción de células superficiales infectadas

y lesionadas, ante bacterias con pilosidades de tipo I que generan la apoptosis de las células uroteliales. Por otra parte, la mucosa vesical secreta *Ig A* e *Ig G* que aglutinan las bacterias y dificultan su adherencia (5). Además, las células epiteliales del sistema urinario activan la respuesta *inmunitaria innata* con el reconocimiento de los lipopolisacáridos del patógeno gracias a sus receptores tipo Toll (TLR), que desencadenan así, el reclutamiento de diferentes tipos celulares como los macrófagos, los polimorfonucleares (PMN) o las células dendríticas. Posteriormente, entrará en juego el *sistema inmune adaptativo*, con el reconocimiento específico de los patógenos por los linfocitos (sistema celular) y la producción de anticuerpos de alta afinidad (sistema humoral) (1).

- Enfermedad renal subyacente: muchas nefropatías favorecen un clima ideal para las IU: nefritis intersticiales crónicas, necrosis papilar (5),(7).

En definitiva, podemos concluir, que la susceptibilidad de sufrir una IU depende en gran medida del equilibrio existente entre la virulencia del patógeno causante y los mecanismos de defensa del huésped (1).

## ✓ ETIOLOGÍA

La mayoría de las IU son producidas por *anaerobios facultativos* que generalmente son de origen intestinal (*E. coli* y *enterobacterias*) (1). Las *enterobacterias* son los patógenos predominantes (60 - 75%), y la *E. coli* se considera el patógeno más frecuente, sobre todo en la primoinfección (causa el 85% de las IU comunitarias y alrededor del 50% de las nosocomiales) (1),(2), seguido en frecuencia por el *S. saprophyticus* (1),(2),(19).

Sin embargo, en los últimos años, ha ido disminuyendo la importancia de las enterobacterias Gram negativas (*Proteus* y *Klebsiella*) como causantes de las IU comunitarias a expensas de un crecimiento paralelo de gérmenes Gram positivos (*E. faecalis*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*) (1). En general, se puede decir que el 30 - 80% de las IU están causadas por gérmenes Gram negativos y entre el 4 - 25% por Gram positivos (1),(29).

Hay que destacar, que la frecuencia de los microorganismos infecciosos en la orina, varía según la edad, las circunstancias y la comorbilidad del paciente (1),(31); por ejemplo el *S. saprophyticus* es el causante del 10% de las IU sintomáticas no complicadas en mujeres jóvenes sexualmente activas, y casi inexistente en los hombres o mujeres mayores (1). En niños, es común el *S. aureus* procedente de la región bucal (1),(5). En varones ancianos y niños predomina el *Proteus* (5), y en pacientes diabéticos la *Klebsiella*, el *Enterobacter* y la *Cándida* (31). En las IU supuradas (abscesos renales) predominan los gérmenes anaerobios (*Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Clostridium*) (1) y en pacientes portadores de cuerpos extraños en las vías urinarias, tras cirugía urológica, el *Corynebacterium urealyticum* causa cistitis incrustantes por cristales de estruvita y obstrucción de estos dispositivos (28).

Por otra parte, en los últimos años ha aumentado considerablemente la presencia de otros microorganismos hasta ahora prácticamente desconocidos (*hongos*, *parásitos*, y *bacterias anaerobias*), como consecuencia del aumento de los estados de inmunodeficiencia y de las manipulaciones (2),(29).

Las IU complicadas, tanto extrahospitalarias como nosocomiales, suelen estar ocasionadas por un *espectro bacteriológico más diverso*, ya que aunque la *E. coli* sigue siendo la principal causante, aumenta la prevalencia de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *enterococos* y *estafilococos* (2),(31). Además, hasta el 25 - 30% de las IU complicadas son *polimicrobianas* (2). Por otra parte, al ser común la instrumentación del aparato urinario y el tratamiento repetido con antibióticos en estos pacientes (31), aparece un mayor *índice de resistencia* a los antibióticos, pudiéndose asociar *infecciones cruzadas* y/o *infecciones oportunistas* hasta en el 5% de los casos, e incluso por gérmenes anaerobios. Todo ello condiciona un mayor número de fracasos terapéuticos cuando no puede corregirse la anomalía subyacente (2).

## 1.2. UROPATÍA OBSTRUCTIVA

### ✓ INTRODUCCIÓN

El flujo urinario normal realiza un recorrido descendente desde los túbulos renales que desembocan en las papilas, hasta el meato uretral (32).

Entendemos como uropatía obstructiva (UO) a la *existencia de un obstáculo*, mecánico y/o funcional, al *flujo anterógrado normal* de la orina a cualquier nivel de la vía urinaria (32),(33) que ocasiona un *acúmulo* de ésta retrógradamente, por dificultad para la eliminación parcial o total de la orina (34) con lesión secundaria (anatómica y/o funcional) de uno o ambos riñones (33).

Es importante destacar que la dilatación de la vía urinaria no es sinónimo de obstrucción, ya que existen cambios funcionales con dilatación y afectación parietal de dudosa naturaleza obstructiva (obstrucciones equívocas), así como dilataciones residuales tras la resolución de UO previas que dificultan la definición de obstrucción y estasis urinarias (35).

La UO se puede clasificar clínicamente atendiendo a diferentes características (33),(36):

- *Localización* en la vía: unilateral o bilateral
  
- *Según su origen dentro o fuera de la vía*: intraluminal (luz o cavidadde la vía urinaria), intramural (pared) y extraluminal (por fuera de la vía urinaria).
  
- *Nivel anatómico*:
  - a) Alta o supravesical (riñón, uréter, vejiga).
  - b) Baja o infravesical (trígono, próstata, uretra).
  
- *Naturaleza de la causa*: congénita y adquirida
  
- *Grado de obstrucción*: completa e incompleta
  
- *Forma de presentación*: aguda y crónica (32).

## ✓ EPIDEMIOLOGÍA

La UO se trata posiblemente de la situación clínica urológica más común. Tiene *dos picos de máxima incidencia*: el periodo neonatal e infancia y a partir de los 70 años de edad, y su prevalencia se ha podido estimar gracias a la realización de autopsias y modelos animales.

En una serie de *Bell et al.* de 59.064 autopsias realizadas a individuos de diferentes edades, la prevalencia de hidronefrosis fue del 3,1% (37). En los menores de 20 años no hubo diferencias en cuanto al sexo. Entre los 20 y los 60 años, la hidronefrosis era más frecuente en mujeres, lo que se atribuyó al embarazo y al cáncer de origen ginecológico. En personas mayores de 60 años, la prevalencia era mayor en varones debido a la patología prostática (37). En otro estudio, también basado en autopsias, se informó de un 2 - 2,5% de hidronefrosis en niños, siendo mayor en el sexo masculino (37).

Por otra parte, la pielonefritis aguda (PNA) complicada presenta un elevado nivel de bacteriemia y síntomas clínicos severos, de tal manera que alrededor del 40% de estas evolucionan a sepsis severa (SG) o shock séptico (SS), llegando a precisar el ingreso en UCI, y generando una mortalidad del 10 - 20% (38),(39),(40). Diferentes estudios sobre las características clínicas de la sepsis secundaria a UO alta por litiasis han demostrado que la bacteriemia es un indicador de PNA grave (40),(41), mientras que la vejez y el bajo rendimiento son factores de riesgo para requerir un drenaje urgente de la vía urinaria (42). Sin embargo, a pesar de un tratamiento antibiótico intensivo y del drenaje urinario urgente, la tasa de mortalidad se mantiene alrededor del 2% (42).

Paralelamente, en otros estudios realizados en diferentes UCIs, se ha demostrado que la sepsis urológica secundaria a hidronefrosis obstructiva representa un 2% de la totalidad de los ingresos en estas unidades, con una mortalidad del 19,6% (*Hospital Universitario de Lleida, Arnau de Vilanova*) (38), comparable a la observada en el estudio de *Lee* (43) que obtuvo una mortalidad del 25,9% en el subgrupo de las pielonefritis que evolucionaron a SS. Por su parte, *Wagenlehner*, cifra la mortalidad de su serie entre el 20 y el 40% (38),(44).

La sepsis urinaria es una complicación grave de la UO infectada (8). Diferentes estudios destacan varios *factores predisponentes* en la progresión a sepsis urinaria secundaria a la complicación de la UO: edad avanzada, DM, enfermedad renal previa, inmunodepresión adquirida o congénita y/o alteraciones anatómicas del sistema colector, que pueden ser responsables de una mayor gravedad del cuadro séptico (9),(34),(40),(45),(46),(47).

## ✓ FISIOPATOLOGÍA

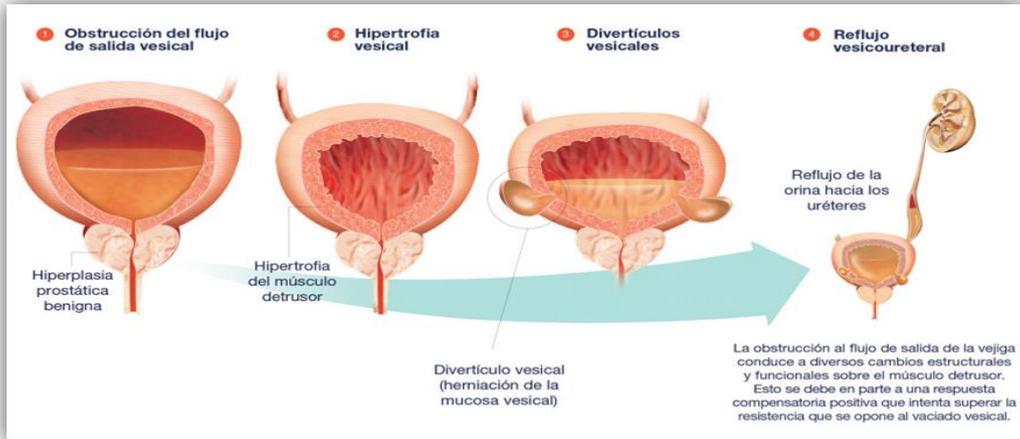
➤ La UO genera unas alteraciones fisiopatológicas que varían según la intensidad y duración de la misma:

- En el aparato urinario inferior, la UO condiciona un *residuo postmiccional* (RPM) que favorece la infección, y por tanto, la persistencia bacteriana vesical por un lado, y por otro, la estasis y proliferación bacteriana secundaria en la vía superior (14),(33),(48).
- En el aparato urinario superior, la estasis urinaria favorece la *proliferación bacteriana* y la *atrofia renal* secundaria. A ello, hay que sumar el *aumento inicial de la presión intrapélvica* (que dificulta la llegada de los fármacos suministrados al riñón) (42). A medida que pasa el tiempo y la obstrucción continúa, la presión mantenida en el uréter lleva a que la tensión de sus paredes disminuya provocándose una dilatación progresiva de la vía urinaria por encima del obstáculo (hidronefrosis) (49) y un paso retrógrado del filtrado glomerular renal (FGR) al intersticio y espacio perirrenal, con translocación de orina y bacterias al sistema vascular. Todo esto condiciona la producción de un volumen menor de orina, a su vez más diluida y con menos concentración de sodio, coincidiendo con el aumento paralelo en sangre de los niveles de creatinina, urea, potasio y acidosis metabólica.

Cuando todos los mecanismos de adaptación se agotan, disminuye el FGR y se produce una fibrosis intersticial con disminución del parénquima renal viable (33),(36),(37),(50). Además, la proliferación bacteriana a nivel renal, activa el sistema inmune, que reacciona localmente (activación del sistema complemento, fagocitosis y opsonización), contribuyendo a la destrucción progresiva del parénquima renal (7),(14). Aunque la UO compromete el flujo normal de la orina, esta puede buscar otras salidas del riñón, como la extravasación en el fórnix de los cálices (*pielosinusal*), que tiene lugar en la obstrucción aguda, típica de los cálculos ureterales, y la extravasación hacia el sistema venoso (*pielovenoso*) y linfático (*pielolinfático*). En casos de obstrucción crónica se piensa que la salida del flujo urinario se produce hacia el sistema venoso renal (37).

➤ Estos cambios se acompañan de alteraciones estructurales visibles al microscopio (histológicas) y macroscópicas, variables según el momento de su diagnóstico.

- En la *vejiga* aparece un depósito excesivo de colágeno en el músculo detrusor, lo que condiciona una disminución de la transmisión nerviosa y una hiperactividad vesical. Además, debido a la mayor demanda funcional, la adaptación muscular se traduce en una hipertrofia e hiperplasia celular, que macroscópicamente se manifiesta como un engrosamiento de su pared, y en una fase posterior con la claudicación vesical, aparecen trabéculas y divertículos vesicales (48) (*Fig.2*).

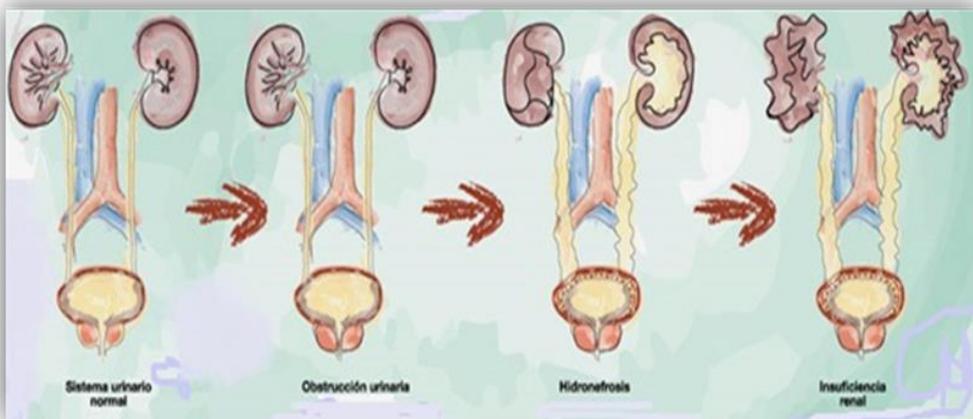


**Figura 2.** Principales cambios en la *vía urinaria inferior* secundarios a la UO (48).

- En el *riñón* aparece una inflamación inicial (su tamaño aumenta debido al edema, aunque su parénquima se atrofia), para posteriormente visualizarse una disminución de su tamaño por dicha atrofia, asociado al aumento de la matriz extracelular y fibrosis tubulointersticial, con apoptosis de las células tubulares (33),(37),(50). Al conjunto de cambios histológicos progresivos del parénquima renal secundarios a la UO se la denomina *nefropatía intersticial* (50). Si no se soluciona, la UO evolucionará hasta la atrofia renal con imposibilidad de recuperación de la función renal (50).

En un trabajo realizado por la *Unidad de Diálisis del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Colombia)* se estudiaron las causas de IRC, siendo la UO la tercera etiología de IRC con un 10,42%, por detrás de la DM y la glomerulonefritis (51).

El hallazgo de la proteína de Tamm - Horsfall en el espacio de Bowman del glomérulo es un signo patognomónico de obstrucción del tracto urinario (33),(50) (*Fig. 3*).



**Figura 3.** Principales *cambios en la vía urinaria superior* secundarios a la UO.

## ✓ ETIOLOGÍA

La etiología es *múltiple y muy variada*. Existe una gran diversidad de lesiones congénitas y adquiridas, urológicas y extraurológicas, que pueden originar UO (*Tabla II*). En la infancia predominan las causas congénitas [estenosis de la unión pieloureteral (UPU), vejiga neurógena y válvulas uretrales]; en la mujer adulta, el embarazo, la litiasis y la patología tumoral ginecológica, mientras que en el varón, es más frecuente la patología prostática, las estenosis uretrales, la litiasis y la vejiga neurógena adquirida (30),(50).

El 70% de los casos de UO secundaria a tumor (independientemente de su estirpe) ocurre por infiltración o compresión de los meatos ureterales (cáncer de cérvix, carcinoma vesical y/o prostático). También existe la UO por compresión y/o infiltración ureteral uni o bilateral por tumores o adenopatías (linfomas, metástasis, cáncer de colon...) (52).

<b>CAUSAS DE UROPATÍA OBSTRUCTIVA SEGÚN LOCALIZACIÓN</b>	
<b>Riñón</b>	<p><i>Neoplásicas</i> (transicional, tumor de Wilms, carcinoma renal, mieloma...)</p> <p><i>Vasculares</i> (vasos aberrantes, aneurisma de arteria renal...)</p> <p><i>Inflamatorias</i> [Echinococcus, tuberculosis (TBC), abscesos...]</p> <p><i>Congénitas</i> (estenosis pieloureteral, ptosis, riñón ectópico, riñón poliquistico...)</p> <p><i>Litiasis</i></p> <p><i>Otras</i>: coágulos, quistes, traumatismos, necrosis papilar...</p>
<b>Uréter</b>	<p><i>Neoplásicas</i> (transicional, linfomas, metástasis...)</p> <p><i>Vasculares</i> (vasos aberrantes, aneurismas aórticos...)</p> <p><i>Inflamatorias</i> (Echinococcus, TBC, abscesos, ureteritis quística, endometriosis...)</p> <p><i>Congénitas</i> (estenosis, ureteroceles, uréter retrocava, reflujo vesicoureteral...)</p> <p><i>Litiasis</i></p> <p>Compresión <i>extrínsecas</i> (tumores, bridas, abscesos, quistes, linfocele, fibrosis retroperitoneal, urinomas, embarazo...)</p> <p><i>Otras</i> (iatrogenia, RT, traumatismos, lipomatosis pélvica, catéteres...)</p>
<b>Vejiga y uretra</b>	<p><i>Neoplásicas</i> (tumor vesical, cáncer de próstata, cáncer uretral, cáncer de pene...)</p> <p><i>Inflamatorias</i> (cistopatías, prostatitis, infecciones crónicas...)</p> <p><i>Congénitas</i> (válvula uretral, epispadias, hidrocolpos, hipospadias, fimosis...)</p> <p><i>Litiasis</i></p> <p>Compresión <i>extrínseca</i> (adenoma de próstata, prolapso genital, hernias...)</p> <p><i>Otras</i> (esclerosis cervical, divertículo, cuerpos extraños, prótesis, parafimosis, vejiga neurógena, iatrogénica...)</p>

**Tabla II.** Causas de uropatía obstructiva [Modificación basada en (33),(37)].

## ✓ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En cuanto a las manifestaciones clínicas, estas son muy diversas, ya que varían en función de la *velocidad de instauración* de la UO (aguda o crónica), del *grado de obstrucción* (completa o incompleta), de la *causa* (extrínseca o intrínseca), de su *localización* (infravesical, que será bilateral o supravesical, que será uni o bilateral) y de la *edad* (33),(50).

- Si la causa obstructiva es supravesical, unilateral y de instauración aguda, la manifestación clínica más frecuente es el *dolor nefrítico de tipo cólico* con irradiación hacia la vejiga por el flanco ipsilateral, asociado o no a una sintomatología refleja de íleo paralítico (náuseas, vómitos, distensión abdominal, etc.) (33),(50). Este dolor es secundario a la distensión del sistema colector o de la cápsula renal, que puede acompañarse de contracción espasmódica de la musculatura lisa produciendo un dolor tipo cólico. La velocidad de aparición de la distensión es más importante que el grado de la misma.
- Cuando la causa de obstrucción es supravesical y bilateral, o aparece en pacientes monorrenos, o esta es infravesical de instauración aguda, la manifestación clínica es la *anuria* (diuresis menor a 100 - 200 cc/día) que al poco tiempo de evolución, comenzará a manifestarse con los signos y síntomas típicos de la insuficiencia renal aguda (IRA) (33),(50).
- Si la causa de obstrucción es crónica, tanto unilateral como bilateral, el sistema urinario se adapta a esta situación sin generar una sintomatología llamativa, dificultando su diagnóstico, y condicionando con la evolución una *uréterohidronefrosis* que puede manifestarse con síntomas o signos derivados de sus posibles complicaciones (hematuria, infecciones, fiebre, IRC, HTA, etc. ) (33),(50).
- La obstrucción urinaria puede complicarse y condicionar un shock séptico (SS), una piodonefrosis, o un absceso renal o perinefrítico (28). Si la UO, independientemente de la etiología causante, evoluciona a *sepsis*, la sintomatología será la combinación de los síntomas típicos de la obstrucción urinaria más los síntomas de la bacteriemia (fiebre, taquicardia, hipotensión, taquipnea, etc.). Son estos pacientes a quienes es necesario diagnosticar de manera precoz y diferenciarlos de aquellos con UO sin síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS (8).

## ✓ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la UO debe ser *rápido*. En los cuadros más agudos, se basa principalmente en una correcta *anamnesis* y una *exploración física* rigurosa, complementada con una *analítica de sangre y orina* encaminada a valorar la función renal (urea, creatinina, iones y equilibrio ácido - base) y la posible coexistencia de infección (leucocitosis, neutrofilia, PCR, PCT, piuria, alteración de coagulación, etc.), una *radiografía simple* de abdomen y un *cultivo de orina* (CO). Se debe tener en cuenta que una leucocitosis y/o neutrofilia moderada pueden ser secundarias a un cuadro doloroso intenso sin ser indicación de infección activa (50).

En función de la causa etiológica sospechada y/o en función de la gravedad del cuadro (UO complicada frente a UO no complicada) se realizarán otras pruebas complementarias morfológicas y funcionales (ecografía, urografía, tomografía computarizada, etc.).

- La primera prueba a realizar ante la sospecha de cualquier UO, salvo en niños o embarazadas, es una **radiografía simple de aparato urinario (rx simple de riñón - uréter - vejiga)** (33),(50). Se realiza una proyección anteroposterior en bipedestación, incluyendo desde el diafragma a la pelvis menor (33),(53). Permite descartar la existencia de litiasis radioopacas en la vía urinaria (53), no debiéndose realizar si se piensa solicitar posteriormente una TC sin contraste (54). Las litiasis radiotransparentes (ácido úrico y cistina especialmente) o las microlitiasis, no se visualizan en la radiografía simple (33). La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de litiasis es de 44 - 77% y 80 - 87%, respectivamente (54).

- Aunque la **ecografía del aparato urinario (eco)** no aporta información sobre la función renal, es junto con la radiografía simple, la primera exploración radiológica a realizar ante un cólico renal en Urgencias, por su disponibilidad e inocuidad según la Sociedad Europea de Urología (33),(50),(54),(55). La eco informa de la existencia y grado de dilatación de la vía urinaria, grosor del parénquima, existencia de colecciones líquidas (abscesos o urinomas) y de litiasis renales (50),(53). Está indicada ante la *sospecha de un cólico nefrítico complicado* en: mujer gestante, monorreno, dolor resistente al segundo escalón terapéutico de la OMS (opiáceos débiles), existencia de un urinoma, anuria y/o alteración importante de la función renal (53).

Tiene una sensibilidad del 45% y una especificidad del 94% para cálculos ureterales y una sensibilidad del 45% con una especificidad del 88% para los de localización renal (54).

Es importante tener en cuenta que algunos riñones muestran dilatación en la ecografía y sin embargo, no presenta obstrucción (pelvis extrasinusal, dilatación residual o postobstructiva, pirámides renales, reflujo, divertículos caliciales etc.). También puede ocurrir que la imagen de dilatación sea falsa (quistes sinusales). O también puede darse el caso contrario, riñones que ecográficamente no presenten dilatación y sin embargo, están obstruidos (falsos positivos) (50).

- La **urografía intravenosa (UIV)** hasta la aparición de la TC fue la prueba de elección en el diagnóstico de litiasis con una sensibilidad del 90%. Permite la visualización de la totalidad del sistema urinario aportando información anatómica y funcional. Sin embargo, no es la primera prueba a realizar en UO aguda ya que requiere una preparación intestinal (53).
- La **TC con fase excretora (Uro - TC)** tiene una sensibilidad y especificidad del 96%. Es la prueba gold estándar para el diagnóstico y seguimiento de la patología de la vía urinaria superior y prueba de elección ante la existencia de un cólico nefrítico complicado tras la realización de una ecografía (54).

La TC simple informa de la presencia de litiasis cuando la ecografía o UIV no son concluyentes (litiasis pequeñas, radiotransparentes o poco calcificadas, obesidad, etc.) y reafirma el diagnóstico de UO (54),(56). Su rapidez y precisión han propiciado que se emplee como primera elección en casos de dolor sugestivo de cólico nefrítico, recomendación avalada por las Sociedades Americanas Científicas tanto de Radiología como de Urología (55). Por otra parte, aporta información para conocer la densidad, estructura interna, composición, tamaño y localización exacta de las litiasis para indicar el tratamiento más apropiado (54).

Un metaanálisis (57) ha demostrado que la TC a dosis baja tiene una sensibilidad del 96.6% (95% IC: 95.0 - 97.8) y una especificidad de 94.9% (95% CI: 92.0 - 97.0) para el diagnóstico de litiasis (54).

El Uro - TC ha sustituido a la UIV, ya que a las aportaciones de esta, añade información sobre posibles masas extrínsecas abdominales (fibrosis retroperitoneal, tumores, adenopatías, etc.) y sobre el estado del sistema vascular (vasos polares, vasos anómalos, aneurisma aórtico, etc.) (53).

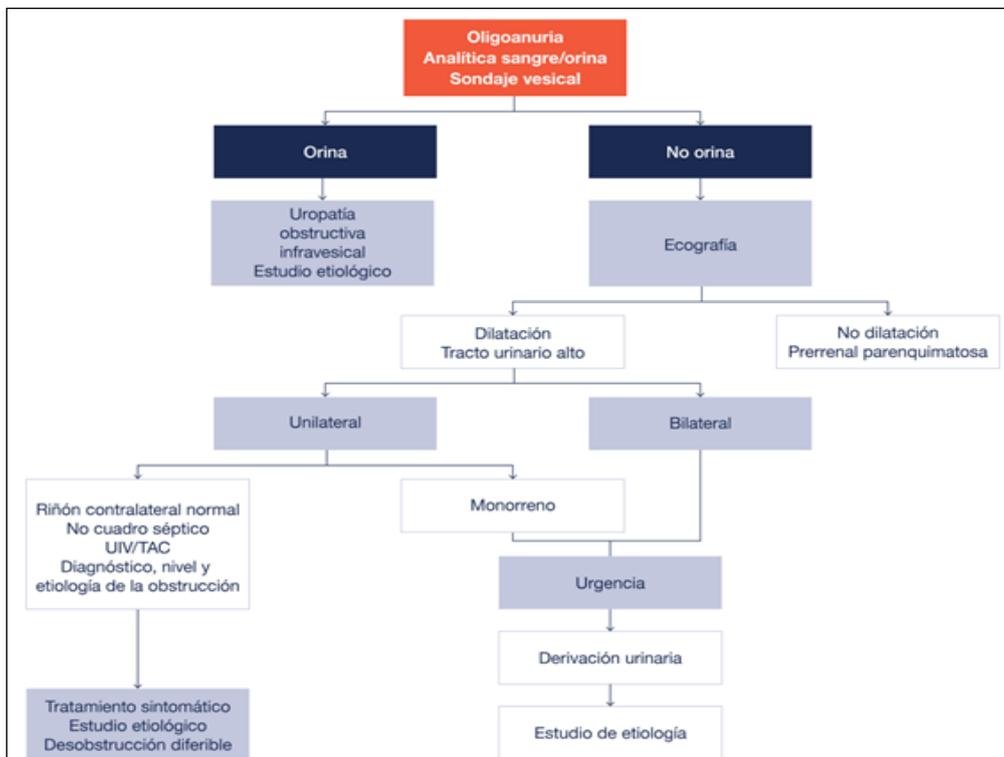
- La **RMN** solo sustituye a la TC en el diagnóstico de UO en casos de alergia a contrastes yodados (53) o dudas diagnósticas (56).
- Las **pruebas endourológicas** son pruebas diagnósticas complementarias generalmente utilizadas de manera diferida, con la posibilidad de realizar un tratamiento etiológico durante el mismo acto (53).
  - ♦ La *uretrocistoscopia* permite realizar un diagnóstico etiológico de las causas de UO bajas (estenosis de uretra, esclerosis cervical, tumor vesical, etc.). Durante el mismo acto, y si la situación lo permite, es posible realizar un tratamiento etiológico simultáneo (uretrotomía interna, RTU vesical, cervicotomía...). Sin embargo, su empleo de manera urgente, suele destinarse a casos de duda

diagnóstica o cuando es necesario una derivación urinaria urgente (pielografía retrógrada con derivación urinaria) (33),(53).

- ♦ La *ureterorenoscopia* permite la visualización directa e íntegra del aparato urinario superior (uréter y sistema pielocalicial), así como las posibles causas de UO. Sin embargo, esta prueba es poco utilizada en casos de UO urgente, limitándose a casos muy seleccionados y determinados, ya que su uso está contraindicado ante la existencia de infección concomitante del aparato urinario superior (33),(53).

- **Otras pruebas complementarias:**

- ♦ La *pielografía retrógrada o percutánea* suelen ser pruebas diagnósticas a la vez que terapéuticas, la retrógrada previa al tratamiento desobstructivo por vía endoscópica, y la percutánea previa a la colocación de una nefrostomía o catéter externo - interno (50).
- ♦ El *renograma isotópico* es una exploración complementaria que ofrece la mejor información funcional sobre OU, ya que permite conocer la funcionalidad de los riñones tras la resolución de un cuadro obstructivo y diferenciar los cuadros obstructivos con ecografía normal o viceversa y descartar obstrucción urinaria a pesar de existir dilatación de vías urinarias en la ecografía (50),(56).



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico de la UO. Adaptación de Server Pastor, C. (50).

## ✓ TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de la UO es *restablecer el drenaje urinario normal* y aliviar el dolor.

- El tratamiento **desobstructivo etiológico** como por ejemplo la extracción de litiasis mediante ureterorenoscopia, la exéresis tumoral, el drenaje de colecciones, etc. es posible en aquellos casos en los que la causa de UO es conocida, el paciente está estable y con una orina estéril y se dispone de los medios necesarios para llevarse a cabo (50).
- El tratamiento **desobstructivo urgente** se realizará en situaciones como su nombre indica, urgentes (inestabilidad hemodinámica, anuria, dolor rebelde al tratamiento analgésico, sepsis, deterioro de la función renal, etc.) o en aquellas situaciones en las cuales no es posible solucionar la causa obstructiva (carencia de medios para un tratamiento etiológico precoz, posibilidad de tratamiento médico, etc.) (32). En estos casos, será necesario la *derivación o descompresión rápida de la vía urinaria obstruida*, y posponer el estudio y el tratamiento etiológico.

La obstrucción de la vía urinaria provoca un aumento de la presión en la pelvis intrarrenal, lo que a su vez condiciona una disminución tanto del filtrado glomerular como del flujo sanguíneo renal (9),(33),(50), y un aumento de la probabilidad de infección de la orina estancada (1). Esto se objetiva especialmente en casos de UO asociada a sepsis y en casos de anuria (50). Si se retrasa el tratamiento adecuado, la infección puede progresar a pionefrosis, absceso renal o sepsis urinaria (10).

En todos los casos, la derivación urinaria de la vía obstruida permite mantener el flujo urinario, preservar la función renal, reducir la posibilidad de complicaciones derivadas (32) y estabilizar clínicamente al paciente en casos de pionefrosis o SS (58). Por todo ello, el drenaje del sistema colector, de manera conservadora o agresiva, es prioritario, en pacientes con UO (8),(9),(59).

El tipo de derivación urinaria se realiza en función de diferentes variables (32),(58):

1. Situaciones *dependientes* del paciente:
  - Situación basal y clínica del paciente
  - Posibilidad técnica
  - Etiología del cuadro obstructivo
2. Situaciones *independientes* del paciente:
  - Formación del médico
  - Escuela o cultura establecida del centro hospitalario
  - Dinámica del grupo

Existen muchas técnicas, tanto endoscópicas como radiológicas, mínimamente invasivas que permiten drenar rápidamente un riñón obstruido. Estas medidas hacen posible un drenaje temporal hasta que pueda realizarse el tratamiento etiológico pertinente, o en algunas circunstancias, constituyen una forma de tratamiento definitivo (37).

La derivación urinaria urgente se realiza mediante diferentes dispositivos (catéter ureteral, nefrostomía, sonda vesical, talla vesical ...) dependiendo de la etiología de la UO (32),(60).

Aunque existen *diferentes tipos*, fundamentalmente se trata de tubos de distintos materiales sintéticos, formas y calibres, colocados en la vía urinaria para drenar la orina obstruida (61).

Estos catéteres de derivación urinaria superior se clasifican en dos grandes grupos: los *exteriorizados o externos* (que drenan la orina al exterior de la vía urinaria y del cuerpo humano) como el catéter ureteral recto, la sonda de nefrostomía, el catéter externo - interno; y los *interiorizados o endoureterales* (que drenan la orina al interior de la vía, pero a un nivel más distal al de la obstrucción) como son el catéter ureteral doble "J", el catéter ureteral mono "J" o las prótesis endoureterales (32),(50) (*Tabla III*).

Existen dos métodos de colocación de los catéteres internos: de manera *anterógrada o percutánea* (por pielografía percutánea) o de forma *retrógrada* (por abordaje endoscópico transuretral) (53).

- La colocación *retrógrada* es fácil para el urólogo y está disponible en todos los servicios. Sus mayores ventajas son que al ser internos y autorretentivos, ofrecen una buena calidad de vida y no requieren dispositivo colector externo. Además, su persistencia produce una ureteroplejía que facilita ulteriores endoscopias y la eventual expulsión de litiasis tras la retirada del mismo (43),(58). Sin embargo, como desventajas tenemos que destacar una colocación molesta en los varones, la imposibilidad ocasional de rebasar el obstáculo, dificultad de un correcto estudio urográfico (el contraste baja por el catéter y no por el úreter propiamente dicho), la colonización bacteriana (62), los frecuentes síntomas irritativos (25 - 60%) o el dolor en flanco con la micción (50%), ambos transitorios (58),(63), y más raramente, la calcificación y obstrucción del dispositivo (64).
- La colocación *anterógrada (percutánea)* de este tipo de dispositivos es técnicamente fácil para el radiólogo intervencionista, pero de mayor complejidad para el urólogo inexperto (riesgo de sangrado, perforación visceral, mala colocación, etc.) y de menor accesibilidad. El inconveniente de los catéteres exteriorizados es que precisan fijación mediante algún sistema de retención para que no se salgan de la vía urinaria y la calidad de vida ofrecida es peor al ser un dispositivo externo y visible. La mayor ventaja es que permite observar desde el exterior su correcto funcionamiento y control de la diuresis e incluso hacer lavados si precisase, además de realizar pielografía de control (50).

Aunque está claro que el tratamiento urgente de toda UO es la derivación urinaria (42), no está establecido el método idóneo de descompresión, existiendo cierta controversia respecto a este tema (8),(42).

Los más utilizados en la actualidad son los catéteres ureterales doble “J”, que disponen de dos curvas auto - retentivas, una proximal situada en la pelvis renal evitando su desplazamiento, y otro bucle distal en la vejiga. También existen los catéteres ureterales mono “J”, con un solo bucle proximal en la pelvis renal y que acaba en las derivaciones urinarias tipo Bricker (61).

<b>TÉCNICA DE DERIVACIÓN URINARIA</b>	
<b>Supravesical</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Catéteres Internos</b> Cáteter ureteral doble “J” Cáteter ureteral mono “J”</li> <li><b>2. Catéter Externos</b> Cáteter ureteral recto Sonda de nefrostomía Cáteter externo - interno Cáteter pieloureterostomía</li> </ol>
<b>Infravesical</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1.</b> Catéter suprapúbico (talla o cistofix)</li> <li><b>2.</b> Sonda vesical (uretrovesical)</li> </ol>

**Tabla III.** Técnicas de derivación urinaria en la UO.

A la derivación urgente de la vía urinaria, se añadirá el tratamiento *etiológico* pertinente (exéresis tumoral, litofragmentación, dilatación de la vía, etc.), el tratamiento *sintomático* (antiinflamatorios, analgésicos, alfa - bloqueantes, antieméticos, fármacos alcalinizantes, etc.) y la *prevención y resolución* de las posibles complicaciones (restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico, erradicación de infecciones, oxigenoterapia, fármacos vasoactivos...). Una vez resuelta la situación urgente, se procederá al tratamiento etiológico definitivo.

Sin embargo, en algunos de los pacientes con UO a pesar de una correcta y rápida descompresión del sistema colector, se evolucionará a una sepsis: la “sepsis urológica obstructiva” (SUO) (8),(9). La SUO presenta habitualmente un curso menos grave que las sepsis de otros orígenes (pulmonar o gastrointestinal) (8). Probablemente, este sea el motivo por el cual se le ha prestado menos atención a la SUO, existiendo pocos trabajos sobre las PNF complicadas que requieran un ingreso en UCI y que valoren su importancia como foco de infección primario en la sepsis (65).

## A) Derivación del aparato urinario superior

La derivación urgente del aparato urinario superior obstruido se realiza mediante la colocación de dos tipos de dispositivos: los catéteres ureterales y/o las nefrostomías percutáneas (8).

*No está establecido el método gold estándar* de derivación urinaria superior (8),(42),(66),(67); las ventajas y desventajas de ambas técnicas de derivación han sido tema de controversia de diversos estudios (8),(66),(67), sin existir evidencia de cuál de los dos tipos es mejor y/o preferible según los casos de obstrucción, teniendo cada uno de ellos sus ventajas e inconvenientes (68). Por ello, a día de hoy, la decisión de colocar un tipo de dispositivo u otro suele estar en relación con la forma de presentación inicial de la obstrucción, con la malignidad o benignidad de la causa y evidentemente, con la preferencia del cirujano (69).

Los catéteres para el tracto urinario superior son fáciles de colocar y son dispositivos seguros, pero no están exentos de complicaciones, y las IU están entre las más prevalentes y graves (70). Los pacientes con *stents ureterales* experimentan con frecuencia síntomas irritativos inferiores (urgencia, polaquiuria, tenesmo...) y dolor, que puede precisar analgesia los primeros días. También pueden presentar hematuria leve como consecuencia de la irritación del urotelio. En casos de hematuria franca e incoercible, hay que pensar en la posibilidad de fístulas arterio - ureterales, que aunque son poco frecuentes, en casos oncológicos o tratados con radioterapia son factibles (71). Por su parte, las *nefrostomías* también pueden presentar complicaciones como la obstrucción, la infección y la fuga o salida accidental de la misma, que requiere recambios adicionales en hasta el 83% de los pacientes comparado con el 16% en portadores de stents ureterales (71),(72). La perforación iatrogénica del colon o la punción de la cavidad torácica (neumotórax, hemotórax, empiema e hidrotórax) puede ocurrir en menos del 0,1% - 0,2% de los casos (71),(73). El sangrado y la hematuria macroscópica suelen ser autolimitados, requiriendo transfusión en el 2% - 4% de las casos (74). Más raro e intenso es el sangrado secundario a pseudoaneurismas o fístulas arteriovenosas (74). Además, como cualquier otro cuerpo extraño, ambos tipos de dispositivos son susceptibles de complicaciones sistémicas inflamatorias como son la sepsis y las infecciones (71).

La colocación de una nefrostomía percutánea es más económica que la de un catéter ureteral doble "J" (66),(75). Por otra parte, si la derivación urinaria es temporal (24 - 48 h) suele preferirse la colocación de un catéter ureteral recto exteriorizado (76). En casos de sepsis se opta indistintamente por el stent ureteral o nefrostomía, mientras que en casos de IRA se suele optar por la colocación de SNP, al igual que en los casos de un dolor refractario no controlable con analgesia habitual. En los casos de compresión intrínseca o extrínseca de etiología maligna, el porcentaje de nefrostomías percutáneas colocadas es muy superior al de stents ureterales (68). La justificación de la descompresión en estos enfermos oncológicos tiene como finalidad aliviar los síntomas obstructivos, disminuir el grado de IRA y de sus consecuencias, así como posibilitar

la aplicación de un tratamiento quimioterápico, inviable en casos de un aclaramiento de creatinina escaso secundario a la obstrucción urinaria (71).

Cuando la elección final para el tratamiento de una UO, es la colocación de un catéter ureteral doble "J", siempre es preferible su *colocación por vía endoscópica (retrógrada)*, dejando la vía percutánea (anterógrada) para aquellos casos en los cuales la colocación endoscópica no sea factible (dificultad para visualizar los meatos ureterales, imposibilidad para sobrepasar el obstáculo, perforación ureteral, etc.), no está indicada por riesgo de diseminación de la infección (UO con orina infectada o pionefrosis por encima del obstáculo), o bien se estime un tratamiento posterior que requiera de acceso percutáneo (76).

Cuando la colocación del catéter ureteral doble "J", por vía retrógrada y/o anterógrada es inviable, cuando los métodos endourológicos suponen un riesgo de diseminación y sepsis, o por preferencia del médico responsable ante un mayor dominio de esta técnica, o si se requiere un tratamiento ulterior percutáneo, se procederá a la colocación de una nefrostomía percutánea como método inicial preferente (58),(76).

El importante éxito del tratamiento y la baja tasa de complicaciones de estos procedimientos de drenaje, ha hecho que ambas técnicas sean atractivas tanto para los radiólogos intervencionistas como para los urólogos (40). No obstante, en nuestro hospital, siempre que sea factible se opta como primera opción terapéutica por la utilización de un catéter ureteral, limitando el uso de las nefrostomías a cuando la colocación de estos son inviables.

## **B) Derivación del aparato urinario inferior**

La técnica de elección para la derivación urgente del aparato urinario inferior es la *sonda vesical* (76), la cual se introduce hasta la vejiga a través de la uretra para drenar la orina (60).

Existen diferentes sondas en función de su composición, de la forma de la punta, del número de vías, de la presencia o no de globo - balón y del calibre de las mismas (60). Cada una se utilizará en función de la etiología causante y del tipo de paciente (60),(76).

El método de colocación debe ser lo más aséptico y atraumático posible, y preferentemente comenzando por sondas de un calibre medio (76).

Cuando el sondaje uretrovesical sea imposible (estenosis de uretra, esclerosis cervical, falsas vías uretrales) se procederá a la colocación de una *talla vesical o cáteter suprapúbico* (60),(76). Su uso es menos frecuente que el de la sonda vesical, pero es mejor tolerado (61). Para su colocación se recomienda el empleo de ecografía. Los cuidados son similares a los de una sonda vesical.

## C) Control sintomático y de las complicaciones asociadas

Según la clínica que presente el paciente, suele ser preciso un tratamiento sintomático del cuadro clínico mientras se completa el estudio y se decide el tratamiento etiológico (50). En las crisis de dolor agudo es muy importante el tratamiento del dolor y del cortejo vegetativo asociado.

**C.1.** El **alivio del dolor** es el primer paso terapéutico en los pacientes con UO aguda (53),(54):

- *Metamizol (dipirona)*: es el primer fármaco utilizado en el dolor cólico agudo ya que provoca un alivio sintomático rápido aunque se asocia a hipotensión.
- *Paracetamol*: se emplea en los casos que se requiere más analgesia. Presenta un efecto sinérgico junto al metamizol.
- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*: son eficaces en pacientes con cólico agudo secundario a litiasis, presentando mejor eficacia analgésica que los opioides. Los principales AINEs con efecto en la vía urinaria y con capacidad expulsiva son el diclofenaco, la indometacina y el ibuprofeno. El dexketoprofeno intravenoso tiene una acción muy rápida y puede ser considerado como primera elección sobre todo en pacientes con importante cortejo vegetativo asociado. Son preferibles a los opioides porque han demostrado menor recurrencia del dolor a medio plazo.  
En pacientes monorrenos y/o con IRC no están indicados, ya que producen alteración de la función renal.
- *Opioides*: son analgésicos de segunda línea para el dolor de UO, utilizados cuando el dolor es muy intenso y refractario al tratamiento previo. Son fundamentalmente empleados en casos de UO de origen tumoral. Presentan efectos secundarios importantes: sedación, somnolencia, estreñimiento, náuseas o vómitos...
- *α-bloqueantes*: favorecen la expulsión de cálculos distales pequeños localizados en el uréter terminal. Destacan la tamsulosina, la doxazosina, la terazosina y la silodosina. La duración del tratamiento es de un mes máximo, si en este plazo no ha habido expulsión espontánea de la litiasis, deberá realizarse un tratamiento activo. Los alfa bloqueantes solo tienen su papel en litiasis ureterales distales menores o iguales a 5 mm (77).
- *Fármacos alcalinizantes (bicarbonato sódico o potásico y citrato potásico)*: son útiles para las litiasis sintetizadas en pH urinarios ácidos (fundamentalmente de ácido úrico). Pueden ser administrados por vía oral, intravenosa, o directamente en la vía urinaria cuando se dispone de una derivación urinaria tipo nefrostomía.

**C.2.** Ante la sospecha de un cuadro séptico, será oportuno el empleo de *antitérmicos* y *antibióticos*, previa toma de cultivos.

**C.3.** En casos de **anuria y/o IRA grave** puede ser necesario un tratamiento para la hiperpotasemia o incluso plantear la diálisis.

## ✓ PRONÓSTICO

La *repercusión*, y por tanto, el *pronóstico* de la UO, está relacionado directamente con su reversibilidad, la cual está determinada por la severidad o magnitud de la misma (completa o incompleta), su duración, el carácter uni o bilateral, y por la presencia o ausencia de infección. Por otra parte, la presencia de ciertas enfermedades asociadas, como por ejemplo la DM, insuficiencia cardíaca, IRC, etc. actúan como factores agravantes (35).

Los cambios que ocurren en el riñón como consecuencia de la obstrucción al flujo urinario son progresivos. Primero se afecta la nefrona distal, luego la proximal y finalmente los glomérulos. A partir del tercer mes de obstrucción, la posibilidad de recuperación de la función renal es escasa. El deterioro puede verse acelerado, si junto a la obstrucción urinaria, concurre una infección. Cuando la UO es incompleta la secuencia fisiopatológica se dilata más en el tiempo (50).

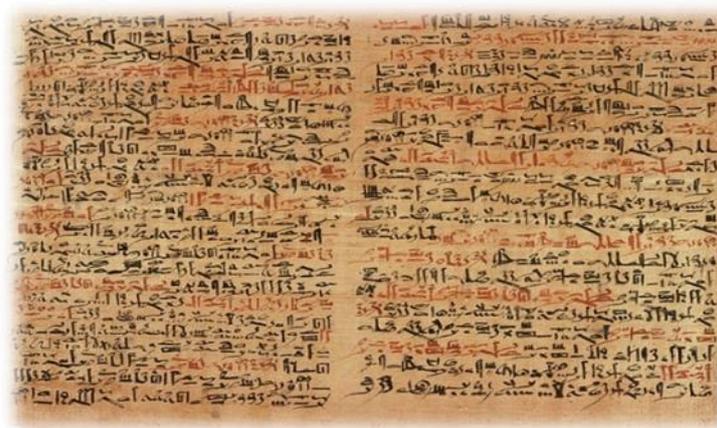
Dado que la UO es causa de insuficiencia renal y un foco de infección importante, debemos realizar su diagnóstico de manera precoz, para llevar a cabo un tratamiento rápido y efectivo, que permita la mayor preservación de la función renal y la menor aparición de complicaciones.

### 1.3. SEPSIS A TRAVÉS DE LA HISTORIA

La palabra “sepsis” deriva del griego [σηψις] y hace referencia a aquella materia orgánica corrompida, animal o vegetal, en fase de *descomposición* o *putrefacción* en presencia de bacterias (78).

Desde la prehistoria, el ser humano ha tratado de cuidar sus heridas y de conocer la causa de las infecciones que diezaban su población. Esta práctica evolucionó desde los enfoques mágicos de los chamanes hasta las terapias y métodos utilizados en la actualidad (79).

Es en Luxor (Egipto) donde en el año 1.862, **Edwin Smith**, descubre el primer documento que hace referencia a la sepsis “El Papiro de Edwin Smith” (Fig. 5) datado cerca del año 1.600 a.C. (80). Constituye el primer documento médico de la historia que refleja un estudio basado en la observación objetiva y en el que se excluyen todas las percepciones mágico - religiosas, así como el marco cultural propio (81),(82).



**Figura 5.** Papiro Edwin Smith: Partes VI y VII.

Los conocimientos del Antiguo Egipto, fueron adoptados por los médicos griegos formados en Egipto, como **Herófilo** (335 a.C. - 280 a.C.) o **Erasistrato** (304 a.C. - 250 a.C.), que fueron los precursores de la Escuela de Medicina de Alejandría (81),(83).

**Hipócrates** (460 - 377 a.C.) propuso la teoría de que el ser humano está formado por cuatro humores (*sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra*), que representaban los cuatro elementos naturales respectivamente (*aire, agua, fuego y tierra*). La salud del individuo dependía del equilibrio entre ellos (“*eucrasia*” o *buena mezcla*) (84),(85). La terapia hipocrática se centraba en restaurar este equilibrio. Además advirtió que la sangre de los individuos en estado febril, era más oscura de lo normal y precipitaban los elementos formes (86), lo que en la actualidad sabemos que es debido al aumento en la sangre de los reactantes de fase aguda, de la velocidad de sedimentación y de la disminución de la saturación sanguínea de oxígeno (87),(88).

La sabiduría griega alcanza al Imperio Romano (89) que utilizó los componentes antisépticos de los griegos, añadiendo algún otro, como el nitrato de plata (79). Destacan **Galeno** (129 ó 130 - 216 d.C.) y **Dioscórides** (40 - 90 d.C.) cuyos textos fueron seguidos como dogmas hasta el Renacimiento. Galeno reforzó las ideas previas sobre la importancia de la curación supurativa e introdujo el concepto de "*Pus bonum et laudabile*" (90),(91),(92) idea que postulaba que las heridas curaban por segunda intención, y que la formación de pus era fundamental para su sanación. Este concepto estimuló el uso indiscriminado durante toda la Edad Media de la cauterización de las heridas, así como de la necesidad de hervir los instrumentos utilizados en el tratamiento de las lesiones de los gladiadores (83).

Posteriormente, toman el testigo los árabes, quienes traducen y comentan muchos textos clásicos de referencia para médicos del Medievo (89). Es **Ibn Sina** o **Avicenna** (980 - 1.037) quien observó que la *septicemia se acompañaba de fiebre* (93).

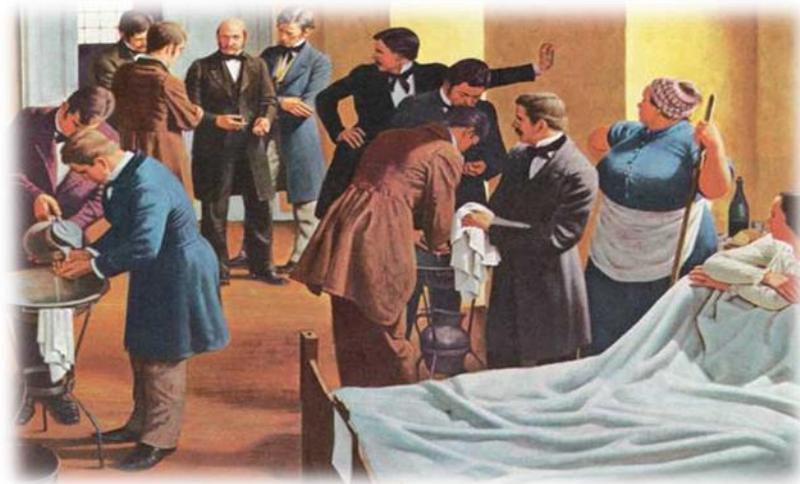
A pesar de los conocimientos previos, a medida que avanzó la Edad Media, el cuerpo humano se convirtió en un tabú inexplorable que hacía inaceptable cualquier técnica diagnóstica o terapéutica que ultrajara su carácter sagrado (94). A este abandono, se añadió la visión de la cirugía como una disciplina de "segunda categoría" (89), lo que generó su transformación en una labor empírica y despreciable, desligada del ambiente académico. Estas razones explican por qué los tratados de cirugía cayeron en el ostracismo (83),(95),(96). Todo ello provocó que durante todo el Medievo se retomara la idea de que "la enfermedad era consecuencia de fuerzas oscuras y la curación de lo sagrado", por lo que no hubo grandes avances en el campo de las infecciones, relegándose el tratamiento de esta a barberos/cirujanos en hospicios y campos de batalla (83).

Durante el Renacimiento, el francés **Ambroise Paré** (1.509 - 1.590) puso fin a la cauterización indiscriminada de las heridas por necesidad, ante el agotamiento de las existencias de aceite hervido que utilizaban para ello (97). Simultáneamente, en Italia, **Fracastoro** (1.478 - 1.553) publicó "*De Contagione et Contagiosis Morbis et Eorum Curatione*", implantando por primera vez, la existencia del "Contagium vivum" como causa de enfermedades infecciosas.

En el siglo XVIII, el escocés **John Pringle** (1.740 - 1.780) introdujo el término "*antiséptico*" y defendió la teoría del "*Contagio animado*" como responsable de las infecciones nosocomiales.

Hasta el siglo XIX, la amputación era la última opción terapéutica ante el fracaso del resto de los tratamientos (98). Sin embargo, el francés **Dominic Jean Larrey** (1.766 - 1.842), médico militar y cirujano a las órdenes de Napoleón, introdujo la *amputación precoz* de extremidades gravemente dañadas como primera opción terapéutica, para evitar los efectos de la gangrena y del tétanos, disminuyendo así la mortalidad de sus hombres en el campo de batalla. En esa misma época, el londinense **George James Guthrie** (1.785 - 1.856), describió los síntomas del SS en soldados que participaron en la batalla de Waterloo (83).

Posteriormente, el obstetra húngaro **Ignaz Semmelweis** (1.818 - 1.865) demostró que la alta prevalencia de las sepsis puerperales era iatrogénica, y que se debía al transporte de alguna materia putrefacta por los estudiantes de medicina, tras la realización de autopsias previas a la exploración de las mujeres púerperas. Esto le llevó a implantar el “*lavado de manos*” con cloruro cálcico (*Fig.6*) previo a la manipulación de los pacientes, así como del material quirúrgico utilizado tras la cirugía, lo que consiguió disminuir la mortalidad por dicha causa de manera notable (Del 16% al 0,23%) (98),(99),(100). Sin embargo, Semmelweis no pudo explicar concienzudamente su descubrimiento, siendo Pasteur quien años más tarde, proporcionaría una explicación científica a su correcta observación.



**Figura 6.** Retrato de Semmelweis vigilando a médicos jóvenes lavarse las manos (101).

A mediados del siglo XIX e inicios del XX, aumentan los procedimientos quirúrgicos de forma exponencial, en gran medida gracias al desarrollo de los anestésicos. De igual manera, la incidencia de la sepsis también aumenta paralelamente de forma significativa (100).

**Louis Pasteur** (1.822 - 1.895), químico y biólogo francés, demostró con la llegada del microscopio, que la fermentación no era secundaria a la generación espontánea. Desarrolló y demostró experimentalmente la “*Teoría germinal de las enfermedades infecciosas*”, según la cual, toda enfermedad infecciosa tiene su origen en un ente vivo microscópico con capacidad para propagarse entre las personas, además de ser el causante de procesos como la descomposición y la fermentación, refutando así definitivamente, la teoría de la generación espontánea vigente desde Hipócrates, lo que supuso el inicio de la microbiología moderna.

El cirujano inglés **Joseph Lister** (1.827 - 1.912) aunó a la teoría de Semmelweis, las aportaciones de Pasteur, observando la gran mortalidad que implicaba la putrefacción (gangrena) de las heridas quirúrgicas por la exposición de estas al aire. Publicó en la revista “*The Lancet*” diferentes métodos para luchar contra la infección de las heridas, apareciendo así

el *fenol como antiséptico* para lavar el instrumental, las manos de los cirujanos y las heridas abiertas. El resultado fue espectacular, procedimientos quirúrgicos que antes eran una sentencia de muerte por infección casi segura, se convirtieron en una rutina (102).

En el año 1.870 el alemán **Robert Koch** (1.843 - 1.910) consiguió aislar el *Bacillus anthracis* (causante del carbunco) constituyendo un hito histórico, ya que por primera vez, se demostró cual era *el agente causante de una enfermedad infecciosa*, quedando claro que las enfermedades infecciosas no estaban causadas por sustancias misteriosas, sino por microorganismos. Koch comunicó sus observaciones al patólogo alemán **Julius Friedrich Cohnheim** (1.839 - 1.884) y sus colaboradores, uno de los cuales era el bacteriólogo **Paul Ehrlich** (1.854 - 1.915), pionero de la inmunología moderna.

El principal ayudante de Virchow, **Edwin Klebs** (1.834 - 1.913), físico y patólogo alemán, encontró múltiples bacterias en casi todas las muestras de autopsias analizadas, aunque fue incapaz de distinguir entre los diferentes tipos. No obstante, es el primer científico que atribuyó a estas el origen de la sepsis (103). **Alexander Ogston** (1.844 - 1.929), empleando los métodos de Koch estableció la relación entre estafilococo, estreptococo y sepsis (103).

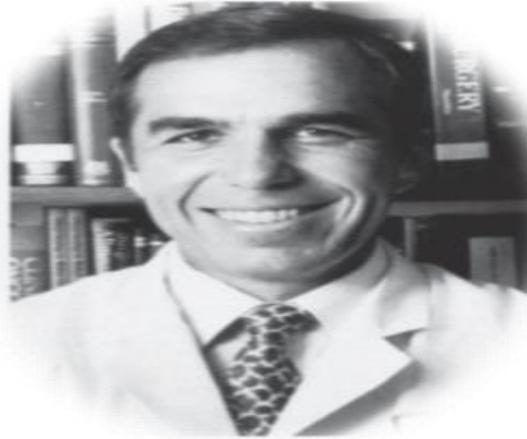
En Alemania, el médico **H. Lennhartz** (1.854 - 1.910) favoreció el cambio en la comprensión de la sepsis, pasándose del antiguo concepto de putrefacción, a la visión moderna de una enfermedad bacteriana. Fue sin embargo su discípulo **Hugo Schottmüller** (1.867 - 1.936), quien en 1.914 abrió el camino para una definición moderna de sepsis: "*La sepsis está presente si un foco se ha desarrollado a partir de bacterias patógenas, que continua o periódicamente, invaden el torrente sanguíneo causando los síntomas subjetivos y objetivos*" (93),(102).

Décadas después, **Lewis Thomas** (1.913 - 1.993) popularizó la idea de que era la propia respuesta del organismo la que estaba involucrada en dicho cuadro (93).

Con el descubrimiento fortuito de la penicilina en 1.929, **Alexander Fleming** (1.881 - 1.955), abre las puertas a la "*Era de oro de los antibióticos*", creando una alternativa terapéutica a las infecciones (104).

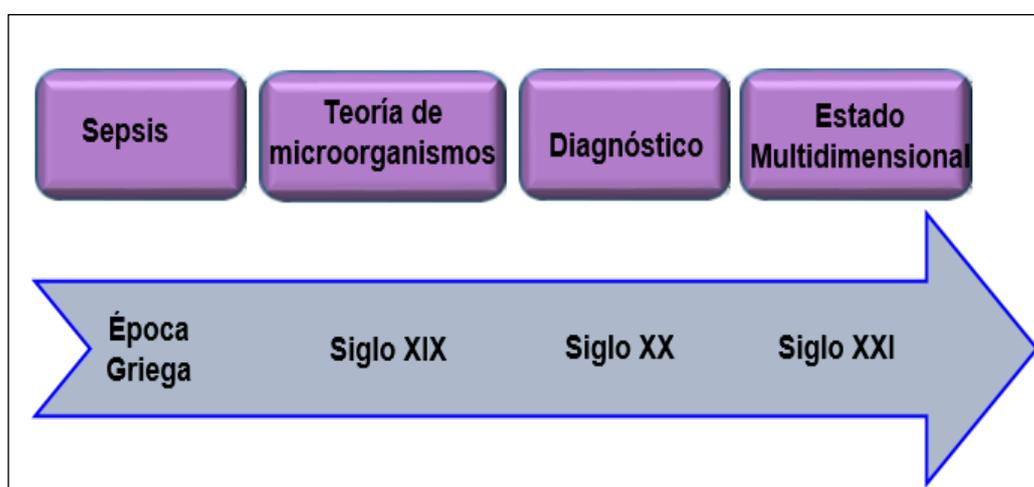
Es ya en el siglo XX, y gracias a la difusión de la literatura médica, cuando expertos de diferentes países se hacen eco de la relevancia de la sepsis y sus secuelas, y de la disparidad de los criterios existentes. Con el fin de unificarlos, se realiza en Northbrook (Chicago), en agosto del 1.991, una **Conferencia de Consenso** entre el "*American College of Chest Physicians*" y la "*Society of Critical Care Medicine*" (ACCM - SCCM) donde se acordaron nuevas definiciones sobre la sepsis y sus procesos relacionados (105),(106),(107),(108). Estas definiciones propuestas fueron posteriormente actualizadas en el año 2.001, al unirse al debate diversas sociedades científicas europeas (109).

Aunque nadie puede ser considerado como “el padre o inventor de la sepsis”, es difícil identificar un individuo que aportase a este campo tantos hallazgos para la comprensión de la fisiopatología de la sepsis, así como la configuración de unas estrategias para el tratamiento óptimo de la sepsis como **Roger C. Bone** (110) (Fig. 7).



**Figura 7.** Roger C. Bone (110).

En el año 2.000, un nuevo sistema de categorización de riesgo fue propuesto en la Quinta Mesa Redonda de Sepsis (Toronto), denominado sistema “*IRO*”, al cual posteriormente se agregó una “*P*” inicial, acuñando el término conocido en la actualidad como “**PIRO**”, derivado del acrónimo en inglés “*Predisposition*”, “*Insult/Infection*”, “*Response*” y “*Organ disfunction*” (109). Este valora de forma separada los factores dependientes del huésped y los del microorganismo patógeno. Se trata de una clasificación similar al sistema oncológico TNM desarrollado por Denoix (109), que es capaz de determinar la conducta terapéutica y el pronóstico de las distintas categorías (111) al contemplar distintos factores premórbidos (genéticos, biológicos y culturales), que hacen que determinados pacientes respondan de manera inadecuada a la infección (107),(108),(112).



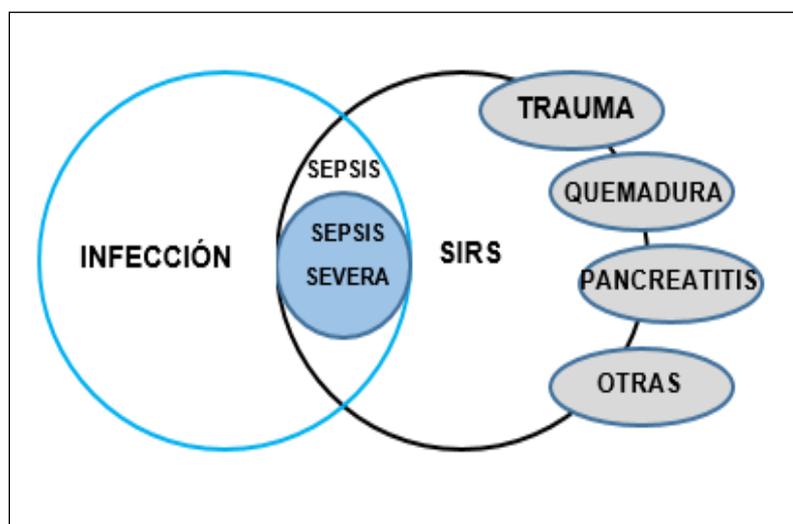
**Figura 8.** Esquema de la *evolución* de la sepsis según el momento histórico (113).

## 1.4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA SEPSIS

Los conceptos de sepsis, sepsis grave y/o shock séptico son términos utilizados para describir respuestas sistémicas del organismo ante infecciones no controladas que se generalizan en el organismo. Durante años, no existió una definición precisa de estos procesos, utilizándose en la bibliografía de forma confusa, ni tampoco un conocimiento exacto de sus causas. Los expertos los han definido aplicando datos clínicos y analíticos.

Para unificar criterios y facilitar el conocimiento de los diferentes conceptos relacionados entre sí (Sepsis -1), se celebró la **Primera Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis** (ACCP - SCCM) en agosto del 1.991, en Chicago, entre las sociedades americanas “*The American College of Chest Physicians*” (ACCP) y “*The Society of Critical Care Medicine*” (SCCM). Fue aquí donde por primera vez, y bajo el liderazgo de Roger C. Bone (1.941 - 1.997), se instauraron las nuevas definiciones de *sepsis* y de los diferentes procesos interrelacionados como un espectro continuo de gravedad: *sepsis grave (SG)*, *shock séptico (SS)* y *fallo multiorgánico por shock séptico refractario (FMO)* (105),(107),(108),(114).

Ademas, se introdujo, dentro del lenguaje común por primera vez, el término *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)* definido como aquellas manifestaciones clínicas secundarias a la respuesta inflamatoria, ocasionadas por *causas infecciosas y no infecciosas* (quemaduras, lesión por isquemia/reperfusión, trauma, pancreatitis, cirugía mayor, infección sistémica, insuficiencia suprarrenal, taponamiento cardiaco, sobredosis de fármacos...) (105),(108),(114),(115) (Fig. 9). También se definieron los conceptos de *sepsis grave (SG)*, como aquella sepsis asociada a una disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión; y (SS) como aquella sepsis con hipotensión arterial a pesar de una correcta reanimación con fluidos y fallo multiorgánico (Tabla IV) (107),(108),(109),(116).



**Figura 9.** Causas de SIRS. Adaptado de Bone R et al. Chest 1992 (106).

La definición de SIRS exige la presencia de  $\geq 2$  de los siguientes **critérios:**

- 1.- Temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
- 2.- Frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones minuto (rpm) ó  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg.
- 3.- Frecuencia cardiaca  $> 90$  latidos por minuto (lpm).
- 4.- Leucocitos  $> 12.000/\text{mm}^3$ ,  $< 4.000/\text{mm}^3$ ,  $> 10\%$  formas inmaduras (cayados).

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</b>	
<b>SIRS</b>	Presencia de $\geq 2$ de los siguientes criterios: <b>1.</b> Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$ . <b>2.</b> Frecuencia respiratoria $> 20$ rpm ó $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg. <b>3.</b> Frecuencia cardiaca $> 90$ lpm. <b>4.</b> Leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$ , $< 4.000/\text{mm}^3$ , $> 10\%$ formas inmaduras (cayados)
<b>SEPSIS</b>	$\geq 2$ criterios SIRS causados por infección (conocida o sospechada)
<b>SEPSIS GRAVE (SG)</b>	Sepsis asociada a <b>disfunción de órganos</b> (incluido hipoperfusión o hipotensión).
<b>SHOCK SÉPTICO (SS)</b>	Aquella SG con hipotensión <b>persistente y/o refractaria</b> o hipoperfusión a pesar de una reanimación adecuada con fluidos.
<b>DISFUNCIÓN MULTIORGANICA</b>	Presencia de disfunción orgánica en pacientes con patología aguda cuya homeostasis <b>no puede ser mantenida sin intervención.</b>

**Tabla IV.** Denominaciones según ACCP/SCCM 2.001 (106).

El desacuerdo entre los diferentes conceptos e interpretación de los mismos, así como el desarrollo de múltiples ensayos clínicos, condicionó la necesidad de revisar los términos acuñados en el año 1.991, que aunque se consideran válidos y útiles, no permitían un estadiaje preciso de la respuesta del huésped a la infección (114). Es por ello, que en Washington, en el año 2.001 tuvo lugar la **Segunda Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis**, actualizando las definiciones previas (conocidas como Sepsis - 2), y apareciendo un objetivo nuevo: la identificación de una *metodología diagnóstica eficaz de la sepsis* con el establecimiento de unos "criterios diagnósticos de sepsis" más concretos y válidos para adultos y niños, que permitiesen un reconocimiento más precoz de la misma. Estos criterios fueron publicados en el año 2.003 (107) (Tabla V). Los expertos formaron subgrupos que evaluaron la rentabilidad diagnóstica de los signos y síntomas de sepsis, los marcadores celulares y las citoquinas, los datos microbiológicos y los parámetros de coagulación (117). No se produjo un cambio llamativo en las definiciones, pero sí se evidenció que los signos y síntomas eran más variados que los criterios iniciales establecidos en el año 1.991, dándose mayor relevancia al uso de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la sepsis (117).

Concienciados de la problemática emergente y con el objetivo de *disminuir la mortalidad* de la SG y del SS, un 25% en 5 años (2.005 - 2.009) (117) nace la “**Campaña para sobrevivir a la sepsis o “Surviving Sepsis Campaign” (SCC)**”. En el año 2.003, en Barcelona, se reúnen expertos en Medicina Intensiva y en Enfermedades infecciosas de once organizaciones internacionales, entre las que destacan la “*Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos*” y la “*Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos*”, con el objetivo de aumentar la conciencia sobre la sepsis y mejorar la supervivencia de la SG y SS (118),(119), (120),(121).

Como resultado de esta reunión, se elaboraron unas pautas de actuación: “**Las Guías Internacionales de la “Campaña para sobrevivir a la sepsis”**”, publicadas por primera vez en el año 2.004 en el Critical Care Medicine (121) e Intensive Care Medicine (120). En estas se resume la actitud para enfocar el tratamiento de la SG y SS. Posteriormente ha habido tres actualizaciones de la misma, una cada cuatro años. La última es del año 2.016 (publicada este año) (122),(123), y se trata de una revisión de la del año 2.012, a su vez, actualización de la del 2.008 (105),(107),(118),(119).

En estos documentos, quedan recogidas las últimas definiciones de estos procesos inflamatorios secundarios a la infección, e interrelacionados en este espectro continuo de gravedad, en el que la sepsis grave ocuparía el escalón intermedio entre la sepsis y el shock séptico (124):

- ✓ **Sepsis:** Presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección (*Tabla V*).
- ✓ **Sepsis grave (SG):** Aquella sepsis que cursa con disfunción orgánica, hipotensión arterial o hipoperfusión tisular (*Tabla VI*). La **hipotensión inducida por sepsis** es aquella presión arterial sistólica (PAS) < 90mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70mm Hg o una disminución de la PAS > 40mm Hg o menor a 2 desviaciones estándar (DS) por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas.
- ✓ **Shock séptico (SS):** Aquella hipotensión secundaria a sepsis que persiste a pesar de una reanimación adecuada con fluidos (107),(118) requiriendo el uso de drogas vasopresoras (105). La **hipoperfusión tisular inducida por sepsis** se define como aquella hipotensión inducida por infección con lactato elevado, oliguria (107),(118) y alteración del estado mental (105).

Sin embargo, aunque en los últimos años se ha reducido de manera considerable la mortalidad secundaria a la SG y SS, esto es debido seguramente, a la concienciación de los profesionales sanitarios sobre la problemática de la sepsis, ya que la mayor parte de las medidas de actuación propuestas por las *Guías Internacionales de la “Campaña para sobrevivir a la sepsis”* no han demostrado la eficacia inicialmente esperada (125).

Hasta el año 2.009, las diferentes clasificaciones realizadas de la sepsis se habían centrado, exclusivamente en la clínica y en los marcadores bioquímicos. Es entonces cuando se instaura un nuevo sistema de categorización que recoge junto a los datos de laboratorio, los criterios

clínicos de acuerdo a cuatro aspectos fundamentales: *predisposición del paciente* (genética, biológica y cultural), *infección* (microorganismo patógeno y foco de infección), *respuesta inmune* del huésped (fisiológica, bioquímica y biológica) y *disfunción de órganos*, naciendo así el acrónimo inglés **“PIRO”**, **“Predisposition”**, **“Insult/Infection”**, **“Response”** y **“Organ dysfunction”** (105),(109),(126) (Tabla VII).

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS (2.001)</b>
<b>VARIABLES FÍSICAS GENERALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre (<math>T^a &gt; 38^{\circ}C</math>) o hipotermia (<math>T^a &lt; 36^{\circ}C</math>).</li> <li>- Taquicardia (<math>&gt; 90</math> lpm) ó FC <math>&gt; 2</math> DS por encima valor normal según la edad</li> <li>- Taquipnea (<math>&gt; 20</math> rpm)</li> <li>- Estado mental alterado</li> <li>- Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (<math>&gt; 20</math> mL/kg ml/kg durante <math>&gt; 24</math>h).</li> <li>- Hiperglucemia (glucosa <math>&gt; 140</math> mg/dL ó <math>7,7</math> mmol/l) en ausencia de DM</li> </ul>
<b>VARIABLES INFLAMATORIAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis (<math>&gt; 12.000</math> <math>\mu</math>L) ó leucopenia (<math>&lt; 4.000</math> <math>\mu</math>L) ó <math>&gt; 10\%</math> formas inmaduras (cayados)</li> <li>- PCR en plasma <math>&gt; 2</math> DS por encima del valor normal</li> <li>- PCT en plasma <math>&gt; 2</math> DS por encima del valor normal</li> </ul>
<b>VARIABLES HEMODINÁMICAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS <math>&lt; 90</math> mm Hg ó PAM <math>&lt; 70</math> mm Hg</li> <li>- Disminución de PAS <math>&gt; 40</math> mm Hg (adultos) o <math>&lt; 2</math> DS por debajo de lo normal según edad</li> </ul>
<b>VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial (<math>P_{aO_2}/F_{IO_2} &lt; 300</math>)</li> <li>- Oliguria aguda (diuresis <math>&lt; 0,5</math> ml/kg/h) durante <math>\geq 2</math> h a pesar de adecuada fluidoterapia</li> <li>- Elevación de la creatinina <math>&gt; 0,5</math> mg/dL ó <math>44,2</math> <math>\mu</math>mol/L</li> <li>- Anomalías en la coagulación (IRN <math>&gt; 1,5</math> ó PTTa <math>&gt; 60</math> sg)</li> <li>- Trombocitopenia (<math>&lt; 100.000/</math> <math>\mu</math>L)</li> <li>- Íleo (ausencia de borborigmos) en ausencia de oclusión intestinal</li> <li>- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma <math>&gt; 4</math> mg/dL ó <math>70</math> <math>\mu</math>mol/L)</li> </ul>
<b>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactatemia (<math>&gt; 1</math> mmol/L)</li> <li>- Reducción en llenado capilar o moteado</li> </ul>
<p>Los criterios diagnósticos de la sepsis pediátrica son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (<math>T^{\circ}</math> rectal <math>&gt; 38,5^{\circ}</math> ó <math>&lt; 35^{\circ}C</math>), taquicardia (puede no observarse en hipotérmicos) y <math>\geq 1</math> de las siguientes indicaciones de disfunción orgánica (estado mental alterado, hipoxemia, aumento láctico o pulso saltón).</p>

**Tabla V. Criterios diagnósticos de sepsis.** Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (118).

Este sistema de clasificación es capaz de determinar la conducta terapéutica y el pronóstico de las distintas categorías (111) al contemplar distintos factores premórbidos (genéticos, biológicos y culturales), que hacen que determinados pacientes respondan de manera inadecuada a la infección (107),(112).

CRITERIOS DE SEPSIS GRAVE
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipotensión</li><li>- Lactato &gt; límites máximos normales de laboratorio</li><li>- Diuresis &lt; 0,5ml/kg/h durante &gt; 2 h a pesar de fluidoterapia adecuada</li><li>- Lesión pulmonar aguda (<math>PaO_2/FIO_2 &lt; 250</math>) en ausencia de neumonía como foco</li><li>- Lesión pulmonar aguda (<math>PaO_2/FIO_2 &lt; 200</math>) por neumonía como foco de infección</li><li>- Creatinina &gt; 2,0 mg/dL (176,8 <math>\mu</math>mol/L)</li><li>- Bilirrubina &gt; 2mg/dL (34,2 <math>\mu</math>mol/L)</li><li>- Plaquetas &lt; 100.000 <math>\mu</math>L</li><li>- Coagulopatía (INR &gt; 1.5)</li><li>- Encefalopatía (Glasgow &lt; 14)</li></ul>

**Tabla V.** Criterios *diagnósticos de SG*. Adaptación Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SSCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (118).

De esta manera, se podría categorizar de forma más certera e individual a los pacientes, ya que reconoce y valora los distintos predictores independientes del pronóstico para una respuesta séptica. A pesar del potencial de esta clasificación, que se acerca hacia una visión futura de categorización individual, las definiciones han permanecido muy teóricas, con escasa literatura y aplicación clínica (109).

Cuanto mayor sea el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la sepsis, más específicos y efectivos serán los tratamientos. Del mismo modo, que en otras patologías como el infarto agudo de miocardio (IAM) (127), el accidente cerebrovascular (ACV) y/o el politrauma, un diagnóstico y tratamiento precoz, así como la estratificación de su gravedad, es importante para que mejore su pronóstico (128),(129).

Para categorizar la gravedad de la sepsis y la disfunción orgánica que ocasiona, se desarrollan las escalas de puntuación **SOFA y APACHE II**, utilizadas de manera amplia en diversos escenarios y/o poblaciones (130), con el objetivo de clasificar a los pacientes según el grado de compromiso que presentan, y predecir el riesgo de muerte valorando diversas variables (clínicas y analíticas) e indicando el grado de disfunción de órganos. Aunque ambas escalas no se originaron con la finalidad de ser exclusivamente utilizadas en el ámbito séptico, son universalmente utilizadas ante la sospecha de infección (130),(131), siendo potencialmente útiles para la toma de decisiones, para realizar procedimientos invasivos o la necesidad de ingreso en

UCI así como para valorar la respuesta terapéutica (130). Sin embargo, recientemente se ha demostrado que estas escalas, fuera de los Servicios de UCI, carecen de eficacia para valorar al paciente séptico con exactitud (130),(132).

<b>P: Predisposición</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad del paciente (mayor o menor de un mes)</li> <li>- Presencia de patología crónica (comorbilidades)*</li> <li>- Factores genéticos (síndrome genético, dismorfias y/o malformaciones)</li> <li>- Condición de inmunodeficiencia</li> </ul>
<b>I: Infección/agresión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foco de la infección (pulmonar, abdominal, urinario, meníngeo).</li> <li>- Existencia de cultivo negativo (hemocultivo). Bacteriemia (-).</li> <li>- Características microbiológicas.</li> </ul>
<b>R: Respuesta inmune del huésped</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva).</li> <li>- Recuento leucocitario disminuido (<math>&lt; 5.000 \text{ céls/mm}^3</math>, <math>&lt; 3.000 \text{ céls/mm}^3</math>)</li> </ul>
<b>O: Disfunción de órganos</b>
<p>Fueron dicotomizados como mayor o menor de tres, según la definición:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Cardiovascular:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Refractoriedad <math>&gt; 40 \text{ ml/kg}</math> en 1 h más caída de la PA <math>&lt;</math> percentil 5 para la edad.</li> <li>- PAS <math>&lt; 2</math> DS normal para la edad.</li> <li>- Necesidad fármacos vasoactivos (<i>dopamina, dobutamina, epinefrina o norepinefrina</i>).</li> <li>- 2 de los siguientes: acidosis metabólica, hiperlactacidemia, oliguria, relleno capilar lento.</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Pulmonar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial.</li> <li>- <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math>.</li> <li>- Necesidad no electiva de ventilación mecánica invasora.</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Neurológico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala Glasgow <math>&lt; 11</math>.</li> <li>- Cambio agudo del estado mental con descenso del Glasgow <math>&gt; 3</math>.</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Renal:</b> Incremento creatininemia 2 veces sobre el valor superior normal para la edad.</li> <li>✓ <b>Hepático:</b> Hiperbilirrubinemia <math>&gt; 4 \text{ mg/dL}</math> (<i>no aplicable para recién nacidos</i>).</li> <li>✓ <b>Hematológico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuento plaquetario <math>&lt; 80.000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>- Prolongación de INR <math>&gt; 2</math>.</li> </ul> </li> </ul>
<p>(*) Según Comité de Enfermedades Crónicas en la Infancia, cualquier <i>afección de duración <math>\geq 3</math> meses y que altera la actividad normal</i>; incluyó condiciones que generan hospitalización continua <math>\geq 30</math> días; y aquellas con diagnóstico precoz de certeza.</p>

**Tabla VII.** Variables evaluadas en pacientes con SG y SS agrupadas según *sistema PIRO* (109).

En el año 1.994, durante la reunión organizada en París, por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), nace la **escala SOFA** (*Sepsis related Organ Failure Assessment o Sequential Organ Failure Assessment*) considerada una de las escalas mundialmente más utilizada para evaluar de manera cuantitativa y objetiva, la existencia de disfunción orgánica en los pacientes con sepsis (*Tabla VIII*). La clasificación evalúa 6 órganos y/o sistemas (aparato respiratorio, sistema cardiovascular, función hepática, sistema nervioso central, sistema hematológico y función renal) con puntuaciones del 0 al 4, denominándose disfunción a los números 1 y 2, fallo orgánico al 3 y 4, y funcionamiento normal al 0 (133).

La tasa de mortalidad está directamente relacionada con el grado de disfunción de órganos, y con la puntuación para cada sistema de órganos. Se ha comprobado que el fallo del sistema cardiovascular es el que presenta mayor relevancia como factor pronóstico (133).

La escala **APACHE** (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) fue descrita por primera vez por *William Knaus* y colaboradores en el año 1.981 (*Tabla IX*). Se define como un sistema de clasificación de gravedad de los pacientes ingresados en las UCIs, mediante el empleo de escalas fisiológicas que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad actual y la evaluación del estado de salud previo. El APACHE I valoraba 34 variables, con la finalidad de facilitar las mediciones de esta escala, se diseñaron las versiones APACHE II, III y IV en los años 1.985, 1.991 y 2.006 respectivamente (134),(135),(136). Esta escala se realiza en las primeras 24 horas de la admisión en UCI, valorando diferentes variables que mediante cálculos, establece la probabilidad de mortalidad hospitalaria. La afectación fisiológica es obtenida mediante la valoración de 8 sistemas divididos en 34 variables (sistema cardiovascular, aparato respiratorio, función renal, aparato gastrointestinal, sistema hematológico, sistema neurológico, estado metabólico y respuesta séptica). La puntuación obtenida es un número entero del 0 al 59. Esta puntuación refleja la gravedad de la sepsis y se correlaciona muy bien durante las primeras 24 horas con la mortalidad: a mayor puntuación, el paciente presenta una enfermedad más severa con un riesgo mayor de muerte. El hecho de estimar el pronóstico de un paciente con una enfermedad dada, permite realizar un manejo correcto de los recursos utilizados y elaborar mejores planes de contingencia coste - efectivos (134),(135),(136).

Además de las escalas SOFA y APACHE, existen otras escalas que permiten valorar y estratificar la gravedad de los pacientes críticos y establecer estimaciones pronósticas: **SAPS** (*Simplified Acute Physiology Score*) (137),(138) y **MPM** (*Mortality Probability Model*) (139) que aunque no son específicos para enfermos sépticos, presentan gran utilidad como identificadores de gravedad incrementada. Menos utilizados son las escalas **LODS** (*Logistic Organ Dysfunction System*) (140), **MODS** (*Multiple Organ Dysfunction Score*) (141) e **IPS** (*Infection Probability Score*) (142).

ESCALA SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
Aparatos	0	1	2	3	4
<b>RespiraT</b> pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 (con SR)	≤ 100
<b>Renal</b> Cr (mg/dl) o diuresis (ml)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 (< 500 ml/día)	≥ 5 (< 200 l/día)
<b>Hepático</b> Bi (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
<b>CardioV</b> PAM (mmHg)	No hipotA (≥ 70)	PAM < 70	Dp ≤ 5 ó Db	Dp > 5 ó A ó NA ≤ 0,1	Dp > 15 ó A ó NA > 0,1
<b>Hemático</b> Plaquetas (plaq/mm <sup>3</sup> )	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
<b>NeuroL</b> (GCS)	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

**Respiratorio** ⇒ pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión parcial de O<sub>2</sub> y fracción inspiratoria de O<sub>2</sub> (mmHg).  
SR: soporte respiratorio (Puntos 3 y 4).

**Renal** ⇒ Cr: creatinina (mg/dl).  
Oligoanuria (diuresis < 500 ml/día) o IRA (Puntos 3 y 4).

**Hepático** ⇒ Bi: bilirrubina (mg/dl).

**Cardiovascular** ⇒ PAM: presión arterial media (mmHg).  
Fármacos vasoactivos durante > 1h (mcg/kg/min).  
↳ Dp: dopamina, Do: dobutamina, NA: noradrenalina, A: adrenalina.

**Neurológico** ⇒ GCS: Glasgow escala coma.

Tabla VIII. ESCALA SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) (135).

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T <sup>o</sup> rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO <sub>2</sub> ≥ 0,5 (AaDO <sub>2</sub> ) Si FiO <sub>2</sub> ≤ 0,5 (paO <sub>2</sub> )	> 499	350-499	200-349		< <b>200</b> > 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>									
Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas									

Tabla IX. Escala APACHE II (Acute Physiology Chronic Health Evaluation) (135).

Entre enero del 2014 y enero del 2015, conocedores de la necesidad de actualizar los conceptos de sepsis y SS, acordes a un mayor conocimiento de la fisiopatología (cambios en la función orgánica, biología celular, inmunología, biología celular...), y de la epidemiología de la sepsis; la “*Society of Critical Care Medicine (SCCM)*” y la “*European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*” seleccionaron un grupo de trabajo de 19 expertos en biopatología, estudios clínicos y epidemiología de la sepsis que reexaminara los conceptos previos, naciendo así en enero del año 2016 la **Tercera Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis** (143),(144),(145).

El objetivo inicial era que las definiciones y criterios clínicos actualizados sustituyeran a los previos, ofreciendo una mayor consistencia para los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, y facilitando así, un reconocimiento temprano, que permitiese ofertar un manejo más rápido y adecuado de los pacientes con sepsis o con riesgo de desarrollarla. Es decir, el objetivo era doble, por un lado la identificación precoz, y de manera inequívoca mediante variables objetivas, a los pacientes con sepsis, y por otra, remarcar el hecho de que una sepsis per sé, es ya grave.

Las definiciones y los criterios clínicos elaborados en esta Conferencia, fueron consecuencia de varias reuniones, procesos Delphi, análisis de bases de datos de historiales médicos electrónicos y de votación, seguido del envío a las asociaciones profesionales internacionales, solicitando la revisión por pares y su respaldo (143),(144),(145).

Las modificaciones más importantes fueron:

- ✓ **Cambio en la definición de sepsis:** a partir de entonces se define esta como una *disfunción orgánica potencialmente mortal* causada por una respuesta *desregulada* del huésped a la infección.

Lo que diferencia la sepsis de una infección (respuesta controlada y adaptativa del huésped a la infección), es el hecho de ser una respuesta *aberrante o no controlada* (no homeostática) con presencia concurrente de una *disfunción orgánica* (143),(144),(145).

- ✓ **Desaparece la necesidad de cumplir  $\geq 2$  criterios SIRS para identificar la sepsis:** estos criterios no indicaban necesariamente una respuesta inmune alterada con peligro potencial. Se ha visto que estos criterios estaban presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluidos en los que nunca desarrollaron una infección al tratarse de una respuesta fisiopatológica que no diferencia bien la gravedad del cuadro (mala validez discriminativa) (143),(146). Por otra, se demostró que hasta un 12,5% de los pacientes ingresados en la UVI por infección y disfunción orgánica, no cumplían dos de los criterios SIRS necesarios para ser considerados sépticos (*mala validez concurrente*) (143),(147).

- ✓ **Cambio del sistema de puntuación de disfunción orgánica:** hasta este momento, para valorar la disfunción visceral, se utilizaba diferentes sistemas de puntuación, el cual, el más reconocido era el SOFA. A partir de esta Conferencia, entra en vigor el sistema *quick SOFA (qSOFA)*, con la ventaja principal de que aún siendo menos sólido al obviarse los valores analíticos, su velocidad de detección es mayor. También se seguirán necesitando conocer los valores analíticos (plaquetas, bilirrubina, creatinina, pCO<sub>2</sub>) para un estudio completo.

A mayor puntuación en la *escala qSOFA*, mayor riesgo de mortalidad (143),(148).

Para considerarse disfunción orgánica requiere  $\geq 2$  de los siguientes criterios:

1. Alteración del nivel de conciencia (*Glasgow*  $\leq 13$ )
2. Hipotensión sistólica (*TAs*  $\leq 100$  mmHg)
3. Frecuencia respiratoria (*FR*  $\geq 22$  rpm) (143),(144),(145).



- ✓ **Nueva definición de shock séptico (SS):** Aquella sepsis en la cual las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes, son lo suficientemente importantes per se como para *aumentar la mortalidad*. Los pacientes con SS pueden identificarse clínicamente por tratarse de una *sepsis* con necesidad de tratamiento con fármacos *vasopresores* para mantener una *PAM*  $\geq 65$  mm Hg, y con un *lactato sérico*  $\geq 2$  mmol/L ( $> 18$  mg/dl) a pesar de una fluidoterapia correcta (en ausencia de hipovolemia) (143),(144),(145).

El SS asocia tasas de mortalidad hospitalarias superiores al 40% (143),(144),(145).

- ✓ **Desaparece el término sepsis grave (SG):** se “da un vuelco” al concepto de sepsis entendido desde hace 25 años. Desaparece el término SG, al resultar redundante, y muchos de los cuadros antes definidos como sepsis, al cumplir al menos dos criterios de SIRS pero sin asociar un fallo orgánico concomitante, se entienden ahora como cuadros infecciosos no complicados y no como sepsis (143),(144),(145).

Como resultado de la Tercera Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis se ha publicado recientemente la última actualización de **Las Guías Internacionales de la “Campaña para sobrevivir a la sepsis”**, publicadas en *Crite Care Med* (122) y en *Intensive Care Med* (123). A diferencia de las guías del año 2.012, que señalaban a los biomarcadores de sepsis como ineficaces y sin evidencia científica para diferenciar entre procesos inflamatorios y sepsis, las guías del 2.016 aceptan la PCT como un marcador precoz y eficaz de sepsis. Otras de las novedades más importantes fueron el hecho de valorar la farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos.

## 1.5. BIOMARCADORES DE SEPSIS

La Conferencia de Consenso del año 2.001 estableció el diagnóstico precoz de la sepsis, en sus etapas más iniciales, como lo más importante en el tratamiento de la sepsis. Por ello, es prioritario la identificación de signos y síntomas que sugieran sepsis (107),(117),(149). Históricamente, los biomarcadores de infección utilizados eran variaciones de las constantes basales (temperatura corporal, frecuencia cardiaca, tensión arterial). Sin embargo, estas manifestaciones clínicas pueden o estar ausentes o ser mínimas, poco específicas y similares a muchos otros procesos causantes de SIRS (traumatismo, quemaduras, heridas, postoperatorio, dolor, etc.) (149). Por otra parte, el diagnóstico microbiológico puede tardar varios días (149) o ser negativo hasta en el 30 - 40% de los casos (150).

El retraso en el diagnóstico de la sepsis, y por tanto en su tratamiento, condiciona un mayor riesgo de fracaso multiorgánico y fallecimiento (151),(152). El “*tiempo en la sepsis es vida*”, y por cada hora de retraso en el tratamiento correcto con antibiótico, aumenta un 8% el riesgo de muerte (153).

Por todo ello, se lleva tiempo investigando diferentes marcadores que puedan ser indicadores fiables de la infección grave y sepsis, predictores del pronóstico y severidad del cuadro, así como medidores de la respuesta al tratamiento (149),(154). El papel de estos biomarcadores ha sido ampliamente estudiado, con resultados dispares e incluso contradictorios por diferentes autores (149),(155). Hasta bien avanzado el siglo XX no se empezaron a contabilizar y evaluar pequeñas moléculas detectables en el suero, plasma y/u otros tejidos para mejorar el diagnóstico de la sepsis y predecir su pronóstico.

Se requiere un “*marcador ideal*” que sea altamente sensible y específico, fácilmente manejable y de bajo coste, y que sus valores se correlacionen con la clínica y evolución del paciente para poder predecir su mortalidad (156). Un marcador de sepsis solo sería *útil si añadiera valor al juicio clínico*, y para ello debería cumplir las siguientes exigencias (150),(156),(157):

- a) Acortar el tiempo de diagnóstico y mejorar su calidad.
- b) Debe diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas como origen de la inflamación y las consecuencias de disfunción orgánica.
- c) Favorecer la distinción entre virus y bacterias como causa de infección.
- d) Sus modificaciones en plasma deben reflejar la eficacia de los tratamientos (antimicrobianos y medidas de sostén) de una forma más precisa, que la ofrecida por los signos clínicos y pruebas de laboratorio convencionales.

Los biomarcadores se pueden clasificar en función de su utilidad clínica: diagnósticos, pronósticos, con utilidad predictiva y de respuesta clínica (158).

### 1.5.1. Proteína “C” Reactiva (PCR)

Es una proteína plasmática no glicosilada perteneciente a la familia de las pentatraxinas, formada por cinco subunidades idénticas de 118 kDa. Fue descrita en el año 1.930 por *Tillet y Francis* (159). Recibe su nombre por la capacidad para precipitar el polisacárido - C del *Streptococcus pneumoniae*.

Se la considera una *proteína o reactante de fase aguda*, vitamina K dependiente, de síntesis principalmente hepática, que aparece ante la elevación en sangre de IL - 6, producida por los macrófagos, linfocitos T (L<sub>T</sub>), células endoteliales y adipocitos; como respuesta a procesos infecciosos y/o inflamatorios. También colaboran en su síntesis otras citoquinas (TNF -  $\alpha$ , IL - 1 $\beta$  e IL - 8) (160). Por tanto, la síntesis y secreción de PCR refleja la producción de citoquinas proinflamatorias.

Su papel *fisiológico* es la unión a la fosfocolina expresada en las células dañadas y algunas bacterias. Tras esta unión, se activa el complemento (por la vía clásica, C<sub>1</sub>A) (160), y se inhibe la agregación plaquetaria y retracción del coágulo, de tal forma, que se inicia la *opsonización y fagocitosis* de células muertas o dañadas por los macrófagos, potenciándose una respuesta antiinflamatoria.

Su concentración plasmática normal es  $< 10 \text{ mg/l}$  ( $0.1 \text{ mg/dL}$  ó  $1 \text{ mg/L}$ ) y aumenta ante diferentes estímulos y con la edad.

Junto a la procalcitonina (PCT) y el ácido láctico es uno de los marcadores serológicos más utilizados para el diagnóstico de sepsis. Se considera que la PCR proporciona un valor diagnóstico mayor que la fiebre en los pacientes en estado crítico (161). Sin embargo, revisiones sistemáticas sugieren que la PCT es superior a la PCR por una mayor sensibilidad y un mayor valor predictivo positivo (162). Sus dos mayores limitaciones son su escasa especificidad y la variabilidad de su farmacocinética.

La PCR presenta una *elevada sensibilidad* diagnóstica de inflamación, aunque es *poco específica*, ya que se eleva en muchas circunstancias diferentes a la infección y/o sepsis (postoperatorios, traumatismos, IAM, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer etc.), lo que limita su utilidad clínica como marcador de sepsis. *Povoa* (163), mediante un estudio con pacientes críticos, estimó una PCR  $\geq 50 \text{ mg}$ , como el valor límite para diferenciar la infección de otras agresiones inflamatorias, con una sensibilidad y especificidad del 98% y del 75% respectivamente. Sin embargo, sus valores no han permitido diferenciar pacientes con sepsis, SG o SS (164). Presenta una cinética lenta y variable en función del sexo, de la edad, de la raza y del estilo de vida (obesidad, tabaquismo, alcoholismo, drogadicción). Su secreción comienza a las 4 - 6 horas del estímulo, casi desde el primer cuarto de hora del inicio del proceso (165), y su

máxima concentración es a las 36 y 72 horas. Su *vida media es larga (unas 18 horas) y constante*, tanto en situaciones de salud como de enfermedad, de tal modo que el único determinante de su concentración plasmática es la tasa de síntesis de la misma, lo que pone de manifiesto que su comportamiento es paralelo a la evolución clínica de la infección, y la caída de sus valores indica la resolución del estímulo que provocó su síntesis (164). Su descenso progresivo entre el primer y tercer día del cuadro es un factor de buen pronóstico (166),(167). Por ello, su mayor utilidad es la medición seriada, con el fin de monitorizar la respuesta terapéutica del paciente, y no mediciones aisladas.

No obstante, es un marcador de sepsis ampliamente utilizado gracias a su gran *sensibilidad y a su detección precoz* en sangre. Las infecciones bacterianas son un estímulo potente que produce una rápida elevación de los niveles de PCR en unas pocas horas.

Su valor predictivo mejora con el tiempo, siendo máximo entre las 24 y las 48 horas (168). No obstante, es peor que el de otros marcadores de sepsis. La determinación de PCR como respuesta a la inflamación e infección bacteriana en la IU resulta menos sensible y específica que la PCT, y presenta una cinética menos apropiada, ya que puede tardar hasta 12 - 24 h en elevarse tras la agresión y/o mantener sus niveles plasmáticos elevados incluso días después de la curación (39),(169),(170).

### 1.5.2. Procalcitonina (PCT)

La PCT está considerada como el marcador más precoz y específico para las infecciones sistémicas. Fue descrita en el año 1.994 por *Dandona y colaboradores* (171).

Se trata de un precursor polipeptídico o prohormona de la calcitonina, compuesta por 116 aminoácidos (13 KDa) (172),(173), y sintetizada en condiciones normales (ausencia de infección) por las células neuroendocrinas "C" del tiroides en respuesta a la hipercalcemia. Sin embargo, en infecciones severas, su síntesis tiene lugar en tejidos extratiroideos (monocitos y macrófagos hepáticos) (173) y otros sistemas neuroendocrinos diferentes del tiroideo (riñón, páncreas, hígado, pulmón, intestino, músculo y grasa) (174), inducida por dos vías diferentes: una (directa) debido a la liberación de toxinas y/o lipopolisacáridos liberados por los microbios, y la otra (indirecta), mediada por la elevación plasmática de citoquinas proinflamatorias (TNF -  $\alpha$ , IL - 1b, IL - 6) (173),(175),(176).

Los niveles fisiológicos de la PCT plasmática son estables e *inexistentes en individuos sanos* (< 0,5 ng/ml). Un valor de PCT superior a 0,5 ng/ml es indicativo de sepsis (172),(174), pudiendo alcanzar hasta 1.000 ng/ml (165),(174),(177).

Aunque los niveles de PCT aumentan en sangre principalmente en inflamaciones sistémicas graves secundarias a infecciones bacterianas, también se *incrementan, aunque mínimamente,*

(0,5 - 2 ng/ml) en otros tipos de inflamación (infección viral, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplante, trauma o shock cardiogénico, etc.). Sin embargo, estos niveles se mantienen bajos cuando la agresión no conduce a un SIRS. Son numerosos los estudios que demuestran que la elevación de PCT acontece preferentemente en pacientes con sepsis, especialmente en la SG o SS, y que los pacientes con inflamación sistémica de origen no bacteriano generalmente tienen niveles de PCT bajos (178).

El periodo de inducción de la PCT en las sepsis es más largo que para las citoquinas, pero más corto que para la PCR (156),(172),(178). La cinética de la PCT consiste en una *inducción muy rápida* como respuesta a un estímulo. Se eleva en sangre en las *primeras 2 - 4 horas* del contacto con la bacteria o endotoxina (179), presenta su *pico máximo sobre las 8 - 24 horas* (180) del inicio de la lesión, y su aclaramiento ocurre a las 25 - 30 horas.

Por otra parte, la PCT *se correlaciona con la gravedad y la evolución clínica* del cuadro infeccioso (164),(181), a diferencia de la PCR, el recuento de leucocitos, o la temperatura corporal (179). Si los niveles de PCT disminuyen al menos un 30% en las primeras 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico, indica que el tratamiento es el adecuado y que la infección está controlada (179). Por contra, si sus niveles aumentan, significa que el tratamiento no es el correcto y que debe ser modificado, y si los niveles plasmáticos de PCT aumentan de manera continua, la respuesta del huésped a la infección es muy pobre y su sistema inmune debe ser reforzado (165),(182),(183).

Además, es importante para el pronóstico, ya que niveles iniciales extremadamente altos de PCT una vez establecida la sepsis, se correlacionan con una mayor tasa de mortalidad (184). Del mismo modo, una elevación tardía puede presagiar un desenlace fatal (185).

Como marcador de sepsis, la PCT es superior a otros marcadores de sepsis tales como la PCR, TNF -  $\alpha$ , IL - 6, IL - 8 y/o la velocidad de sedimentación globular (VSG) (186) ya que presenta mayor especificidad y sensibilidad, al no elevarse de forma inespecífica en infecciones víricas, infecciones bacterianas localizadas o reacciones inflamatorias no infecciosas. Es un marcador de sepsis más fiable que la PCR, IL - 6 y el ácido láctico (165),(187), y posee unos valores predictivos positivo y negativo superiores a la PCR (164). Además, para algunos autores la concentración de PCT al ingreso de pacientes con SS es un biomarcador de mortalidad más útil que la PCR, aunque su sensibilidad es demasiado baja para establecer un valor de corte capaz de distinguir a los pacientes que sobrevivirán a la misma de los que no lo harán (113),(165),(172). Una revisión realizada por *Mitaka et al.* concluye que la potencia diagnóstica de la PCT en la sepsis es superior a la PCR debido a una mejor correlación entre sus niveles plasmáticos y la gravedad de la sepsis (188). Así mismo otro metaanálisis de 33 estudios, realizado en adultos, concluye que la PCT es un buen marcador biológico y superior a la PCR en el diagnóstico de sepsis, SG y SS (162).

Otra característica de la PCT es que su concentración se eleva más ante infecciones de bacterias Gram negativas que ante Gram positivas (189). Por otra parte, hay que destacar que los niveles de PCT en la sepsis no se ven alterados por el uso de corticoides (190). En la patología urinaria lo importante para el urólogo es saber discernir entre una IU no complicada y una IU complicada o sepsis urológica (170). En el estudio de *Nieuwkoop et al.* (39) con 581 pacientes, se demostró que era posible diferenciar las IU no complicadas de las IU complicadas con valores de PCT > 0,25 ng/dl, con una sensibilidad del 95% (IC 95%: 0,89 - 0,98), y una especificidad del 50% (IC 95%: 0,46 - 0,55), concluyendo que una PCT > 0,25 ng/ml debe hacer sospechar una PNA, y valores de PCT > 1 - 2 ng/ml, una bacteriemia y sepsis urológica (169).

### 1.5.3. Ácido Láctico (Lactato)

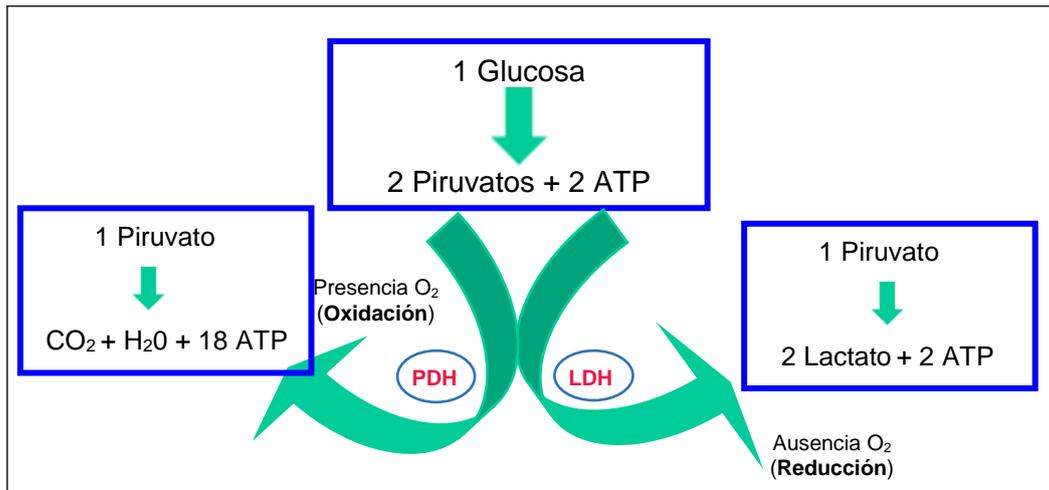
Los términos lactato y ácido láctico a menudo se utilizan indistintamente (191). El ácido láctico o su forma ionizada, el lactato, es un subproducto del metabolismo anaeróbico de la glucosa, que desempeña importantes roles en varios procesos bioquímicos, como la fermentación láctica. Fue aislado por primera vez en el año 1.780 por el químico *Karl Wilhelm Scheele* a partir de la leche agria putrefacta (del latín. *lac, lactis*, leche) (192),(193).

En el citosol de las células, mediante la glucólisis, una molécula de glucosa es capaz de generar dos moléculas de ATP y dos moléculas de piruvato. Este último podrá, según la presencia de oxígeno (O<sub>2</sub>) del medio y las necesidades energéticas, seguir dos vías diferentes (194) (*Fig. 11*):

- 1.- En *presencia de O<sub>2</sub>*, en el interior de la mitocondria, se inicia el ciclo de Krebs, en el cual una molécula de piruvato es *oxidada* a dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), agua (H<sub>2</sub>O) y 18 moléculas de ATP, gracias a la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH).
- 2.- O bien, *en ausencia de O<sub>2</sub>* o cuando las *necesidades energéticas son muy intensas*, una molécula de piruvato es *reducida* por la lactato deshidrogenasa (LDH) a dos moléculas de lactato y dos moléculas de ATP (fermentación láctica) que utilizará el organismo para producir energía en situaciones de hipoxia tisular (195).

Posteriormente el lactato producido es transportado al hígado para convertirse nuevamente en glucosa (ciclo de Cori).

La concentración del ácido láctico en sangre en condiciones normales es de 1 - 2 mmol/l (1 ± 0,5 mEq/l). En pacientes críticos se eleva a 2 ± 0,5 mEq/l (192),(196).



**Figura 11.** Metabolismo del ácido láctico.

Habitualmente se denomina hiperlactacidemia cuando los valores en sangre son 2 - 5 mEq/l y acidosis láctica, a aquellas situaciones clínicas con lactato elevado, y acidosis simultáneamente ( $\text{pH} < 7,35$ ) (191),(192),(197).

El lactato se *produce de manera continua* en la mayoría de los tejidos del organismo, preferentemente en el músculo, y sobre todo durante el ejercicio (191). En condiciones normales, el lactato se elimina por el hígado y una pequeña cantidad por los riñones (191).

En general, la elevación de lactato puede ser causada por el aumento de la producción, la disminución del aclaramiento, o una combinación de ambos. Su concentración plasmática no se eleva hasta que el índice de producción no supera al de eliminación (194), y esto ocurre cuando la demanda energética de los tejidos supera la disponibilidad de O<sub>2</sub> en sangre. Se considera que *la cantidad de lactato producida está en relación con el déficit total de O<sub>2</sub>, la magnitud de la hipoperfusión y la severidad del shock*. Son muchos los estudios que han demostrado que el aumento de ácido láctico es consecuencia, entre otras causas, de la hipoxia e hipoperfusión tisular (198),(199).

Otros mecanismos implicados en su incremento son la disminución de su eliminación y/o utilización, la estimulación de su producción por los mediadores inflamatorios y el aumento de la glucólisis (198),(200). Sin importar cual de estos mecanismos prima dentro de la elevación de sus valores, se ha observado en diversos estudios que el lactato sérico aumentado al ingreso de los pacientes por Urgencias se asocia con un peor pronóstico (198).

El lactato es considerado el *mejor marcador de hipoperfusión y de hipoxia tisular*, y está incluido en todas las guías de pacientes de con sepsis, SG y SS (118),(169),(170),(198).

Kruse et al. (201) llegaron a la conclusión de que la medición de los niveles de lactato venoso periférico estaban altamente correlacionados con los niveles de lactato en sangre arterial, siendo por tanto indiferente un método de extracción u otro.

Son varios los estudios que han demostrado que los *niveles plasmáticos de lactato se relacionan con la gravedad del cuadro*, y que mediante ellos, es posible una estadificación pronóstica.

Broder et al. (202) describieron que los pacientes que presentaban un lactato plasmático > 4 mmol/L (36 mg/dL), tan solo sobrevivían el 11%. Por su parte, Weil et al. (203) observaron que cuando la concentración de lactato en sangre era de 2 - 8 mmol/l (18 - 72 mg/dl), la posibilidad de sobrevivir al cuadro infeccioso disminuía de un 90% a un 10%. Shapiro et al (191),(204) estadiaron a los pacientes en tres grupos según los niveles de lactato en sangre y estimaron la probabilidad de muerte. Los pacientes con valores plasmáticos de lactato 0 - 2,4 mmol/l asociaban una mortalidad del 4,9% (IC 95%: 3,5% - 6,3%); los que presentaban niveles de láctico entre 2.5 - 3.9 mmol/l, el 9,0% (IC 95%: 5,6% - 12,4%), y los que tenían niveles de  $\geq 4$  mmol/l, una mortalidad del 28,4% (IC 95%: 21% - 36%).

Posteriormente, Vicent et al. (205) introdujeron el concepto de "aclaramiento de lactato" y determinaron que un descenso  $\geq 5\%$  del valor de ácido láctico, en la primera hora de tratamiento, permitía conocer si se estaba realizando un tratamiento correcto de la sepsis. La monitorización del aclaramiento es un buen marcador de morbilidad y se relaciona con el pronóstico, disminuyendo la mortalidad del cuadro hasta un 11% en aquellos pacientes que presenten un aclaramiento del lactato del 10% en las 6 primeras horas (191).

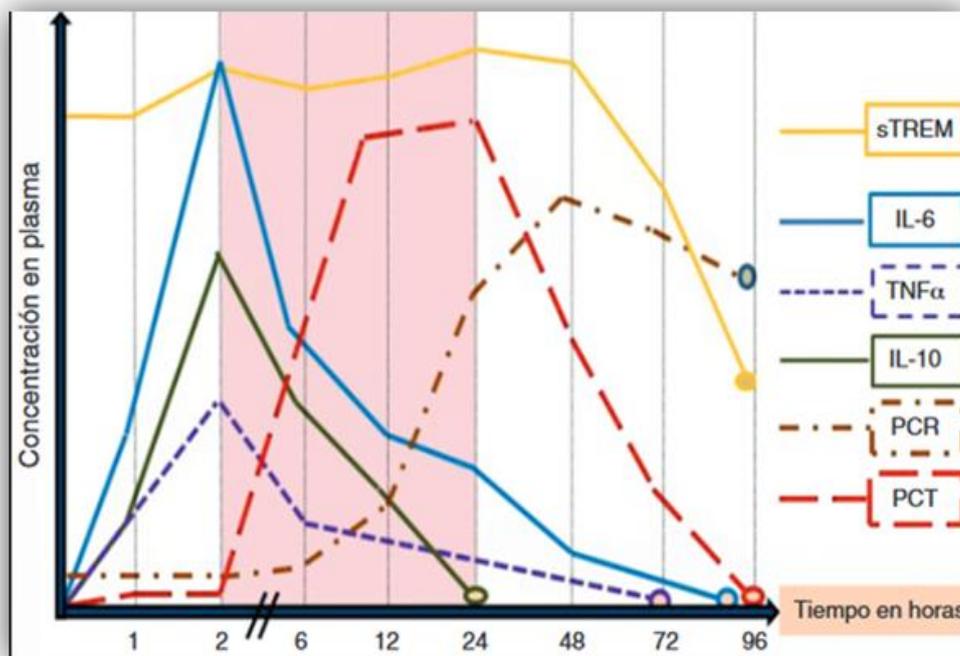


Figura 12. Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección (170).

#### 1.5.4. Lactoferrina (Lf)

La lactoferrina o lactotransferrina (Lf) es una glicoproteína globular (80 kDa) que pertenece a la familia de las transferrinas, las cuales presentan gran afinidad por los iones de hierro.

La Lf se obtuvo por primera vez de la purificación de la leche, sin embargo, está presente en otros fluidos corporales (sangre y orina) y es muy abundante en fluidos mucosos por la excreción de las células epiteliales de las glándulas exocrinas (lágrimas, semen, saliva, secreciones bronquiales y nasales, moco cervical, páncreas etc.), y también por los neutrófilos en sitios de inflamación (206),(207),(208). Dichas secreciones forman parte de la primera línea de defensa del huésped en el que se produce el contacto directo con agentes patógenos que colonizan o invaden las superficies mucosas (206),(208).

La Lf plasmática deriva predominantemente de los neutrófilos y su concentración puede ser baja en condiciones normales o elevada durante los procesos inflamatorios (209). Al ocurrir la inflamación, los neutrófilos se activan, degranulándose y liberando Lf en el plasma (208).

Tiene una actividad antimicrobiana bacteriostática (por su unión en el intestino a moléculas de hierro secuestrándolas e impidiendo su uso por las bacterias) y bactericida (por diferentes mecanismos) por lo que es considerada uno de los mecanismos principales de la inmunidad innata. Por otra parte, también presenta acción antifúngica y antivírica (206),(208),(209).

Entre los mecanismos de defensa del aparato urinario, se encuentra la orina con su efecto mecánico de barrido, los anticuerpos urinarios, la descamación de las células epiteliales, y las enzimas antibacterianas como la lisozima y la lactoferrina.

Biomarcador	Capacidad diagnóstica	Capacidad pronóstica	Otros
PCR	+++	++	+
PCT	+++++	++++	+++
Láctico	-	+++++	+

**Tabla X.** Principales *biomarcadores* de utilidad en infección grave (170).

Con esta tesis queremos conocer al paciente con obstrucción urinaria prototipo del área de asistencia médica del Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, así como la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas.

Por otra parte, con el análisis de esta muestra poblacional, queremos identificar los factores clínicos y de laboratorio que en un futuro pueden servir para elaborar un protocolo de diagnóstico precoz y eficiente de los pacientes con UO independientemente de su etiología, susceptibles de complicarse con una SG, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad generada, así como el tiempo de estancia hospitalaria y de los costes secundarios generados.

## **- II. JUSTIFICACIÓN -**

La UO es una de las causas más frecuentes de *IRC* y por tanto constituye un serio problema de salud pública, con altos costes económicos, socio - familiares y una disminución de la capacidad productiva de quienes padecen la enfermedad. Por otra parte, la *sepsis* es una patología de gran complejidad que causa la mayoría de las muertes en las UCIs. Genera una morbimortalidad importante con gastos sanitarios relevantes que podríamos disminuir con un diagnóstico precoz. En la actualidad, su incidencia y mortalidad continúan incrementándose, superando incluso a enfermedades de gran impacto social como el cáncer. Aproximadamente un 25% de todos los casos de *sepsis* (12), y según otras referencias bibliográficas con variaciones geográficas que varían del 9 al 31% según la localización, el origen de la *sepsis* urinaria surge de una infección del tracto urogenital (210), y por lo tanto se denomina como *urosepsis* (211). La *sepsis* urinaria o *urosepsis* presenta una elevada mortalidad, y aunque su pronóstico es más favorable que las *sepsis* de otros orígenes, las tasas de mortalidad referidas para SG de origen urológico son del 20 - 40% (20),(69),(210),(212), siendo la principal causa de muerte de los pacientes de UCIs no cardíacas (210).

En *España*, según los datos obtenidos del primer estudio nacional sobre la SG en la Comunidad de Madrid en el año 2001 (EDU - SEPSIS - SURVIVING), se estima que el SS genera una mortalidad del 84% frente al 47% de los pacientes con SG, porcentajes muy superiores a las asociados a IAM o ACV. De hecho, comparativamente fallecen más personas como consecuencia de la *sepsis* que de otras enfermedades tan relevantes como el cáncer (mama y colon) y el IAM (117),(124). Este estudio también analizó que el coste generado por un episodio de SG suponía unos 10.000 euros, siendo este muy superior al de pacientes con IAM. Por otra parte, también se observó que el coste directo ocasionado por los pacientes fallecidos como consecuencia de una SG (11.199,9 euros) era superior al generado por sus supervivientes (9.494,1 euros), posiblemente como consecuencia de la mayor gravedad del cuadro que estos presentaban, y del mayor esfuerzo terapéutico que precisaron. Una vez más, y de manera comparativa, el coste generado por la SG en la Comunidad de Madrid (más de 70 millones de euros) es muy superior al ocasionado por el IAM (16 millones de euros) (124). Además, al coste directo (medicación, días de hospitalización, estancia en UCIs, personal médico, etc.) hay que añadir el coste indirecto como consecuencia de las ausencias laborales, la rehabilitación, y la jubilación anticipada; el cual se estimó en un estudio alemán de 2,5 - 3,5 billones de euros/año (210),(213).

Las IU pueden presentarse a cualquier edad y producir una gran diversidad de síndromes clínicos que van desde la BA hasta la PNA con SS (12), pudiendo ocasionar una elevada morbilidad y a menudo implicaciones económicas significativas. La PNA es una IU del tracto urinario superior que presenta una elevada incidencia tanto a nivel comunitario como intrahospitalario (8),(9). Cuando esta es secundaria a la presencia de anomalías estructurales o funcionales, como la obstrucción, se considerará una *PNA complicada* (1),(2),(6),(7),(29).

La PNA secundaria a una obstrucción es la forma más severa de IU, y puede evolucionar rápidamente a sepsis. La UO constituye el 78% de las causas de sepsis urológica (210),(214). Además, presentan un *elevado nivel de bacteriemia* evolucionando un 40% a SG o SS, requiriendo ingreso en UCIs y llegando a ocasionar una mortalidad del 10 al 20% (9),(12),(20),(39),(210),(212).

En un estudio de 205 pacientes con sepsis urinaria, el 43% de ellas fueron secundarias a litiasis, el 25% a HBP, un 18% a cánceres de origen urológico, y el 14% restante a otras patologías urológicas (210),(215).

Ante cualquier dolor cólico con sospecha de PNA debe realizarse una prueba de imagen para descartar UO (9),(17), ya que esta, condiciona una disminución de FGR y del flujo sanguíneo, por lo que la descompresión del sistema colector es fundamental (9),(10),(12),(29),(33),(59). Sin embargo, a pesar de una rápida descompresión de la vía urinaria, y de un tratamiento antibiótico correcto algunos pacientes desarrollan una SUO (17), lo que hace pensar que ciertos factores predisponentes sean los responsables de la mayor gravedad del cuadro séptico (44). El hecho de que la SUO suela presentar un curso más leve que las sepsis de otros focos (pulmonar y/o gastrointestinal), parece ser el principal motivo por el cual se le ha prestado menos atención y existen pocos trabajos sobre PNA complicada que requiera el ingreso en UCI y que valore su importancia como foco de infección primario en la sepsis (9),(65).

### **Pero... ¿Por qué debemos adelantarnos a la SG?**

Actualmente los estudios sobre la sepsis están focalizados en la *búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos*, cuya medición permita una identificación precoz para implantar un tratamiento más efectivo y mejorar así el pronóstico vital. Sin embargo, hoy en día *no existe ningún biomarcador* que haya demostrado ni la especificidad ni la sensibilidad suficiente para pronosticar la probabilidad de sufrir una sepsis ni la mortalidad de la misma. Es lógico por tanto pensar, en la necesidad de *identificar aquellos pacientes con UO que presentan un mayor riesgo de desarrollar sepsis grave*, para realizar un tratamiento rápido y efectivo que mejore los resultados y disminuya los costes.

La presencia precoz de *alteraciones analíticas* tales como la leucocitosis y/o neutrofilia, así como la elevación de biomarcadores de sepsis (lactato, PCR y PCT), junto a *alteraciones gasométricas* y al *análisis microbiológico* en paciente con UO, es capaz de predecir aquellos pacientes subsidiarios de complicarse con SG, antes de manifestarse esta clínica y/o analíticamente. Por ello, tiene especial interés el conocimiento de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos, así como la monitorización del paciente con UO para diagnosticar de manera anticipada aquellos pacientes que no evolucionan de manera favorable, con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz que permita la instauración de medidas terapéuticas de forma rápida y eficaz para

conseguir una resolución lo más efectiva y eficiente, disminuyendo así la morbimortalidad tanto a corto como a largo plazo, y disminuir los gastos directos e indirectos que ocasionan el ingreso hospitalario.

El objetivo primordial de esta Tesis Doctoral es la identificación de marcadores precoces de SG en pacientes con UO, mediante la utilización de parámetros baratos, accesibles universalmente y fácilmente reproducibles como es un simple análisis de sangre.

### **- III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS –**

### 3.1. Hipótesis de trabajo

---

La SUO es una entidad infradiagnosticada que causa una importante morbilidad y costes sanitarios.

El empleo de herramientas simples para el estudio de la SG, como son el hemograma y la exploración física, es de utilidad clínica para identificar aquellos pacientes con UO que en su evolución pueden desarrollar SG.

### 3.2. Objetivos

---

1. Identificar el *perfil clínico del paciente con uropatía* obstructiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
2. Identificar los *factores de riesgo de SG* en los pacientes con UO.
3. Identificar los *factores de riesgo asociados a una mayor estancia hospitalaria* en los pacientes con uropatía obstructiva

**- IV. MATERIAL Y MÉTODOS -**

## 4.1. Diseño del Estudio

---

1. Se ha diseñado un estudio **prospectivo, observacional y descriptivo** en el que se han reclutado pacientes con UO ingresados de manera urgente en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en el periodo comprendido entre marzo del año 2.013 y marzo del año 2.015.
2. Se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos, radiológicos y muestras biológicas (sangre y orina) de estos pacientes para estudiar la probabilidad de desarrollar sepsis grave, así como para describir las características clínicas de los pacientes con UO.
3. Se estudió el valor de distintos parámetros clínicos y analíticos para predecir la probabilidad de desarrollar sepsis grave mediante el análisis de regresión uni y multivariante y el área bajo la curva (AUROC).
4. Por último, se estudiaron las diferencias entre los pacientes que presentaban uropatía obstructiva con criterios SIRS en el momento del ingreso y aquellos con uropatía obstructiva sin criterios SIRS, tanto a nivel de sus características clínicas como de sus parámetros séricos.

## 4.2. Centro

---

El estudio se ha realizado en el **Servicio de Urología del HCU de Valladolid**. Este Centro es un hospital *terciario*, referencia en la Unidad de trasplante renal para el área domiciliar que comprende las provincias de Burgos, León, Palencia, Segovia, Soria, y Valladolid. El Servicio de Urología dispone de una planta de hospitalización con *35 camas*, así como varias habitaciones especialmente diseñadas para los pacientes trasplantados en el postoperatorio agudo.

Para su desarrollo se ha contado con el apoyo del *Servicio de Urgencias*, donde se obtuvieron las primeras tomas del estudio; el *Servicio de Microbiología* que analizaba los cultivos de orina y sangre, el Servicio de *Análisis Clínicos* y el *Grupo de Investigación Biomédica en Sepsis (Bio - Sepsis)* que se han encargado del estudio inmunológico de las muestras de orina, así como de la elaboración del modelo estadístico.

### 4.3. Población a Estudio

---

- ✓ Se reclutaron un total de **65 pacientes** con UO, que ingresaron desde el Servicio de Urgencias en la planta de hospitalización de Urología, que cumplían los criterios de inclusión:
  - **Criterios de inclusión:** cualquier paciente *mayor de edad* ingresado de manera *urgente* en el Servicio de Urología con el diagnóstico de *UO* de cualquier etiología confirmada mediante prueba de imagen y que entiende y firma el consentimiento informado.
  - **Criterios de exclusión:** todos aquellos pacientes que ingresaban con un diagnóstico de SIRS pero sin signos de UO en las pruebas de imagen, los menores de edad, quienes no firmaron el consentimiento informado y por último, aquellos a quienes no se les recogió todas las muestras biológicas pertinentes. Posteriormente, durante el análisis, se excluyeron aquellos enfermos que presentaban datos incompletos o dudosos en la base de datos.
- ✓ Se **garantizó el anonimato** de los pacientes durante todo el periodo del estudio, y en todo momento estuvieron informados de los resultados de las diferentes pruebas.
- ✓ Todos los datos codificados se manejaron con *confidencialidad* y con el único conocimiento del equipo investigador.
- ✓ En ningún caso, el hecho de pertenecer los pacientes a este estudio, condicionó en modo alguno, la toma de las decisiones terapéuticas que precisaron.
- ✓ Todos los pacientes fueron clasificados en **dos grupos diferentes:**
  - Pacientes con UO y *con criterios de SIRS* en el momento 0.
  - Aquellos pacientes con UO sin *criterios de SIRS* en el momento 0.
- ✓ **El Comité Ético de Investigación Clínica** del Área de Salud Valladolid - Este (CEIC - VA - ESTE - HCUV) fue informado de la realización del trabajo y tras su evaluación fue aceptado el estudio el 25 de abril del 2.013.

## 4.4. Muestras

---

- ✓ Las muestras biológicas obtenidas de cada paciente fueron dos, sangre y orina.
- ✓ En todos los enfermos la toma de muestras se ha realizado con la *misma periodicidad* y de la misma manera, independientemente de la situación del paciente y/o momento del día.
- ✓ Para una correcta recolección y conservación de las muestras para su posterior análisis, se realizó un protocolo de recogida, codificación, etiquetado y almacenamiento común, que asegurase en todo momento el anonimato y la integridad de sus características organolépticas.

### 4.4.1. Orina

- ✓ Fue obtenida periódicamente en *tres momentos* diferentes: en el momento 0 (momento en que es valorado por el urólogo de guardia), a las 24 horas y las 48 horas de evolución.
- ✓ Fue *recogida de diferentes maneras* en función de las características del paciente:
  - Si el paciente presentaba micción voluntaria por uretra, la orina se obtenía mediante micción media espontánea, desechando los primeros 15 - 30 ml, siendo esta forma la más prevalente entre los pacientes.
  - En los pacientes con derivación urinaria (nefrostomía, catéter externo - interno, talla suprapúbica, sonda vesical, urostomías, etc.) la orina se obtuvo con la mayor esterilidad posible, directamente de dichos dispositivos, y nunca de la bolsa continente.
  - En aquellos pacientes con anuria, la orina se obtuvo de manera estéril y directa, mediante la derivación urgente del aparato urinario en condiciones asépticas.
- ✓ La orina fue transportada en dos *botes estériles* de tapón marrón a dos destinos diferentes para su posterior análisis:
  - Al Laboratorio de Análisis Clínicos donde se realizó un *examen bioquímico* (iones, pH, osmolalidad, nitritos, glucosa, bilirrubina, etc.), *macroscópico* (aspecto) y *microscópico* (presencia de hematíes, leucocitos, células epiteliales, piocitos, flora bacteriana, etc.).

El análisis microscópico (sedimento de orina) requirió una preparación previa; primero se centrifugaron 10 ml de orina a 2.000 rpm durante unos 5 minutos, posteriormente el sobrenadante obtenido de dicha centrifugación se eliminó y se re-suspendió el sedimento en el remanente de orina de 1 ml agitando con suavidad el contenedor. Una gota del producto obtenido se colocó en un portaobjetos que se tapó con un cubreobjetos y se examinó al microscopio, inicialmente con una lente de bajo aumento (x 10) y posteriormente con una de gran aumento (x 40). Para finalizar, la muestra se tiñó con tinción Gram o con azul de metileno.

- Otra pequeña muestra de orina se almacenó y preservó en un frigorífico para su posterior congelación y almacenaje a - 80º C, hasta su análisis por el Grupo de Investigación Biomédica en Sepsis del HCUV, en el Centro de Investigación del Edificio de Rondilla (antiguo Hospital Río Hortega).

Esta parte del análisis fue realizado de manera diferida y con todas las muestras simultáneamente, y consistió en la detección de ARN mensajero en orina para la lactoferrina mediante la técnica Luminex.

#### 4.4.2. Sangre

- ✓ Las muestras de sangre fueron extraídas por el equipo de enfermería a través de una punción venosa periférica generalmente del brazo no dominante.
- ✓ Estas fueron recogidas periódicamente en el momento 0 (momento en que es valorado por el urólogo de guardia), a las 24 horas y las 48 horas de evolución del cuadro que originó el ingreso.
- ✓ El volumen de sangre obtenido se almacenó en diferentes tubos en función de su destino:
  - Bote *morado - malva de EDTA* (ácido etilendiamino tetraacético): con la sangre destinada al Laboratorio de Análisis Clínicos para el estudio cuantitativo y cualitativo de las células sanguíneas (*hemograma*).
  - El volumen de sangre destinado al *estudio bioquímico y sistemático* se transportó en dos frascos de diferente color en función del momento de su análisis: *amarillo mostaza*, si el estudio era programado (cualquier día lectivo en un horario de 08.00 am - 15.00 pm); o de *color verde oscuro*, si era de carácter urgente (sábados y festivos, así como cualquier diario de 15.00 pm a 08.00 am). El perfil bioquímico seleccionado en todos los casos fue el de "UVI", al cual se le añadieron marcadores séricos de inflamación aguda (lactato, PCR y PCT).

- Bote *azul oscuro*: almacenaba la sangre para el estudio de la coagulación, y de los productos de degradación de la fibrina.
- Una mínima parte de la sangre obtenida tras su extracción era conservada en hielo, y utilizada para realizar una gasometría venosa, la cual permitía conocer la situación del pH sanguíneo, y de los mecanismos compensatorios del organismo.
- Y por último, otra pequeña muestra de sangre fue almacenada en un bote de EDTA y preservada en un frigorífico para su posterior congelación y almacenaje a - 80° C, hasta su análisis por el Grupo de Investigación Biomédica en Sepsis del HCUV en el Centro de Investigación del Edificio de Rondilla (antiguo Hospital Río Hortega).

#### 4.4.3. Otras muestras

Además de la sangre y orina extraídas, siempre y en todos los pacientes del estudio de manera reglada, en algunas situaciones pudieron obtenerse muestras adicionales:

- ✓ En todos los pacientes en el primer momento en que se obtuvo orina, independientemente del método empleado, (momento cero) se envió una parte de la misma al Servicio de Microbiología para realizar un cultivo de orina (*CO*).
- ✓ Del mismo modo, se obtuvo sangre venosa periférica para estudio microbiológico (*hemocultivo*) en todos aquellos pacientes cuya temperatura corporal superó en algún momento del ingreso los 38° C.
- ✓ En algunos casos, donde los pacientes eran portadores de *cuerpos extraños* (catéter ureteral, SNP, sondas vesicales), estos fueron cultivados, cuando su extracción y/o recambio, fue necesaria como parte del tratamiento.
- ✓ Lo mismo ocurrió con el cultivo de fragmentos litiásicos (*litocultivo*) de aquellos pacientes que fueron sometidos a una cirugía endoscópica durante ese mismo ingreso y/o de manera diferida.
- ✓ En aquellos casos, afortunadamente solo uno en nuestra serie, los pacientes que requirieron de ingreso en la UCI, fueron sometidos a estudio microbiológico adicional según los protocolos de dicho Servicio.

## 4.5. Variables

---

Hemos recogido diferentes variables (datos demográficos, clínicos, analíticos, microbiológicas y radiológicos) de todos los enfermos en una base de datos formato Excel® (.xlsx) y formato SPSS® (.sav) para su posterior análisis bioestadístico.

Las variables sociodemográficas y variables clínicas fueron recogidas gracias a una exhaustiva anamnesis y exploración física. Los datos microbiológicos y analíticos fueron obtenidos de los programas disponibles en el Hospital: programa *Micob dynamic*® de Francisco Soria Melguizo S.A (disponible en el Laboratorio Central) y al *programa Omega 3000/4000 de Roche Diagnostics*® del Servicio de Microbiología.

➤ Datos socio - demográficos de los pacientes:

- Nombre y apellidos
- Sexo
- Fecha y lugar de nacimiento (nacionalidad)
- Número de historia clínica (NHC) y de codificación para preservación del anonimato.
- Ocupación laboral

➤ Datos administrativos:

- Planta de ingreso
- Fecha de ingreso y de alta
- Días de hospitalización
- Fecha de intervención urgente
- Fecha de cirugía definitiva
- Fecha de ingreso en UCI
- Fecha de primer control posterior al alta

➤ Datos clínicos:

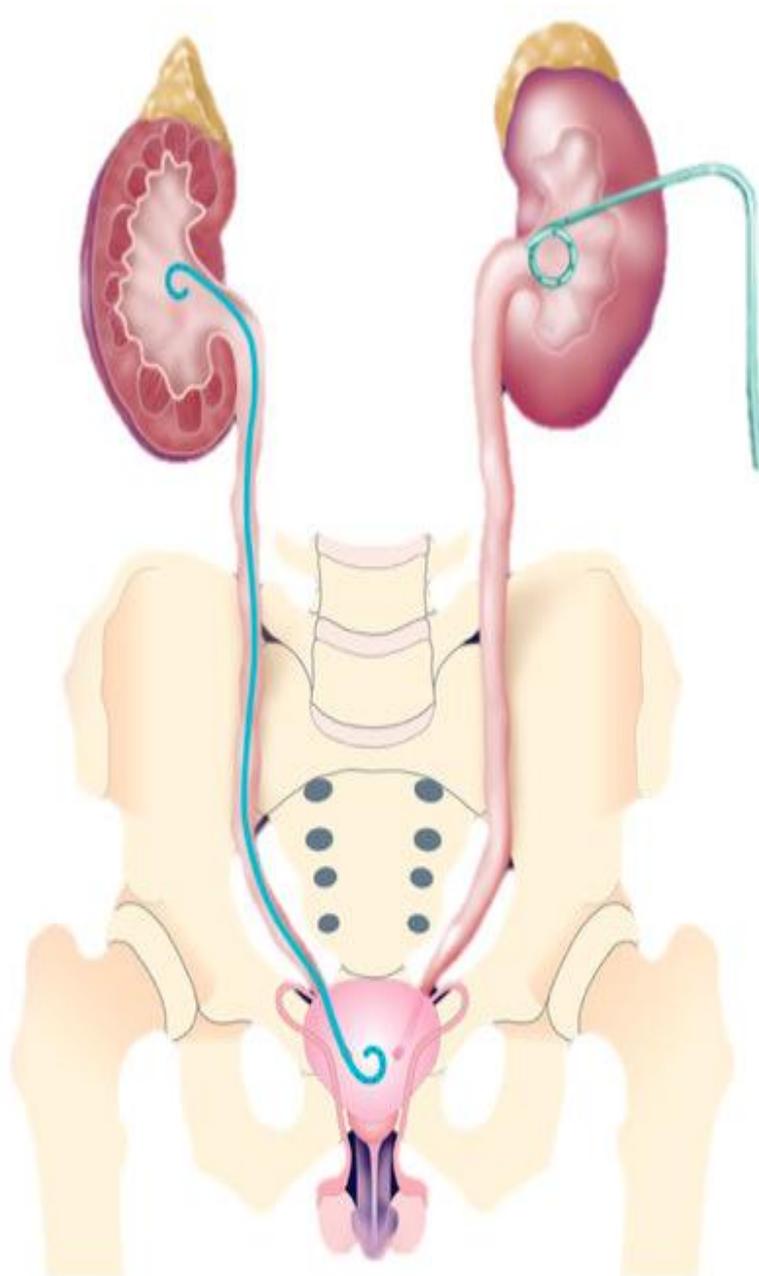
- Diagnóstico principal: uropatía obstructiva.
- Diagnóstico etiológico: litiasis, tumor urológico, tumor no urológico, SUPU, etc.
- Comorbilidad: para permitir el análisis, se clasificaron en diferentes apartados:
  - ◆ *Obesidad*: definida como índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  (216).
  - ◆ *HTA*: sí/no.
  - ◆ *DM*: sí/no.
  - ◆ *Endocrinopatía*: hipotiroidismo, hipertiroidismo, cushing etc. a excepción de DM.
  - ◆ *IRC*: aquel paciente que tiene disminuido el FGR ( $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) por un periodo superior a 3 meses (217).

- ◆ *Alteración renal:* en este apartado englobamos a los pacientes que sin tener alteración de la función renal (FGR normal) tienen disminuido el número de nefronas (monorreno, nefrectomía parcial o paciente trasplantado).
- ◆ *Patología digestiva:* pancreatitis, colecistitis, úlcera péptica, diverticulitis, etc. salvo las hepatopatías que condicionarían cierta inmunodeficiencia y son consideradas una entidad propia.
- ◆ *Hepatopatía:* en este apartado englobamos aquellas patologías hepáticas que condicionan cierta disminución del sistema inmune (cirrosis, hepatitis, hepatocarcinoma, hepatopatía alcohólica, etc).
- ◆ *Patología cardiovascular:* miocardiopatía, cardiopatía isquémica, valvulopatía, arritmias, IAM, insuficiencia cardíaca, etc. a excepción de la HTA (entidad considerada aparte).
- ◆ *Vasculopatía:* arteriopatía periférica, aneurisma, trombosis venosa profunda, etc.
- ◆ *Patología neurológica:* epilepsia, ACV isquémico, retraso psicomotor, etc.
- ◆ *Patología psiquiátrica:* esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, autismo, etc.
- ◆ *Enfermedades de transmisión sexual:* VIH, LUES, VPH, etc.
- ◆ *Patología tumoral no urológica:* todo aquel paciente con historia de cáncer extraurológico, que ha debutado en un periodo menor a *24 meses del ingreso* (colon, útero, pulmón...).
- ◆ *Otras:* en este apartado se engloban otras patologías “menores” como la artrosis, el vértigo, la poliposis, la cefalea, etc.
- ◆ *Pacientes inmunodeprimidos:* hemos considerado en este grupo a aquellos pacientes del estudio que presentaban una disminución del sistema inmune de manera congénita y/o adquirida, entendiendo como adquirida a todos los pacientes que en el momento del estudio presentaran un cáncer activo, estuvieran con un tratamiento inmunosupresor (inmunoterapia, QT, RT, hormonoterapia, corticoides, etc.), carecieran de bazo, fueran VIH o trasplantados renales y/o hubieran sido intervenidos quirúrgicamente en un periodo inferior a los 3 meses del cuadro que suscitó el ingreso hospitalario.
- ◆ *Manipulación previa:* entendemos por esta variable aquellos pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente en los *últimos 3 meses y/o* sometidos a pruebas diagnósticas y/o terapéuticas “agresivas” en los *15 días* previos al ingreso.
- ◆ *Antecedentes de patología urológica obstructiva:* engloba a todos aquellos pacientes que en algún momento de su vida, han sufrido *al menos un episodio de obstrucción urinaria*, independientemente de la etiología causante, y que *no requirieron de tratamiento quirúrgico* para su resolución.
- ◆ *Antecedentes quirúrgicos urológicos:* engloba a todo paciente intervenido quirúrgicamente, al menos una vez, para resolver un cuadro de obstrucción urinaria previo a este ingreso hospitalario. En este apartado no se incluyen aquellas cirugías

urológicas en las cuales no se manipula la vía urinaria (orquiectomía, fimosis, vasectomía, varicocelelectomía, hidrocelelectomía, etc).

- ♦ *Antecedentes quirúrgicos no urológicos*: englobamos a todos los pacientes intervenidos de cualquier cuadro ajeno a las vías urinarias (apendicitis, colecistitis, amígdalas, miopía, fracturas...).

- ♦ *Portador de cuerpos extraños urológicos (CE)*: en este apartado se incluye a todos los pacientes que como parte de su tratamiento, utilizan algún mecanismo que permite tener la vía urinaria permeable: sonda vesical, catéter ureteral doble "J", SNP, talla vesical, catéter externo - interno... (Fig. 13).



**Figura 13.** Tipo de *mecanismos más frecuentes de derivación urinaria* del TUS.

- Síntomas clínicos: registramos los diferentes síntomas que refería el paciente en la anamnesis a su llegada a urgencias (dolor, disuria, polaquiuria, náuseas, vómitos, etc.).
- Signos exploratorios: se recogieron las constantes basales (temperatura corporal, frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de O<sub>2</sub>, pH venoso, diuresis, etc) durante todo el ingreso, registrándose a las 0, 24 y 48 horas del ingreso.
- Tratamiento habitual: antihipertensivos, antidiabéticos, betabloqueantes, diuréticos...
- Antibioterapia previa en un periodo < 72 horas: en este apartado se recoge aquellos pacientes que habían comenzado un tratamiento con antibióticos los *tres días previos al ingreso* hospitalario. Se recogió el tipo de antibiótico, la dosis y la duración del tratamiento.
- Datos analíticos: el auto - analizador empleado para el análisis del sistemático de sangre (hemograma) fue el *Sysmex XE - 5000 (Roche Diagnostic ®)*, que utiliza la citometría de flujo fluorescente con laser diodo para medir y diferenciar distintos tipos celulares tanto en sangre como en otros fluidos corporales (*Fig. 14*).
  - *Recuento celular*: serie roja, blanca y plaquetaria.
  - *Bioquímica*: sodio, potasio, creatinina, urea.
  - *Parámetros de sepsis*: ácido láctico, PCR y PCT.
  - *Gasometría venosa*: pH, bicarbonato (HCO<sup>-3</sup>), pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>.
  - *Sistemático orina*: leucocituria, piuria, nitritos, flora.



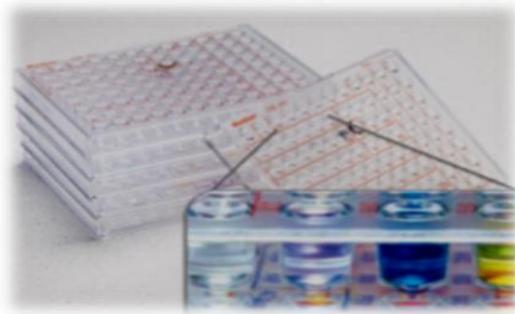
**Figura 14.** Auto - analizador Sysmex XE - 5000 (Roche Diagnostic ®).

- Datos radiológicos:
  - Tipo de *prueba* realizada: ecografía, Rx simple, UIV, TC, pielografía...
  - *Lateralidad* del cuadro: unilateral (izquierda o derecha) o bilateral.
  - *Tipo* de UO: completa o incompleta, supravesical o infravesical.
    - *Completa*: aquella UO en la cual, en una prueba radiológica con contraste (TC, pielografías y/o UIV) este no sobrepasaba la obstrucción independientemente del resultado ecográfico. En aquellos casos en los que no se realizaron pruebas con contraste, se consideró UO completa aquellas situaciones ecográficas en las cuales había *líquido perirrenal* y/o *ausencia de jet ureteral* ipsilateral.

- Aquella situación que no cumplía esos criterios fue considerada como *UO incompleta*.
- *Causa de la UO*: litiásica (litiasis y/o calle litiásica) o no litiásica (en este grupo se englobar los tumores urológicos, los tumores no urológicos, la patología no tumoral, la obstrucción del cuerpo extraño y la causa iatrogénica).
- *Características de la UO*: localización, tamaño, volumen, repercusión.

➤ Datos microbiológicos:

- Tipo de cultivo: sangre, orina, cultivo de litiasis y dispositivos de derivación urinaria.
- Momento de obtención.
- Método de obtención: micción espontánea, punción directa...
- Resultado de cultivo y antibiograma: para ello se utilizaron paneles de microdilución deshidratados comerciales y la lectura se realizó de forma automatizada por el sistema Wider (*Francisco Soria Melguizo S.A*) (*Fig. 15*).
- Cultivos previos al ingreso: momento realizado, resultado y antibiograma.



**Figura 15.** Panel de microdilución para conocer la sensibilidad antibiótica.

➤ Datos terapéuticos:

- Tratamiento *antibiótico*: cefuroxima, cefotaxina, ciprofloxacino, amoxicilina, etc.
- Tratamiento *sintomático*: antiinflamatorios, analgésicos, alcalinizantes...
- Tratamiento *etiológico*: endoscópico, laparoscópico o cirugía abierta.

➤ Datos quirúrgicos:

- Cirugía *urgente* (derivación urinaria): momento, técnica, duración, preoperatorio, etc.
- Cirugía *definitiva*: momento, técnica, duración, preoperatorio, resolución.
- Profilaxis antibiótica utilizada.
- Colocación de cuerpos extraños: sonda vesical, nefrostomía, catéter ureteral...

➤ Evolución: en todos los pacientes se realizó un *seguimiento hasta los 6 meses* del cuadro que suscitó su ingreso clasificándose en tres apartados (exitus, asintomático con resolución total del cuadro obstructivo o pendientes de tratamiento definitivo).

## 4.6. Análisis Bioestadístico

---

- ✓ Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa **SPSS versión 20.0** para Windows (IBM - SPSS, Chicago, Illinois USA).
- ✓ Los datos de las *variables cuantitativas* se expresaron con su mediana y el rango intercuartílico (RI), al haber utilizado tests no paramétricos.
- ✓ Las *variables cualitativas* se representaron según su distribución de frecuencias con números absolutos (n) y porcentajes (%).
- ✓ Los datos demográficos y clínicos se analizaron y compararon los dos grupos: sepsis grave (SG) y no sepsis grave (NSG) mediante el test Chi - cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), para las variables categóricas, y para las variables continuas el test U - Mann - Whitney para variables continuas.
- ✓ Los valores con una  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos
- ✓ Para la identificación de los factores de riesgo de SG hemos utilizado la regresión logística uni y multivariante (RLB UV y RLB MV).
- ✓ Para determinar los factores de riesgo de mayor estancia hospitalaria se ha utilizado la regresión lineal.

## 4.7. Aspectos Éticos y Deontológicos

---

- ✓ **El Comité Ético de Investigación Clínica** del Área de Salud Valladolid - Este (CEIC - VA - ESTE - HCUV) fue informado de la realización del trabajo y tras su evaluación fue aceptado el estudio el 25 de abril del 2.013, en conformidad con las normas éticas de la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (WMA) en el año 1.964.
- ✓ Los datos de los pacientes y las muestras biológicas fueron tratadas de **manera confidencial y anónima**, según lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
- ✓ Toda la información del estudio fue centralizada en una **base de datos controlada y custodiada** exclusivamente por la investigadora principal del estudio (María Bedate), localizada y de uso exclusivo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- ✓ Se obtuvo el **consentimiento informado** por escrito de cada paciente incluido en el estudio y en su defecto, el de su representante legal (*Anexo I*).
- ✓ En ninguno de los casos, el hecho de formar parte del estudio, condicionó una actitud terapéutica diferente a la que se hubiese realizado de no pertenecer al estudio.

## 4.8. Seguimiento

---

- ✓ Los datos se recogieron de forma **prospectiva** en los 65 pacientes.
- ✓ El diagnóstico de UO se realizó inicialmente con una ecografía del aparato urinario casi en la totalidad de los pacientes. En la mayoría de los casos, para conocer la etiología de la misma, fue necesario la realización de pruebas complementarias con contraste (UIV, PPT, pielografía retrógrada y/o TC), las cuales nos permitieron a su vez, clasificar la UO en completa o incompleta.
- ✓ En todos aquellos casos de hidronefrosis con *sospecha de infección* (analítica y/o clínica), confirmada o no mediante cultivo de orina, la descompresión urgente de la vía urinaria se realizó en función de la situación basal del paciente. La decisión de colocar un dispositivo de derivación urinaria u otro, se hizo de forma individual por el médico responsable en función de sus habilidades y criterios.
- ✓ Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de tres días. Se controlaron las *constantes basales* (temperatura corporal, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y diuresis diaria), *signos y síntomas*. Por otra parte, siempre se tuvo en cuenta los comentarios añadidos por el personal de enfermería (enfermeras y auxiliares de enfermería) en su sistema informático (Gacela ®).
- ✓ Así mismo, se revisó la evolución del paciente mediante una *analítica de sangre* cada 24 horas. Se registró la variación del recuento leucocitario y de neutrófilos, los niveles de los parámetros de sepsis (ácido láctico, PCR y PCT), la creatinina y el potasio; así como el tiempo transcurrido hasta su normalización. También se analizó la situación del pH sanguíneo mediante una *gasometría venosa* y los niveles de  $\text{HCO}^{-3}$  y  $\text{pCO}_2$ .
- ✓ Por otra parte, se analizó la evolución de los valores urinarios mediante un *sistemático y bioquímica de orina* repetido cada 24 horas durante tres días.
- ✓ Inicialmente, y según los criterios de calidad del HCUV, se estableció que todo paciente con UO y signos de sepsis, que a pesar de un tratamiento correcto según el protocolo de sepsis del hospital, no mejorase en un tiempo máximo de una hora, sería trasladado a la UCI, en caso de no haber sido intervenido quirúrgicamente, y a la REA si lo había sido, para monitorización continua y soporte adrenérgico y/o ventilatorio pertinente.
- ✓ El *tratamiento inicial con antibióticos* se instauró en aquellos pacientes con UO y SIRS, siempre después de la obtención de un SO y CO. Preferentemente, y en espera del antibiograma, y a criterio del especialista, valorando la situación del paciente (función

renal, alergias y cultivos previos); se optó en la inmensa mayoría de los casos, por el tratamiento intravenoso con cuatro antibióticos: *cefotaxima* (1g/12 horas), *ciprofloxacino* (400 mg/12 horas), *tobramicina* (200 mg/24 horas) y/o *augmentine* (1g/8 horas) que se administraron por vía oral si la situación del paciente lo permitía.

- ✓ Los antibióticos fueron sustituidos y/o combinados ante la ausencia de mejoría precoz del paciente (clínica y/o analítica), o si existía una resistencia antibiótica demostrada en el cultivo.
  
- ✓ En la gran mayoría de los casos, una vez solucionada la urgencia de UO con SIRS, y demostrada esa “resolución” mediante una analítica normalizada, los pacientes eran dados de alta hospitalaria, pendientes del tratamiento etiológico definitivo, siempre que este fuera posible y no se hubiera realizado durante el ingreso hospitalario.

**- V. RESULTADOS –**

## 5.1. Análisis Descriptivo de la Uropatía Obstructiva

Para establecer la población a estudio se seleccionó a todos los pacientes que ingresaron desde el Servicio de Urgencias del HCUV con el diagnóstico de UO confirmado mediante pruebas radiológicas.

El tamaño muestral ha sido de **65 pacientes**. La UO ocurrió preferentemente en el sexo *masculino*, ya que el 63,07% de los pacientes fueron varones ( $n = 41$ ) y el 36,92% mujeres ( $n = 24$ ). Sin embargo, aunque las mujeres fueron minoría, fueron ellas quienes desarrollaron los cuadros más graves y complicados, ya que el 62,50% de las mismas ( $n = 15$ ) padecieron una SG y una de ellas se complicó con un SS (4,16%) que requirió el ingreso en la UCI.

El 64,62% de la población con UO cumplió criterios de SG ( $n = 42$ ) dentro de las primeras 48 horas del ingreso (en el grupo de SG se englobó el SS y la SG propiamente dicha). El 69,90% de los casos fueron en varones ( $n = 26$ ) y el 38,10% restante, en mujeres. No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo y riesgo de SG ( $p = 0,791$ ) (Fig. 16).

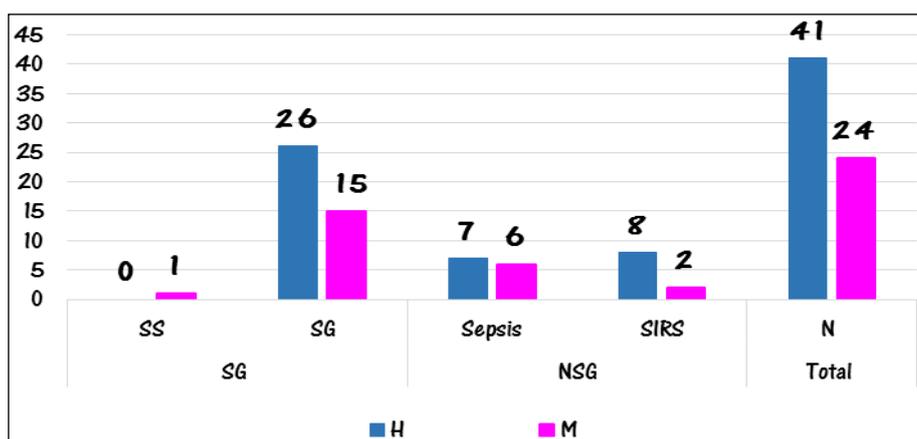


Figura 16. Distribución por sexos de la evolución de la UO.

La **edad** de los pacientes estaba comprendida entre los 28 y 86 años. Las mujeres con UO eran discretamente mayores que los hombres; su edad media fue 58,04 años (R: 28 - 86 años) y la de los varones 56,75 años (R: 35 - 84 años), no siendo estadísticamente significativo.

La mediana de **peso** de los pacientes fue de 72 Kg (R: 47 - 164 kg) con un rango intercuartílico (RI) de 9 Kg. La mediana de **altura** fue 169 cm con un RI de 11 cm. Tampoco hubo diferencias significativas a la hora de presentar un cuadro obstructivo respecto al peso y la talla.

En cuanto a los **hábitos tóxicos**, el 58,46% era fumador activo ( $n = 38$ ), un 80% era bebedor ocasional ( $n = 52$ ) y casi la totalidad de los pacientes jamás había consumido ningún tipo de drogas (92,39%). El 6,15% eran consumidores habituales de cannabis y dos pacientes, heroínómanos.

- ✓ Las **comorbilidades no urológicas** de los pacientes quedan recogidas en la siguiente tabla (Tabla XI).

Patología		Total	Patología		Total
HTA	No	40 (61,54%)	Cardiopatía	No	56 (86,15%)
	Sí	25 (38,46%)		Sí	9 (13,80%)
Dislipemia	No	55 (86,61%)	Vasculopatía	No	58 (89,23%)
	Sí	10 (15,38%)		Sí	7 (10,80%)
Obesidad	No	40 (61,53%)	Broncopatía	No	54 (83,07%)
	Sí	25 (38,46%)		Sí	11 (16,92%)
DM	No	53 (81,53%)	IRC	No	59 (90,76%)
	Sí	12 (18,46%)		Sí	6 (9,23%)
Endocrinopatía	No	60 (92,30%)	ETS	No	64 (98,46%)
	Sí	5 (7,69%)		Sí	1 (1,53%)
Alt. Digestiva	No	45 (69,23%)	InmunoS	No	54 (83,07%)
	Sí	20 (30,80%)		Sí	11 (16,90%)
Hepatopatía	No	61 (93,84%)	Tumor	No	49 (75,38%)
	Sí	4 (6,15%)		Sí	16 (24,60%)
Neuropatía	No	53 (81,54%)	Otras	No	41 (63,07%)
	Sí	8 (12,46%)		Sí	24 (36,92%)
Alt. Psiquiátrica	No	53 (81,54%)	IQ no urológicas	No	12 (18,46%)
	Sí	12 (18,46%)		Sí	43 (81,53%)

**Tabla XI.** Comorbilidad no urológica de los pacientes con UO.

Los antecedentes personales más frecuentes de los pacientes con UO fueron la *HTA* y la *obesidad*, presentes ambas en el 38,50% de los pacientes (n = 25). Las siguientes comorbilidades en frecuencia fueron las alteraciones digestivas no hepáticas en un 30,80% (n = 20) y la DM en el 18,46% (n = 12). El 16,90% de la población presentaba algún tipo de inmunodepresión (n = 11) y el 9,23% presentaba IRC (n = 6).

El 24,61% de la población (n = 16) padecía algún tipo de *cáncer activo* (debut inferior a 24 meses del ingreso) en el momento del cuadro obstructivo que suscitó el ingreso hospitalario. El 68,75% de estos tumores era de estirpe urológica (n = 11), el 25% de origen no urológico (n = 4), y el 6,25% restante (n = 1), presentaba sincrónicamente un tumor urológico y otro extraurológico (carcinoma in situ de mama y carcinoma renal de células claras).

- El 25% de los pacientes con cáncer (n = 4) desconocía al ingreso la existencia de dicha patología, siendo el tumor, el causante del cuadro obstructivo y por tanto de su hospitalización.
- Por otra parte, el 43,75% de los pacientes con patología tumoral (n = 7) fallecieron en un periodo inferior a seis meses desde el ingreso, como consecuencia de la progresión de su enfermedad neoplásica (R: 20 - 158 días). Todos los fallecidos padecían un tumor urológico, de los cuales el 28,57% era de vías urinarias altas (n = 2) y el 71,42% restante, un cáncer infiltrante de vejiga (n = 5).

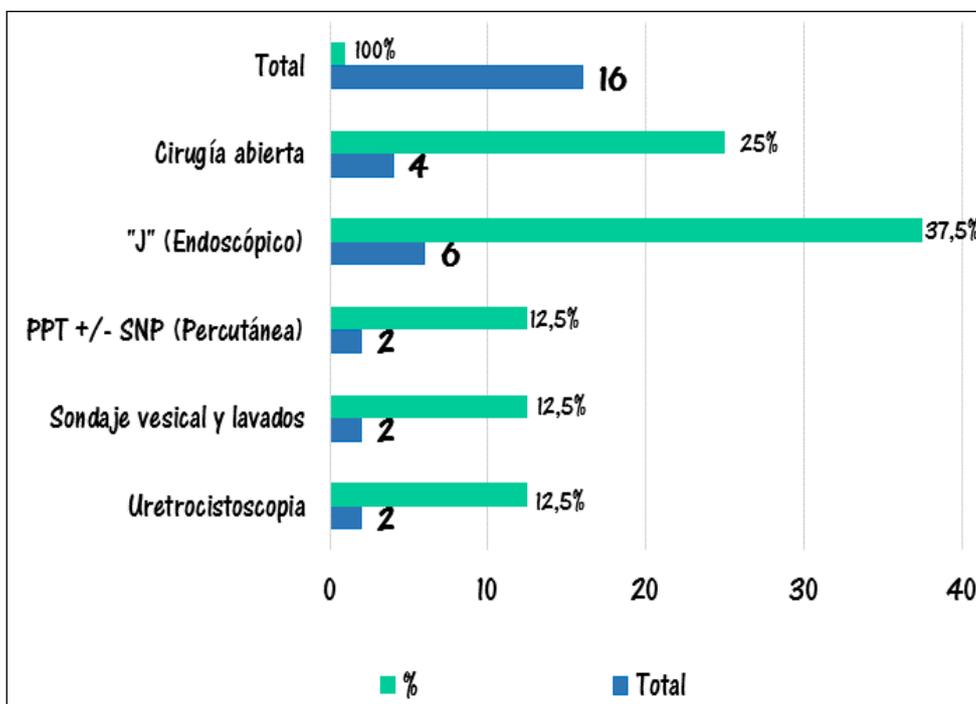
- ✓ Referente a los **antecedentes urológicos** (Tabla XII), más de la mitad de la población presentaba *antecedentes previos de UO* (52,30%); y el 29,23% había sido *intervenido de las vías urinarias* en algún momento de su vida (n = 19).

Además, casi un cuarto de los pacientes (24,61%) había sufrido en los quince días previos al ingreso hospitalario, alguna *manipulación de la vía urinaria*, siendo la más frecuente, la colocación endoscópica (retrógrada) de un catéter ureteral (Fig. 17).

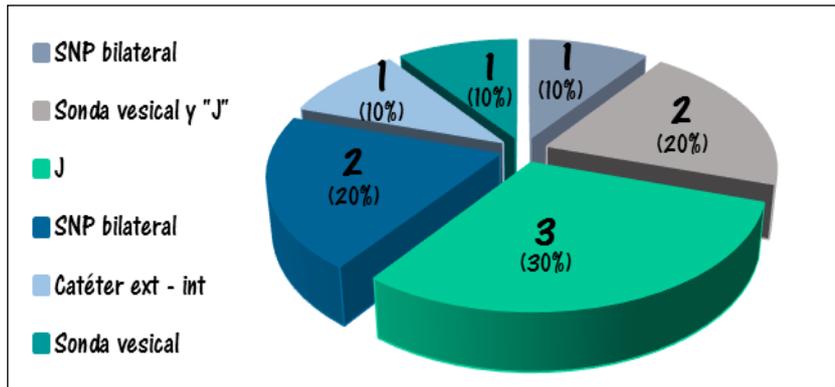
El 15,38% de la población (n = 10) era *portadora de un CE de derivación urinaria*; y el dispositivo de derivación urinaria más utilizado fue el catéter ureteral doble "J" (Fig. 18).

Patología		Total	Patología		Total
Alt. Renal	No	56 (86,15%)	AP de UO	No	31 (47,69%)
	Sí	9 (13,84%)		Sí	34 (52,30%)
Tumor	No	53 (81,53%)	IQ de vías	No	46 (70,77%)
	Sí	12 (18,40%)		Sí	19 (29,23%)
Portador CE	No	55 (84,61%)	Tto urológico	No	54 (83,07%)
	Sí	10 (15,38%)		Sí	11 (16,92%)
Manipulación	No	49 (75,38%)	Tto AB previo	No	43 (66,15%)
	Sí	16 (24,61%)		Sí	22 (33,84%)

**Tabla XII.** Tabla descriptiva de los *antecedentes urológicos* de los pacientes con UO.



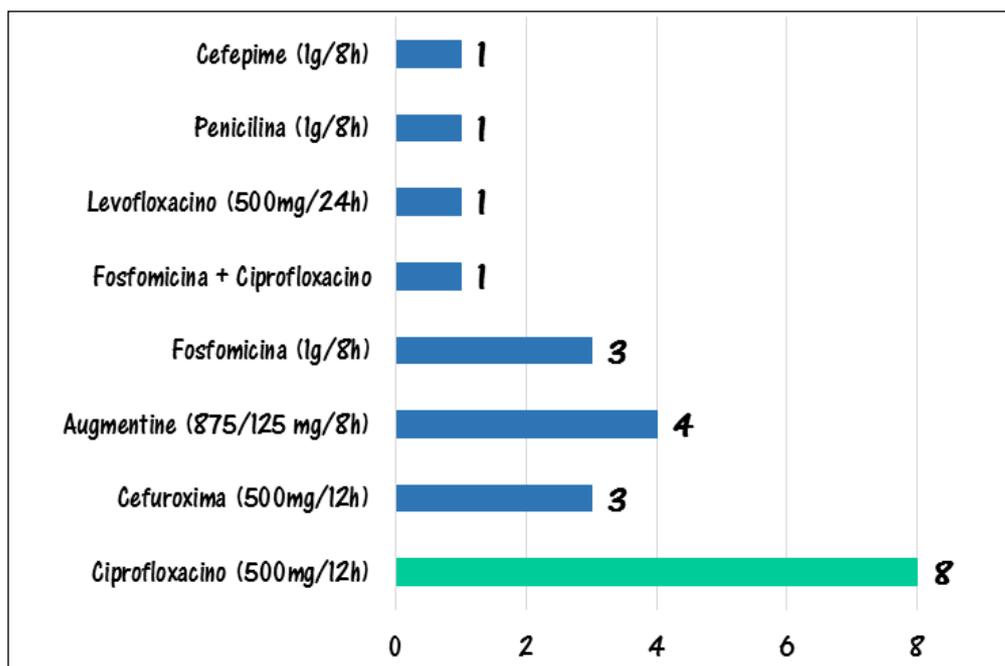
**Figura 17.** Diagrama de barras con las *manipulaciones urinarias* en pacientes con UO.



**Figura 18.** Gráfico circular con los diferentes *dispositivos de derivación* urinaria.

Por otra parte, el 13,84% de los pacientes (n = 9) presentaba alguna *alteración renal morfológica*. El 55,55% de estos (n = 5) eran monorrenos funcionales (tres como consecuencia de una UO crónica, uno por agenesia renal y otro, por un RVU secundario a atonía vesical); el 22,22% eran monorrenos tras una intervención quirúrgica (n = 2); un paciente había sido intervenido de un tumor renal pequeño mediante una *nefrectomía parcial* y otro, era un trasplantado renal de tres años de evolución.

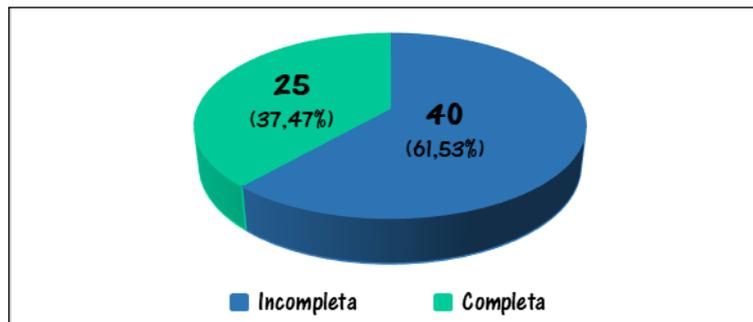
El 16,92% de los pacientes tenía prescrito algún tipo de tratamiento oral urológico (n = 11); y hasta el 33,84% de los pacientes (n = 22) había tomado algún *antibiótico* los días previos al ingreso hospitalario por prescripción facultativa, siendo el más frecuente de ellos el ciprofloxacino, a una dosis de 500 mg/12 horas (*Fig. 19*).



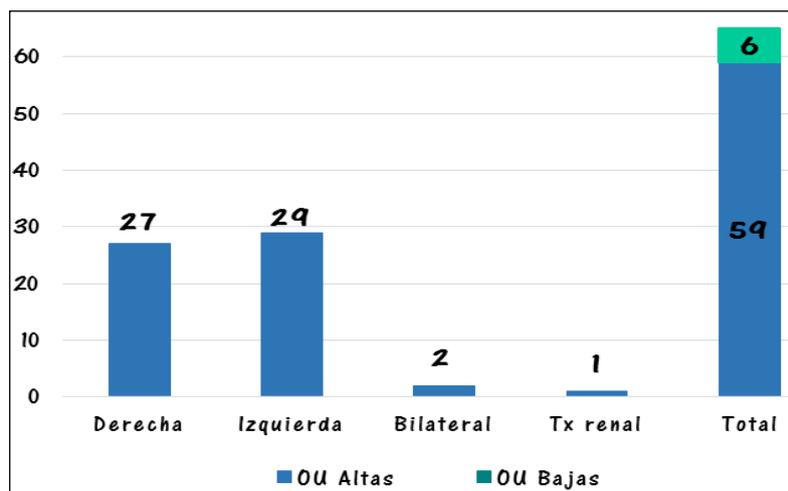
**Figura 19.** Diagrama de barras con *antibióticos* suministrados los días previos al ingreso.

- ✓ En cuanto a las **características de la obstrucción**, el 61,53% fueron incompletas (Fig. 20), de localización *supravesical* (89,23%), *unilateral* (96,92%) sin clara preferencia por ninguno de los lados (Fig. 21), secundaria a una etiología de localización *endoluminal* (73,85%) (Fig. 22) y preferentemente litiásica (Fig. 23).

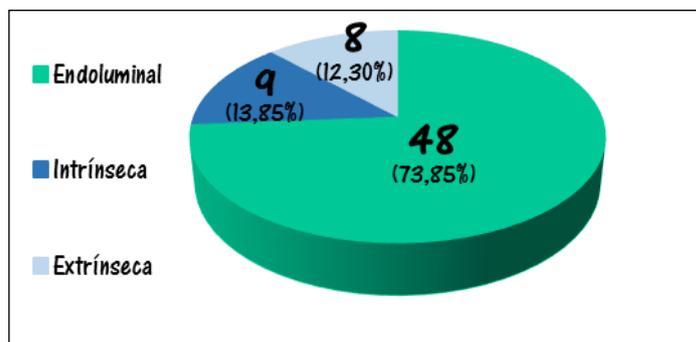
El 61,53% de las obstrucciones fueron por *litiasis* (n = 40) y el 13,85% por patología tumoral (n = 9), donde los tumores más frecuentes los vesicales. El 24,62% restante de las causas de UO se recogen en la gráfica siguiente (Fig. 23).



**Figura 20.** Gráfico circular con los tipos de UO en función del *grado de obstrucción*.



**Figura 21.** Diagrama de barras con los tipos de UO según *lateralidad* de la causa.



**Figura 22.** Gráfico circular con los tipos de UO según la *localización etiológica*.

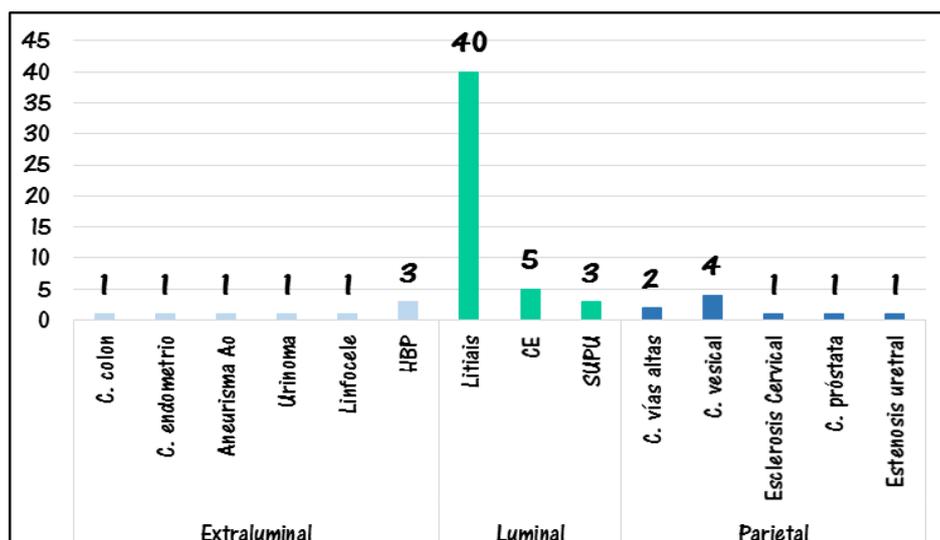


Figura 23. Diagrama de barras con las diferentes etiologías causantes de UO.

- ✓ El motivo de atención médica más frecuente por el cual los pacientes solicitaron atención médica urgente fue el dolor cólico refractario a analgesia habitual presente hasta en el 84,60% de la población. Menos frecuente fue la oliguria, la hematuria o la tiritona (Tabla XIII).

Signos	Total	Signos	Total
Hipotermia (T < 36 °C)	18 (27,69%)	Bradipnea (FR < 12 rpm)	0
Afebril (T: 36 – 36,9 °C)	31 (47,68%)	Normopnea (FR 13-19 rpm)	62 (95,38%)
Febrícula (T ≥ 37 – 37,9 °C)	10 (15,38%)	Taquipnea (FR ≥ 20 rpm)	17 (26,15%)
Fiebre (T ≥ 38 °C)	6 (9,23%)	Hipoxia (Sat O <sub>2</sub> < 90%)	3 (4,61%)
BradiC (FC ≥ 60 lpm)	3 (4,61%)	No hipoxia (Sat O <sub>2</sub> ≥ 90%)	62 (95,38%)
Normal (61 – 99 lpm)	53 (81,53%)	HipoTA (TAS ≤ 90 mmHg)	5 (7,68%)
TaquiC (FC ≥ 100 lpm)	9 (13,84%)	No HipoTA (TA < 90 mmHg)	60 (92,30%)

Tabla XIII. Tabla descriptiva de los síntomas y signos en la exploración física.

- ✓ En cuanto al tiempo de evolución, más del 50% de la población (n = 36) refirió una duración de los síntomas mayor a 24 horas. El 27,69% de los pacientes recordaba el inicio de los síntomas al menos unas 72 horas previas a la atención médica en Urgencias del HCU (Fig. 24).
- ✓ A la exploración física inicial realizada por el urólogo de guardia, tan sólo el 9,23% de los pacientes presentaba fiebre. La mayoría de los pacientes estaban afebriles, con frecuencia cardíaca y respiratoria normales y con tensiones mantenidas (Tabla XIV).

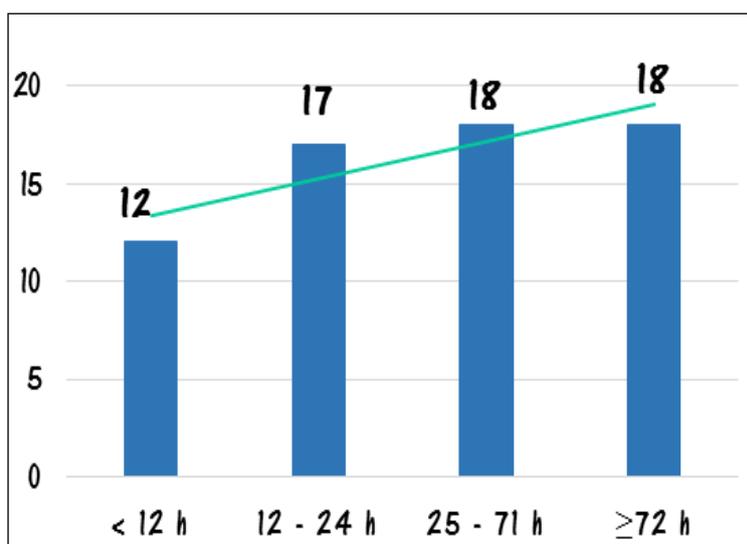


Figura 24. Diagrama de barras con la tendencia lineal de la *duración de los síntomas*.

Síntoma/Signos	Total	Síntomas/Signos	Total
Náuseas	No 30 (46,15%)	Oliguria	No 50 (76,92%)
	Sí 35 (53,84%)		Sí 15 (23,07%)
Vómitos	No 47 (72,30%)	STUI	No 43 (66,15%)
	Sí 18 (27,69%)		Sí 22 (33,80%)
Tiritona	No 59 (90,76%)	Hematuria	No 49 (75,38%)
	Sí 6 (9,20%)		Sí 16 (24,60%)
Dolor cólico	No 10 (15,38%)	Otros	No 23 (35,38%)
	Sí 55 (84,60%)		Sí 42 (64,61%)

Tabla XIV. Tabla descriptiva de los *signos exploratorios*.

- ✓ De manera reglada, en todos los pacientes excepto en dos, tras ser valorados por el urólogo, y previo al tratamiento antibiótico, se obtuvo **orina para cultivar** mediante micción espontánea (micción indirecta), la cual fue negativa en el 79,36% de los casos (n = 50). El resultado del urocultivo más frecuente fue *E. coli* (n = 7) (Fig. 25).

En el 20% de los pacientes (n = 13) fue posible la obtención de orina por métodos directos (PPT, cateterismo ureteral o punción vesical). En el 63,54% de los mismos, el resultado del CO fue negativo, siendo una vez más *E. coli* el microorganismo que más frecuentemente creció en el cultivo (Fig. 26).

Lo mismo ocurrió con los pacientes en quienes fue necesario extraer un **hemocultivo** por fiebre ( $T^a \geq 38$ ) y/o tiritona, el cual fue negativo en el 77,77% de los casos (n = 14) (Fig. 25).

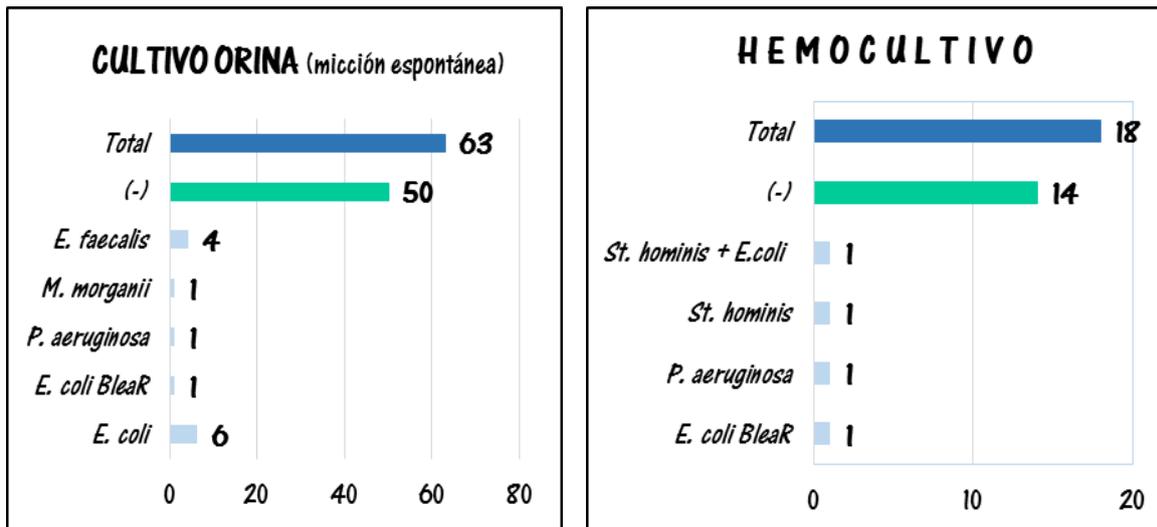


Figura 25. Diagrama de barras con los resultados de CO espontáneo y HC.

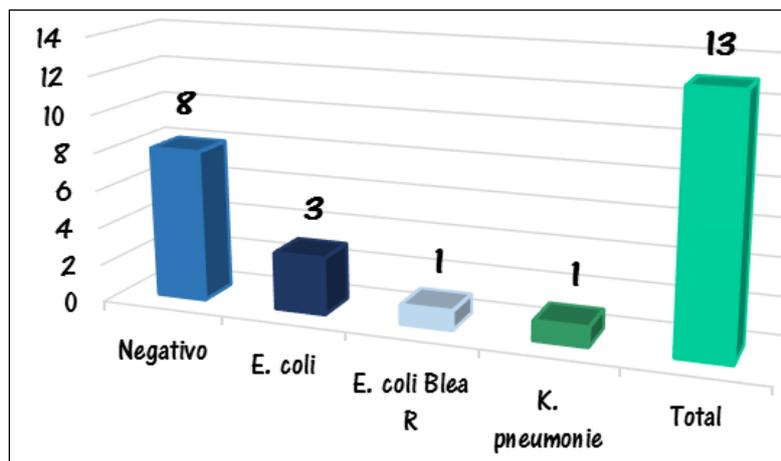


Figura 26. Diagrama de barras con otros CO no recogidos por micción espontánea.

- ✓ En lo concerniente a los **resultados analíticos** (Tabla XV) el 40% de la población presentaba *leucocitosis* en el momento inicial del cuadro (0 h), siendo la media 11.939 leucocitos/ml (R: 1.390 - 26.070 leucocitos/mm<sup>3</sup>). Tan solo un paciente presentó *leucopenia* severa (1,53%). No obstante, la cifra de leucocitos en este momento no fue mayor de forma estadísticamente significativa en la SG ( $p = 0,442$ ); aunque sí lo fueron los valores de leucocitos a las 24 y a las 48 horas ( $p = 0,005$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). La media de leucocitos en ese momento fue 12.409 leucocitos/ml (R: 2.760 - 27.300) y a las 48 horas, 10.682 leucocitos/ml (R: 3.660 - 25.110).

También fueron estadísticamente significativos de SG el *porcentaje de neutrófilos* a las 24 y 48 horas del ingreso ( $p = 0,003$  y  $p = 0,008$ , respectivamente).

En cuanto a los biomarcadores de sepsis, los valores de *PCT* y *ácido láctico* fueron estadísticamente significativos de SG. La *PCT* a las 24 y 48 horas, y el *ácido láctico* en los tres intervalos de tiempo examinados. Sin embargo, los valores de *PCR* no fueron representativos de SG en ninguno de los tres periodos.

El 36,92% de los pacientes (n = 24) presentaba una alteración de la *función renal* (valores de Cr > 1,5 mg/dl) a su llegada al Servicio de Urgencias. La media de creatinina en sangre en ese momento ("0" horas) fue 1,85 mg/dl (R: 0,56 - 14,66 mg/dl), bajando a 1,71 y 1,38 mg/dl a las 24 y 48 horas del ingreso, respectivamente. Los valores de creatinina en sangre a las 24 y 48 horas fueron estadísticamente significativos de SG ( $p = 0,003$  y  $p = 0,023$ , respectivamente), así como la elevación de potasio al ingreso ( $p = 0,004$ ).

Variable	t	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Mediana	P (x)
Leucocitos (Leucos/ml)	0 h	11.939,26	4.295,20	1.390	26.070	10.920	0,442
	24 h	12.409,20	4.933,66	2.760	27.300	11.760	0,005
	48 h	10.682,43	4.250,86	3.660	25.110	9.980	0,001
PMN (%)	0 h	76,12%	12,63	41,60	95,50	75,80	0,253
	24 h	75,92%	11,30	49,10	94,80	76,80	0,003
	48 h	73,27%	13,04	40,90	94,20	75,00	0,008
PCR (mg/l)	0 h	66,63	86,52	0,10	393,20	20,90	0,498
	24 h	88,87	86,93	0,90	374,70	52,10	0,441
	48 h	94,41	86,13	1,10	323,50	64,40	0,097
PCT (ng/ml)	0 h	1,97	12,00	0,00	96,25	0,10	0,075
	24 h	4,33	18,20	0,00	110,20	0,10	0,005
	48 h	3,44	14,00	0,03	91,30	0,11	0,000
LT (mg/dl)	0 h	15,52	9,42	5,00	70,00	14,00	0,007
	24 h	17,11	7,02	5,00	39,00	16,00	0,000
	48 h	16,54	9,37	7,00	60,00	14,00	0,001
Cr (mg/dl)	0 h	1,85	2,11	0,56	14,66	1,24	0,057
	24 h	1,71	1,40	0,47	8,84	1,26	0,003
	48 h	1,38	0,81	0,60	4,90	1,10	0,023
K <sup>+</sup> (meq/l)	0 h	4,11	0,57	3,20	6,20	4,00	0,004
	24 h	4,04	0,67	1,20	5,90	4,00	0,425
	48 h	4,06	0,46	2,60	5,60	4,10	0,460

**Tabla XV.** Tabla descriptiva con los *resultados de las analíticas* de sangre.

- ✓ En lo relativo al análisis del **sistemático de orina** en el momento inicial (momento "0" horas) el 46,10% de los pacientes presentaban leucocituria (> 30 leucocitos/campo) y el 23,07% piuria (> 100 leucocitos/campo). Por otra parte, el 13,84% presentaba flora positiva (presencia al microscopio de bacterias en orina). Sin embargo, ni la presencia de flora bacteriana ni de nitritos en orina, fueron estadísticamente significativos de SG en ninguno de los tres intervalos de tiempo evaluados.

El 26,15% de los pacientes (n = 17) presentó *hematuria macroscópica* (> 50 hematíes/campo) en el primer sistemático, de los cuales el 94,11% desarrolló SG. La presencia de hematuria en el primer sistemático de orina fue estadísticamente significativa de desarrollar SG ( $p = 0,007$ ).

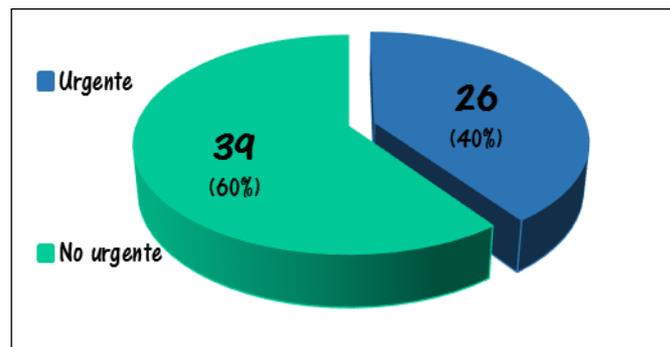
- ✓ En cuanto a los **hallazgos radiológicos** indirectos de UO completa (valorando grado de dilatación, ausencia de paso de contraste distalmente al obstáculo obstructivo y/o existencia de urinoma). Según la ecografía, el 18,46% de los pacientes presentaba signos de UO completa, 23,08% con la UIV y según la TC el 36,84% (*Tabla XVI*).

La prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de UO completa fue la TC (de 7 UO sospechosas de ser completas mediante signos radiológicos indirectos, el 100% lo fueron). Por otra parte, de las 12 obstrucciones que sugerían ser incompletas lo fueron el 83,33%.

Prueba	UO Completa	OU incompleta	Total
Eco	12 (18,46%)	53 (81,54%)	65
UIV	6 (23,08%)	20 (76,92%)	26
TC	7 (36,84%)	12 (63,16)	19

**Tabla XVI.** Tabla descriptiva del *diagnóstico por imagen de UO*.

- ✓ En cuanto al **tratamiento** realizado, en el 40% de los pacientes (n = 26) se realizó una derivación urinaria urgente (n = 39) por diversos motivos. En el 60% restante no se consideró necesario realizarla de manera urgente (*Fig. 27*).



**Figura 27.** Gráfica circular con el *tipo de derivación urinaria realizada en la UO*.

⇒ En las **derivaciones urinarias urgentes** el dispositivo más empleado fue el *catéter ureteral doble "J"*, colocado de manera directa o tras la colocación de un catéter ureteral recto. El resto de dispositivos utilizados se detallan a continuación (Fig. 29).

- En estos pacientes, el tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta la derivación urinaria fueron 10 horas (R: 1 - 48 horas).
- En el 38,46% de los pacientes tratados con derivación urinaria urgente (n = 10), fue necesario posteriormente la realización de un *tratamiento adyuvante* (etiológico definitivo o complementario). En el 60% de estos se colocó inicialmente un catéter ureteral recto, que fue sustituido en las siguientes horas por un catéter ureteral doble "J" (n = 6). En el 30% se realizó mediante la colocación de una SNP (n = 3), y en dos de ellos, se requirió la colocación posterior de un catéter ureteral doble "J" por vía anterógrada con persistencia de la nefrostomía, y en el otro, una RTU vesical. El paciente restante, tras la derivación urgente mediante talla vesical que solucionó el problema séptico, fue sometido a un tratamiento etiológico definitivo mediante una uretrotomía interna endoscópica (Sasche), tras la resolución del cuadro séptico (Fig.30).

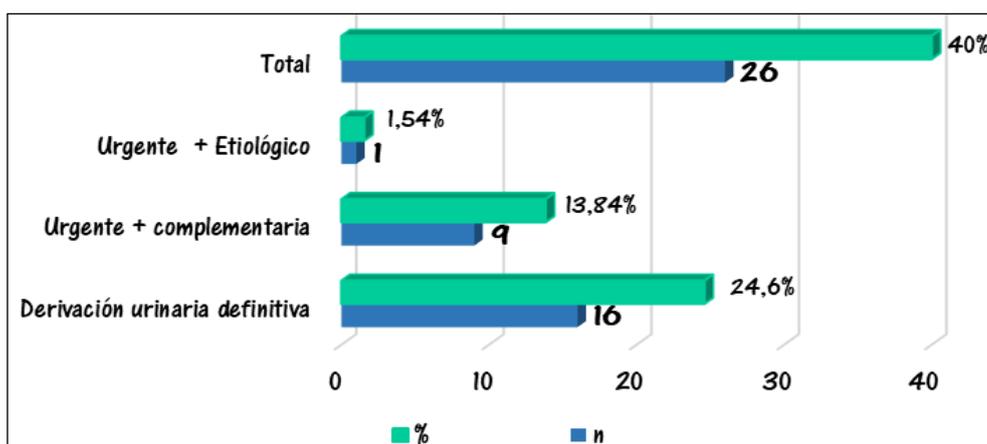


Figura 28. Diagrama de barras con el *tipo de derivación urinaria urgente* realizada en la UO.

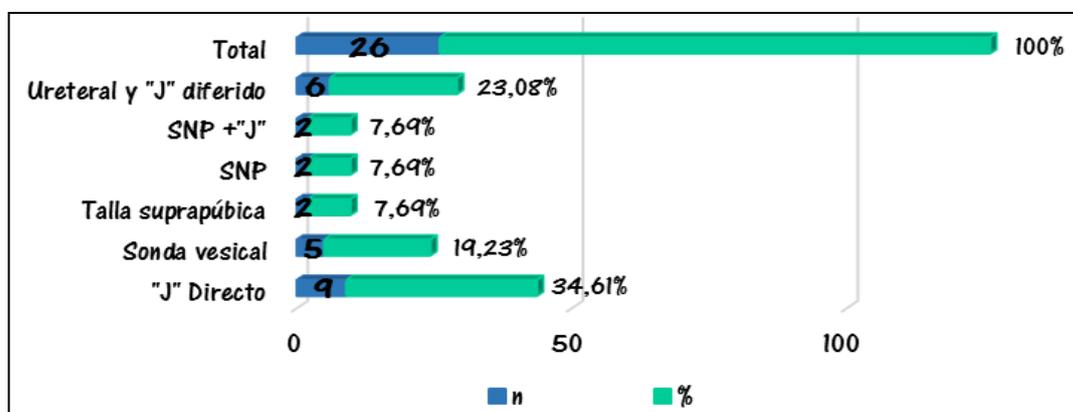
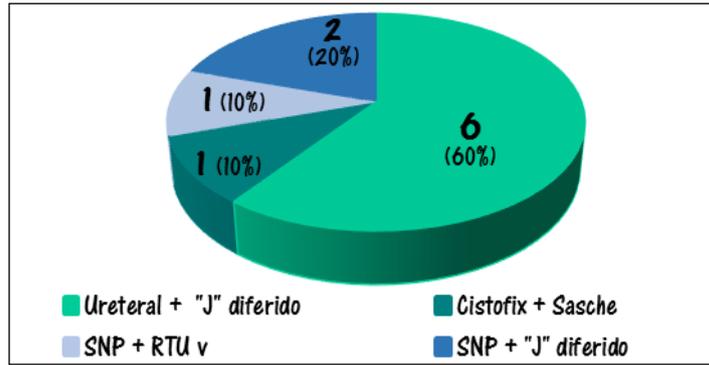


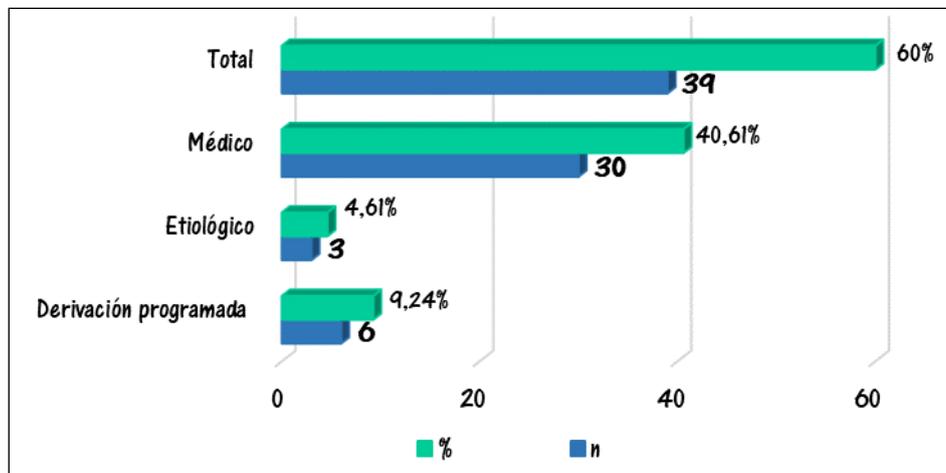
Figura 29. Diagrama de barras con los *dispositivos de derivación urinaria urgente* empleados.



**Figura 30.** Gráfica circular con el tratamiento complementario a la derivación urgente.

⇒ En el 60% restante (n = 39) **no fue necesaria una derivación urinaria urgente.**

- En el 40,61% de las UO se pudo realizar un tratamiento *exclusivamente médico* (fluidoterapia, AINES, antibióticos, alcalinizantes de orina, corticoides, etc.), y en el 13,85% de la población total restante en que no fue necesaria una derivación urgente (n = 9), se optó por una *derivación urinaria diferida*, o incluso, si las condiciones lo permitieron, fueron sometidos a un *tratamiento quirúrgico etiológico definitivo* (Fig. 31).



**Figura 31.** Diagrama de barras con el tipo de derivación urinaria NO urgente realizada.

- Nuevamente, el método de derivación más empleado fue el *catéter ureteral doble "J"* (Fig. 32) y la cirugía definitiva más realizada la ureterorenoscopia (URS) con litofragmentación [en un paciente mediante energía laser (Holmiun ®) y en otro, mediante energía neumática (Lithoclast ®)]. Uno de los pacientes fue sometido a una nefroureterotomía abierta con desinserción endoscópica del uréter (DE) y linfadenectomía ipsilateral (Fig. 33).

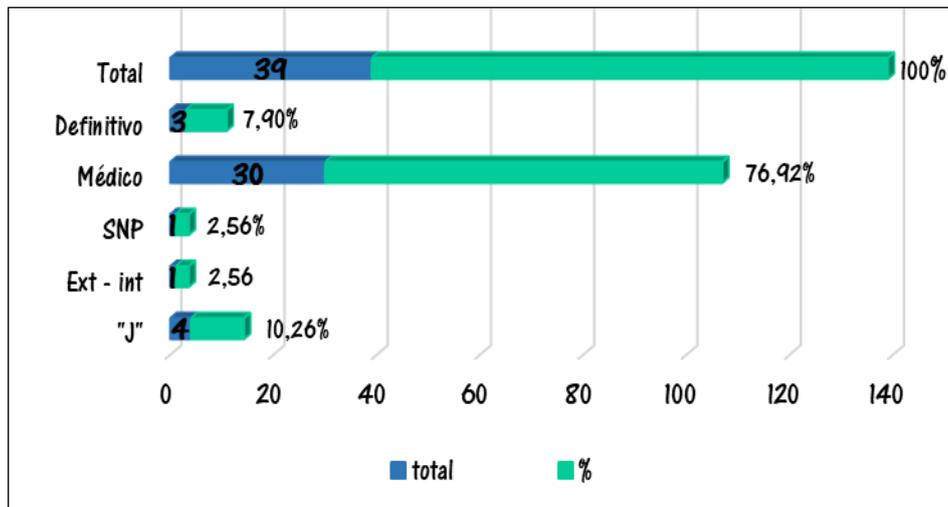


Figura 32. Diagrama de barras con los dispositivos de derivación urinaria NO urgente.

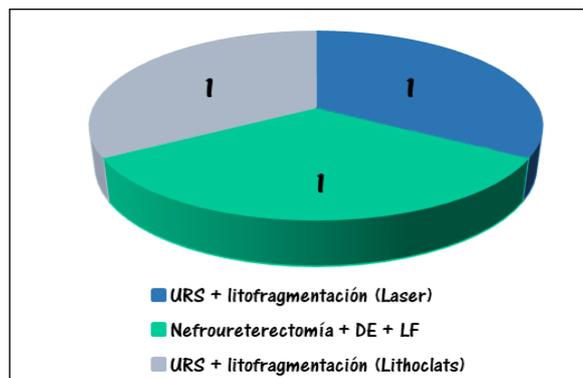


Figura 33. Gráfica circular con el tratamiento complementario en la derivación NO urgente.

- En el 17,74% de las UO litiásicas (n = 11) hubo una *expulsión espontánea* de la litiasis causante del cuadro que suscitó el ingreso. El 81,81% de estos fueron varones y tan sólo dos mujeres.

El tratamiento empleado en todos estos casos fue conservador mediante fluidoterapia intravenosa, una ampolla de furosemida 40 mg/24 horas, AINEs a dosis pautadas (según aclaramiento renal, alergias y necesidades), alcalinizantes de orina en caso de pacientes con orina ácida (pH 5 - 6) mediante citrato potásico (Akalka ®) y favorecedores del peristaltismo ureteral con  $\alpha$  - bloqueantes (tamsulosina 0,4 mg/24 horas).

La media del tamaño de la litiasis en su eje longitudinal más grande fue 3,9 mm (R: 1,5 - 8 mm). La duración media del ingreso hospitalario de estos pacientes fue de 5 días (R: 3 - 15 días). En tres de ellos la eliminación fue a las pocas horas de la UIV o Uro TC.

## 5.2. Análisis Descriptivo de los Pacientes con Sepsis Grave

- ✓ El 64,61% de los pacientes presentó durante las primeras 48 horas del ingreso una SG (n = 42). Esta ocurrió preferentemente en *varones algo más mayores* que los pacientes sin SG (59,35 años); sin embargo, ni la edad ( $p = 0,107$ ) ni el sexo ( $p = 0,791$ ) fueron factores de riesgo estadísticamente significativos de SG (Tabla XVII).

Tampoco fueron estadísticamente significativos de padecer un mayor riesgo de SG el hecho de presentar antecedentes personales de UO, aunque sí que es cierto, que la mayoría de los pacientes que la desarrollaron, los presentaban ( $p = 0,115$ ).

SG_0_1 (Prueba de Mann - Whitney)		Estadístico	Desviación Típica	P (x)	
Edad (años)	NSG	Mediana	54 años	13	0,107
		Media	53,34 años		
		Amplitud	16		
	SG	Mediana	60 años	15	
		Media	59,35 años		
		Amplitud	28		
Peso (Kg)	NSG	Mediana	77,00 Kg	22	0,343
		Media	78 Kg		
		Amplitud	17		
	SG	Mediana	71,00 Kg	17	
		Media	74 Kg		
		Amplitud	17		
Talla (cm)	NSG	Mediana	170,00 cm	24	0,521
		Media	165 cm		
		Amplitud	20		
	SG	Mediana	169,00 cm	28	
		Media	163 cm		
		Amplitud	17		

**Tabla XVII.** Tabla comparativa SG vs NSG de la *edad, peso y talla* de los pacientes con UO.

- ✓ En cuanto a la **comorbilidad no urológica**, los pacientes que con mayor probabilidad se complicaron desarrollando una SG eran preferentemente *inmunodeprimidos* ( $p = 0,045$ ) y/o con un *cáncer* ( $p = 0,027$ ). La hepatopatía, la IRC y los pacientes ADVP presentaban cierta tendencia hacia la significación estadística ( $p = 0,087$ ,  $p = 0,057$  y  $p = 0,052$ , respectivamente).

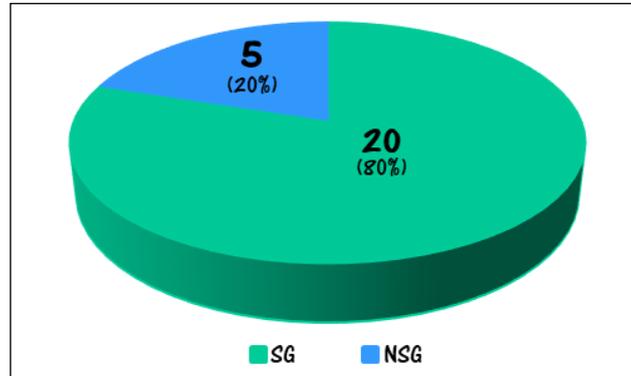
Aunque la alteración psiquiátrica y la DM no fueron estadísticamente significativas, los casos más graves de UO ocurrieron en este tipo de pacientes (Tabla XVIII).

Por otra parte, aunque tampoco fue estadísticamente significativo de SG, los pacientes eran preferentemente fumadores (n = 22), obesos (n = 17) y con alguna patología digestiva no hepática (n = 13).

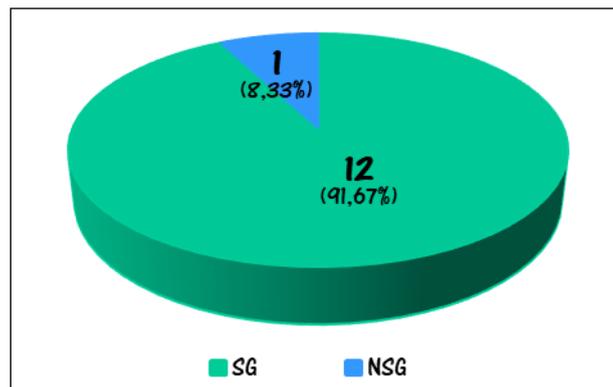
Patología		NSG		SG		Total		P (x)
		%	N	%	N	%	n	
HTA	No	20%	13	41,53%	27	61,53%	40	0,538
	Sí	15,38%	10	23,07%	15	38,50%	25	
Dislipemia	No	27,69%	18	59,62%	37	86,61%	55	0,293
	Sí	7,69%	5	7,69%	5	15,38%	10	
Obesidad	No	23,07%	15	38,46%	25	61,53%	40	0,652
	Sí	12,30%	8	26,15%	17	38,46%	25	
DM	No	30,76%	20	50,76%	33	81,53%	53	0,405
	Sí	4,61%	3	13,84%	9	18,46%	12	
Endocrinopatía	No	33,84%	22	58,46%	38	92,30%	60	0,454
	Sí	1,53%	1	6,15%	4	7,69%	5	
Alt. Digestiva	No	24,61%	16	44,61%	29	69,23%	45	0,966
	Sí	10,80%	7	20,00%	13	30,80%	20	
Hepatopatía	No	30,76%	20	63,07%	41	93,84%	61	0,087
	Sí	4,61%	3	11,53%	1	6,15%	4	
Neuropatía	No	33,84%	22	53,84%	35	81,54%	53	0,148
	Sí	1,53%	1	10,76%	7	12,46%	8	
Alt. psiquiátrica	No	27,69%	18	53,84%	35	81,54%	53	0,614
	Sí	7,69%	5	10,76%	7	18,46%	12	
Cardiopatía	No	29,23%	19	56,92%	37	86,15%	56	0,540
	Sí	6,20%	4	7,70%	5	13,80%	9	
Vasculopatía	No	32,31%	21	56,92%	37	89,23%	58	0,690
	Sí	3,10%	2	7,70%	5	10,80%	7	
Broncopatía	No	29,23%	19	53,84%	35	83,07%	54	0,941
	Sí	6,15%	4	10,76%	7	16,92%	11	
IRC	No	35,38%	23	55,38%	36	90,76%	59	0,057
	Sí	0,0%	0	9,23%	6	9,23%	6	
ETS	No	33,84%	22	64,61%	42	98,46%	64	0,173
	Sí	1,53%	1	0,0%	0	1,53%	1	
Inmunosupresión	No	33,84%	22	49,23%	32	83,07%	54	0,045
	Sí	1,53%	1	15,40%	1	16,90%	11	
Tumor	No	32,30%	21	43,07%	21	75,38%	49	0,027
	Sí	3,10%	2	21,50%	14	24,60%	16	
IQ no urológicas	No	4,61%	3	13,84%	9	18,46%	12	0,731
	Sí	29,23%	19	52,30%	34	81,53%	43	
Alt. Renal	No	33,84%	22	52,30%	34	86,15%	56	0,155
	Sí	1,53%	1	12,30%	8	13,84%	9	
Tumor urológico	No	33,84%	22	47,70%	31	81,53%	53	0,030
	Sí	1,53%	1	16,92%	11	18,40%	12	
UO litiasica	No	12,30%	8	26,15%	7	38,46%	25	0,652
	Sí	23,07%	15	38,46%	25	61,53%	40	
Portador CE	No	50,77%	33	33,84%	22	84,61%	55	0,068
	Sí	1,53%	1	13,84%	9	15,38%	10	
Manipulación vía	No	44,61%	29	30,77%	20	75,38%	49	0,109
	Sí	20%	13	4,61%	3	24,61%	16	
UO completa	No	28,10%	18	33,84%	22	61,53%	40	0,040
	Sí	7,69%	5	30,77%	20	38,46%	25	
AP de UO	No	21,53%	14	26,15%	17	47,69%	31	0,115
	Sí	13,84%	9	38,46%	25	52,30%	34	
IQ de vías	No	30,77%	20	26 (40%)	26	70,77%	46	0,034
	Sí	4,61%	3	24,61%	16	29,23%	19	
Tto. urológico	No	53,84%	35	29,23%	19	83,07%	54	0,903
	Sí	10,76%	7	6,15%	4	16,92%	11	
Tto. AB previo	No	24,61%	16	41,53%	27	66,15%	43	0,715
	Sí	10,76%	7	23,07%	15	33,84%	22	
Fumador	No	10,76%	7	30,77%	20	41,54%	27	0,404
	Sí	24,61%	16	33,84%	22	58,46%	38	
Bebedor	No	27,69%	18	52,30%	34	80%	52	0,580
	Sí	7,69%	5	10,76%	7	18,46%	12	
Drogas vía oral	No	30,76%	20	63,07%	41	93,85 %	61	0,080
	Sí	4,61%	3	1,53%	1	6,15%	4	
ADVP	No	32,31%	21	64,61%	42	96,93%	63	0,052
	Sí	0,0%	0	3,07%	2	3,07%	2	

Tabla XVIII. Comparativa de las diferentes comorbilidades como factor de riesgo de SG.

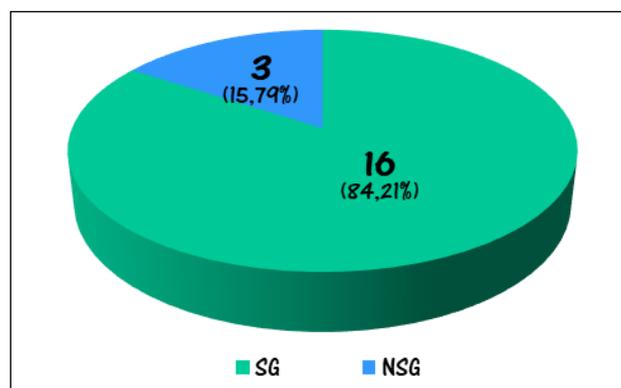
- ✓ Referente a la **comorbilidad urológica**, los pacientes con mayor predisposición a la SG fueron quienes presentaron una *UO completa* ( $p = 0,040$ ) (Fig. 34), un *cáncer urológico* ( $p = 0,043$ ) (Fig. 35), y en algún momento de su vida, habían sido *intervenidos de las vías urinarias* ( $p = 0,034$ ) (Fig. 36). El tumor urológico más frecuente en los pacientes con SG fue el cáncer infiltrante de vejiga, y la intervención urológica más realizada, la URS flexible.



**Figura 34.** Gráfico circular con la relación entre *UO completa* y SG\_ NSG.



**Figura 35.** Gráfico circular con la relación entre *cáncer urológico* y SG\_ NSG.



**Figura 36.** Gráfico circular con la relación entre *IQ de la vía urinaria* y SG \_ NSG.

Aunque el 24,61% de los pacientes con UO que se complicaron durante la evolución con una SG habían presentado previamente algún tipo de *manipulación del aparato urinario*, esta no supuso un factor de riesgo de SG.

El tipo de manipulación previa más frecuente entre los pacientes con UO que evolucionaron a SG fue la colocación retrógrada de un catéter ureteral doble "J".

Lo mismo ocurrió con los *portadores de CE*, de los cuales el 90% de ellos (n = 9) realizaron una SG, aunque sin presentar una significación estadística ( $p = 0,058$ ).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis individualizado de cada dispositivo de derivación urinaria, siendo el más frecuentemente utilizado en los pacientes con SG, el catéter ureteral doble "J".

- ✓ La **etiología** más frecuente de las UO que evolucionaron a SG, fue la *litiásica*, presente hasta en el 59,52% de los pacientes con SG (n = 25). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la etiología causante del cuadro obstructivo y la evolución a SG (Fig. 37).

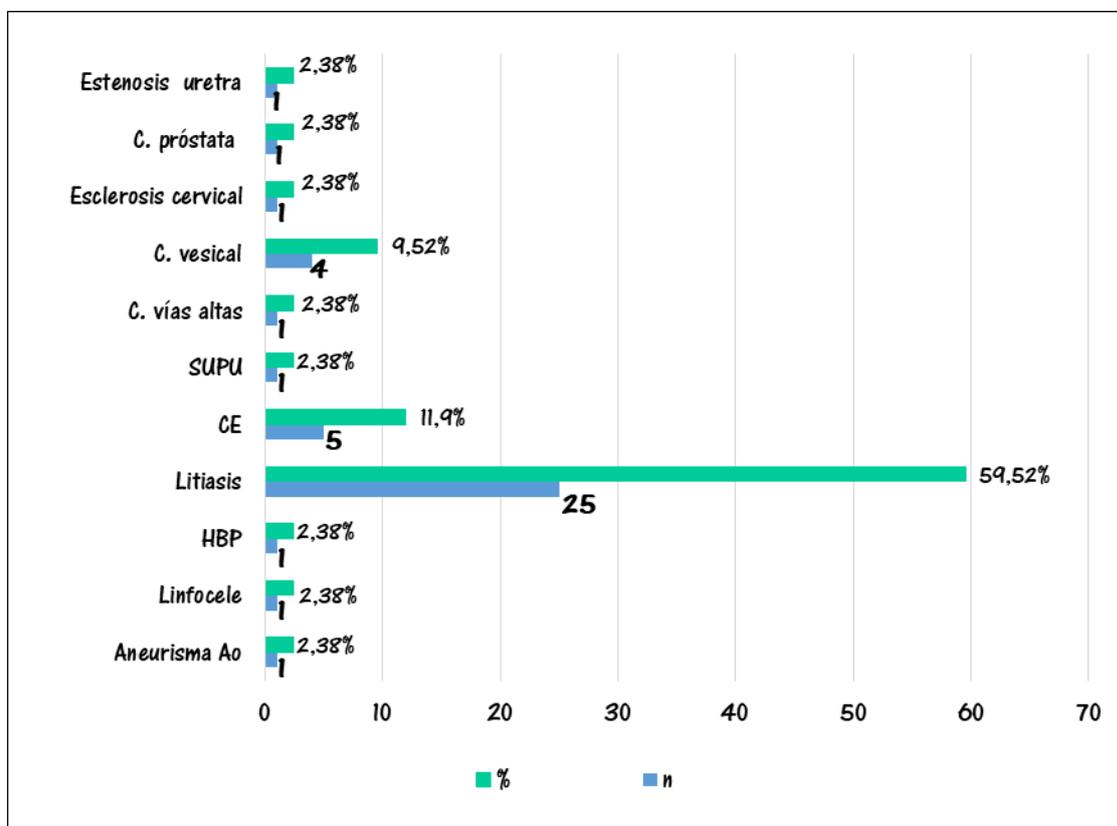


Figura 37. Etiología de las UO que evolucionan a SG.

- ✓ Las **características del cuadro obstructivo** que más frecuentemente evolucionó a SG fueron aquellas UO que eran *completas* ( $p = 0,040$ ) (Fig. 38), que independientemente del nivel anatómico ( $p = 0,648$ ), lateralidad ( $p = 0,215$ ), tiempo de evolución y etiología causante, presentaron *oliguria* como signo clínico más llamativo ( $p = 0,001$ ) (Fig. 39).

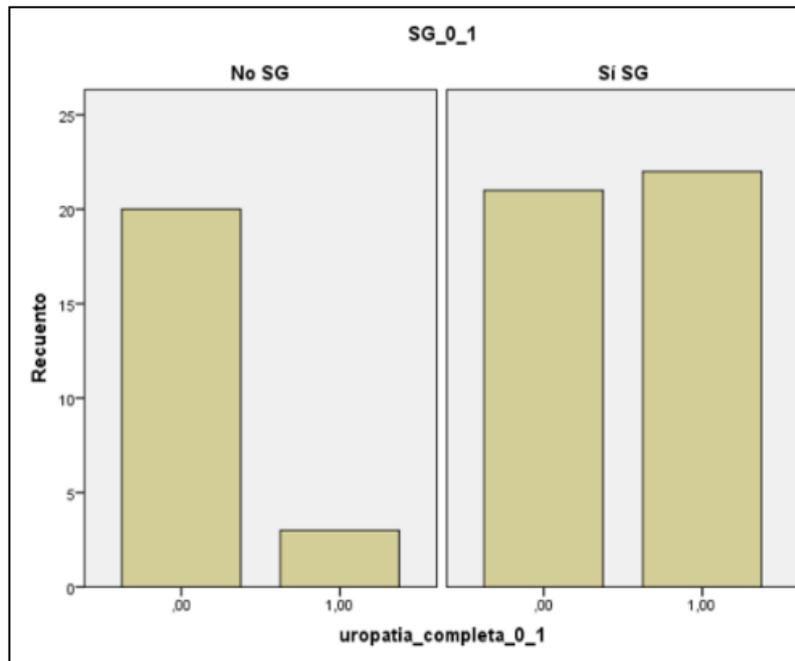


Figura 38. Comparativa de la OU completa (0\_1) y probabilidad de SG.

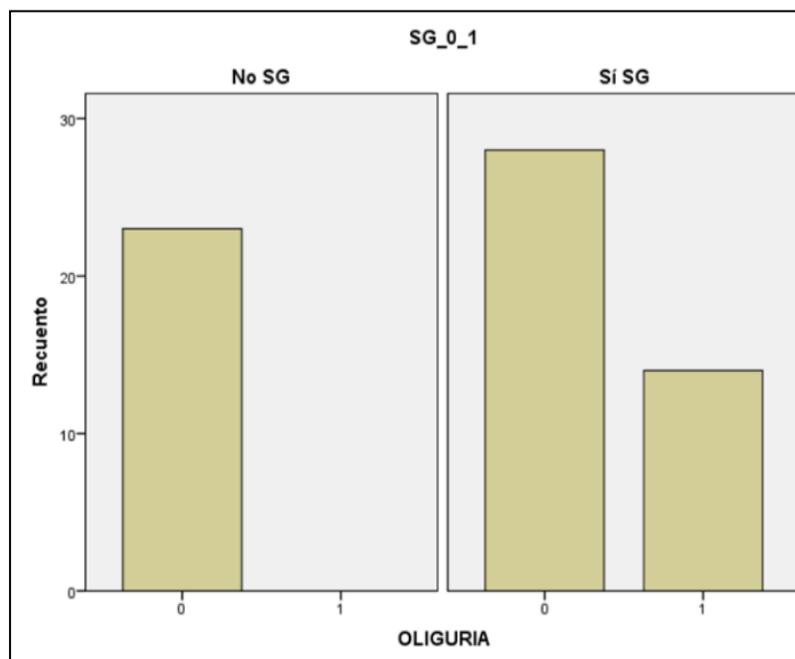


Figura 39. Comparativa de la oliguria (0\_1) y probabilidad de SG.

- ✓ En cuanto a la **exploración física** inicial de los pacientes con UO y SG, aunque la *tiritona* fue el signo exploratorio menos frecuente, presentó cierta tendencia a constituir un marcador de SG, y de hecho, todos los pacientes que la presentaron, acabaron desarrollando una SG durante la hospitalización ( $p = 0,057$ ). El *dolor* y las *náuseas* fueron los signos más frecuentes en la población que evolucionó a SG, presentes en el 78,57% y 50%, respectivamente.

Ningún otro signo y/o síntoma, a excepción de la oliguria, fue estadísticamente significativo de SG en el momento inicial la exploración física (*Tabla XIX*).

Síntomas/Signos		NSG	SG	Total	p (x)
Náuseas	No	9 (13,84%)	21 (32,30%)	30 (46,15%)	0,401
	Sí	14 (21,50%)	21 (32,30%)	35 (53,84%)	
Vómitos	No	16 (24,61%)	31 (47,69%)	47 (72,30%)	0,715
	Sí	7 (10,76%)	11 (16,92%)	18 (27,69%)	
Tiritona	No	23 (35,38%)	36 (55,38%)	59 (90,76%)	0,057
	Sí	0 (0%)	6 (9,20%)	6 (9,20%)	
Dolor cólico	No	1 (1,53%)	9 (13,84%)	10 (15,38%)	0,084
	Sí	22 (33,80%)	33 (50,80%)	55 (84,60%)	
Oliguria	No	23 (35,38%)	27 (41,53%)	50 (76,92%)	0,001
	Sí	0 (0%)	15 (23,07%)	15 (23,07%)	
STUI	No	14 (21,53%)	29 (44,61%)	43 (66,15%)	0,505
	Sí	9 (13,8%)	13 (20,00%)	22 (33,80%)	
Hematuria	No	19 (29,23%)	30 (46,15%)	49 (75,38%)	0,317
	Sí	4 (6,20%)	12 (18,50%)	16 (24,60%)	
Puño percusión	No	9 (13,84%)	14 (21,50%)	23 (35,38%)	0,165
	Sí	24 (36,92%)	18 (27,69%)	42 (64,61%)	
Signo de Guyón	No	11 (16,92%)	27 (41,53%)	38 (58,46%)	0,198
	Sí	12 (18,50%)	15 (23,07%)	27 (41,53%)	

**Tabla XIX.** Tabla descriptiva de *signos y síntomas* en la exploración física.

Sin embargo, *la fiebre y la taquicardia* en la exploración física a las 24 horas del ingreso, constituyeron un factor de riesgo de SG (*Tabla XX y XXI*), no así en el momento inicial ("0" horas) ni a las 48 horas.

Tampoco constituyeron un factor de riesgo de SG, las alteraciones en la frecuencia respiratoria en ninguno de los tres momentos.

- ✓ Se analizó el resultado del **sedimento urinario**, y aunque el hecho de presentar un sedimento sugestivo de infección (*nitritos, piuria y/o presencia de flora en orina*) no fue estadísticamente significativo de SG, ni en el momento cero ( $p = 0,239$ ) ni a las 24 y 48 horas del ingreso ( $p = 0,70$  y  $p = 0,080$ , respectivamente), sí lo fue la presencia de *hematuria* en los tres momentos evaluados ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,007$  y  $p = 0,013$  a las 0, 24 y 48 horas respectivamente).

SG / T° corporal		Afebril	Fiebre	Febrícula	Total	P (x)	
0 H	NSG	Recuento	16	5	2	23	0,377
		% dentro de SG	69,6%	21,7%	8,7%	100,0%	
	SG	Recuento	24	9	9	42	
		% dentro de SG	57,1%	21,4%	21,4%	100,0%	
	Total	Recuento	40	14	11	65	
		% dentro de SG	61,5%	21,5%	16,9%	100,0%	
24 H	NSG	Recuento	10	6	7	23	0,000
		% dentro de SG	43,5%	26,1%	30,4%	100,0%	
	SG	Recuento	5	32	5	42	
		% dentro de SG	11,9%	76,2%	11,9%	100,0%	
	Total	Recuento	15	38	12	65	
		% dentro de SG	23,1%	58,5%	18,5%	100,0%	
48 H	NSG	Recuento	15	6	2	23	0,120
		% dentro de SG	65,2%	26,1%	8,7%	100,0%	
	SG	Recuento	20	9	13	42	
		% dentro de SG	47,7%	21,4%	31,0%	100,0%	
	Total	Recuento	35	15	15	65	
		% dentro de SG	52,3%	23,1%	23,1%	100,0%	

**Tabla XX.** Tabla comparativa de la frecuencia de SG en pacientes con UO en función de la *temperatura corporal* a las 0, 24 y 48 horas del ingreso.

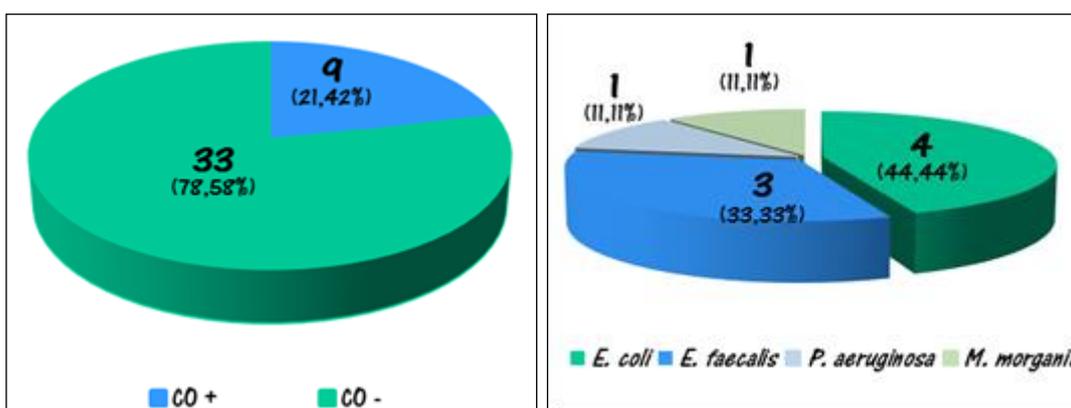
SG / Frecuencia Cardíaca		No TaquiC	TaquiC	Total	P (x)	
0 H	NSG	Recuento	15	8	23	0,247
		% dentro de SG	65,2%	34,8%	100,0%	
	SG	Recuento	33	9	42	
		% dentro de SG	78,6%	21,4%	100,0%	
	Total	Recuento	48	17	65	
		% dentro de SG	73,8%	26,2%	100,0%	
24 H	NSG	Recuento	13	10	23	0,000
		% dentro de SG	56,5%	43,5%	100,0%	
	SG	Recuento	3	39	42	
		% dentro de SG	7,1%	92,9%	100,0%	
	Total	Recuento	16	49	65	
		% dentro de SG	24,6%	75,4%	100,0%	
48 H	NSG	Recuento	20	3	23	0,142
		% dentro de SG	87,0%	13,0%	100,0%	
	SG	Recuento	30	12	42	
		% dentro de SG	71,4%	28,6%	100,0%	
	Total	Recuento	50	15	65	
		% dentro de SG	76,9%	23,1%	100,0%	

**Tabla XXI.** Tabla comparativa de la frecuencia de SG en los pacientes con UO en función de la *frecuencia cardíaca* a las 0, 24 y 48 horas del ingreso.

- ✓ En cuanto a las **características microbiológicas**, aunque el 21,42% de los pacientes con SG (n = 9) presentó un *CO positivo*, este no constituyó un marcador de riesgo de SG ( $p = 0,444$ ) (Fig. 40). Lo mismo ocurrió con los *HC*, que fueron positivos en el 9,52% de los pacientes con UO ( $p = 0,234$ ).

Al igual que sucedió en la UO, el microorganismo que más frecuentemente creció en los *CO* de los pacientes que desarrollaron SG, fue el microorganismo *E. coli*, presente en el 44,44% de los pacientes (n = 4).

Tampoco existieron diferencias significativas entre aquellos pacientes que tomaban AB por prescripción médica días antes del ingreso, respecto a los que no lo tomaban ( $p = 0,667$ ) en su evolución a SG.



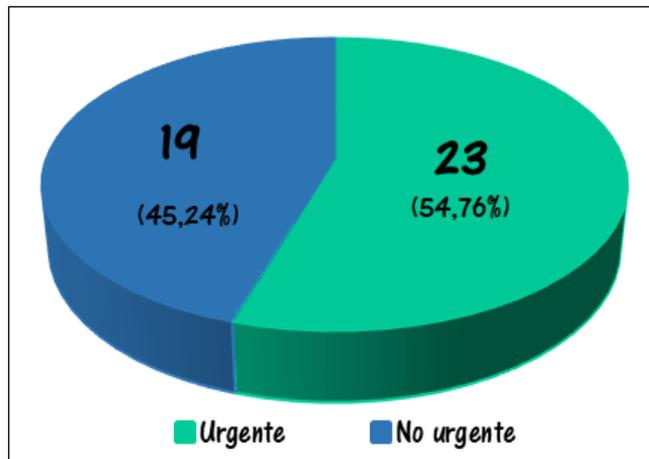
**Figura 40.** Gráfico circular con la relación de los *CO* en los pacientes con SG.

- ✓ En cuanto a los **hallazgos radiológicos** de los pacientes con SG, el 52,38% presentó una UO incompleta (n = 22) y el 47,61% restante (n = 20), una UO completa.

Ninguna de las pruebas de imagen permitió discernir entre las UO completas que evolucionarían a SG de las que no lo harían ( $p = 0,188$ ,  $p = 0,065$  y  $p = 1$ , respectivamente).

- ✓ El **tratamiento** de los pacientes con SG fue diverso, y en función de las características del cuadro obstructivo. Uno de los pacientes, requirió el ingreso en la UVI antes y después de la derivación urinaria urgente, ante la presencia de un SS, con necesidad de intubación, diálisis renal y tratamiento con inotrópicos. El resto de los pacientes fueron tratados íntegramente en la planta de hospitalización del Servicio de Urología.

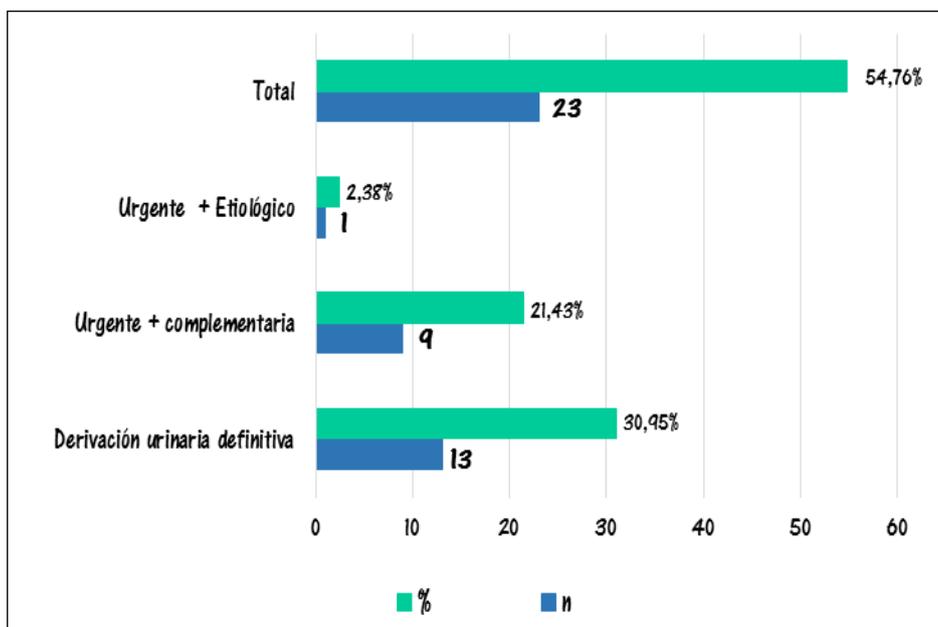
En el 54,76% de los pacientes con UO que presentaron SG se realizó una derivación urinaria urgente (n = 23), en el 45,24% restante (n = 19), ésta no fue necesaria (Fig. 41).



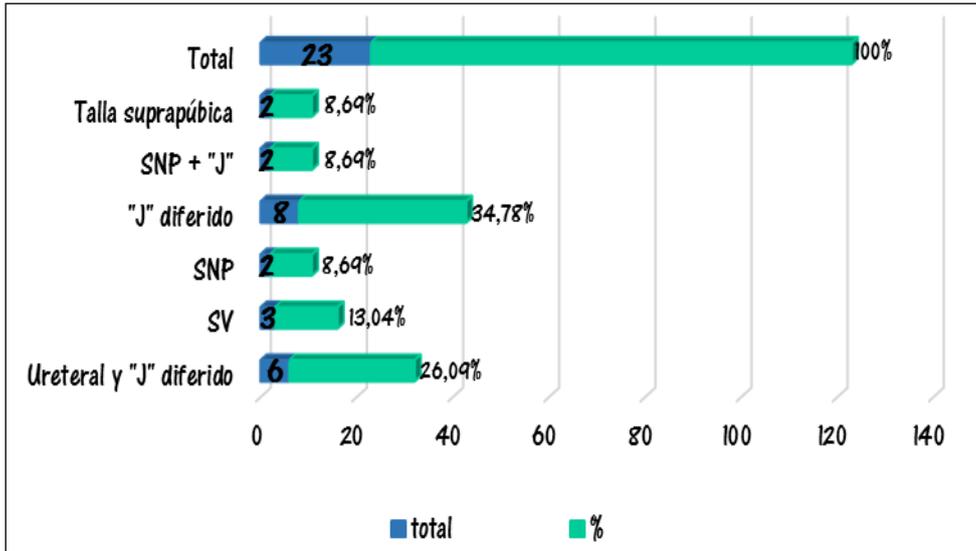
**Figura 41.** Gráfico circular con el *tipo de derivación urinaria* realizada en la UO con SG.

⇒ En las **derivaciones urinarias urgentes** realizadas en los pacientes con SG (Fig. 42), el dispositivo más utilizado fue el *catéter doble "J"*, colocado de manera directa o tras un catéter recto. El resto de dispositivos utilizados se detallan a continuación (Fig. 43).

- El tiempo medio transcurrido desde el ingreso del paciente hasta la derivación urinaria urgente en los pacientes con SG fue de 10,17 horas (R: 1 - 48 horas).

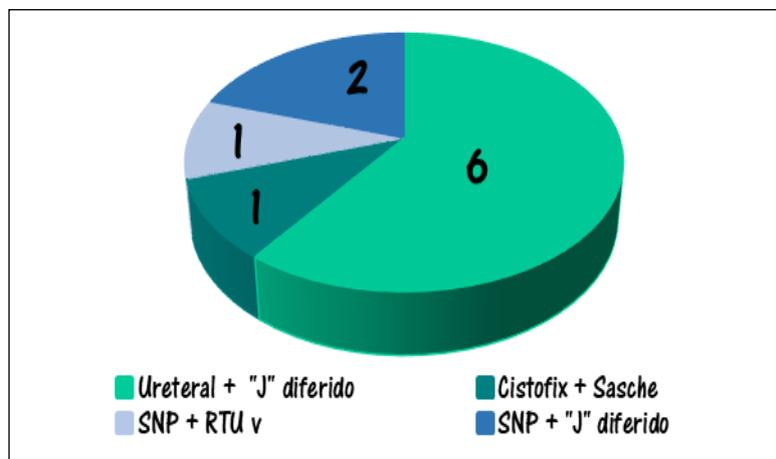


**Fig. 42.** Tipo de *derivación urinaria urgente* realizada en la UO con SG.



**Fig. 43.** Dispositivos de *derivación urinaria urgente* utilizados en la UO con SG.

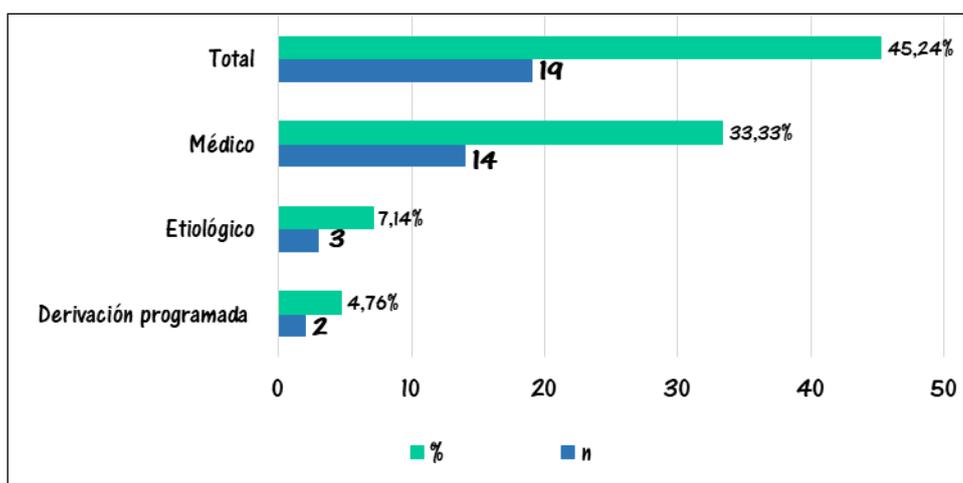
- En el 56,52% de los pacientes con SG en los que hubo que realizar una derivación urinaria urgente (n = 13), *no fue necesario ningún tratamiento quirúrgico complementario* durante ese mismo ingreso. El dispositivo más frecuentemente colocado fue una vez más el *catéter ureteral doble "J"* de manera retrógrada y directa.
- En el 43,48% restante, fue necesario un *tratamiento quirúrgico complementario* posterior, de estos, en el 60% (n = 6) se colocó inicialmente un catéter ureteral recto que fue sustituido pocas horas después por un catéter doble "J"; en el 30% de los casos, la derivación urinaria inicial se realizó mediante la colocación de una SNP, de los cuales, en dos de ellos fue necesario completar el tratamiento con la colocación posterior de un catéter ureteral doble "J" de manera anterógrada, y en el restante se realizó una RTU vesical (Fig. 44).



**Figura 44.** Gráfico circular con el *tipo de derivación urinaria* realizada en la UO con SG.

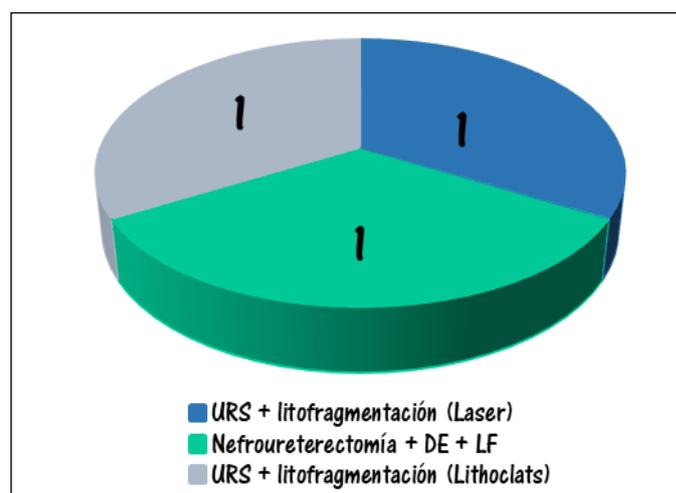
⇒ En el 45,54% de la población restante con SG **no fue necesaria la derivación urinaria urgente** (n = 19).

- En el 73,68% de estas UO con SG se realizó *exclusivamente un tratamiento médico*; y en el 18,22% de la población restante, se optó por una *derivación urinaria diferida programada*, o incluso, si las condiciones lo permitieron, fueron tratados de manera definitiva mediante una *cirugía etiológica* (Fig. 45).



**Figura 45.** Tipo de *derivación urinaria NO urgente* en la UO con SG.

- En el 10,53% de los pacientes en los que no fue necesario la derivación urinaria urgente (n = 2) se realizó una *derivación programada*, en uno de ellos, mediante un catéter ureteral doble "J" y en el otro, mediante la colocación de un catéter externo - interno. En el 15,79% restante fue posible un tratamiento quirúrgico definitivo (Fig. 46).



**Figura 46.** Gráfico circular con el *tratamiento complementario* en la derivación NO urgente.

### 5.3. Evolución de los Valores de los Parámetros de Sepsis Grave

Se analizaron las diferentes variables sugestivas de ser marcadores de sepsis. Aquellas que resultaron ser estadísticamente más significativas, fueron utilizadas para hacer un modelo predictor de SG, capaz de dotar al urólogo de una herramienta rápida, útil y sencilla que permitiese predecir que pacientes con UO desarrollarían una SG, y en qué momento.

Para ello, se analizaron el número de pacientes que cumplían criterios de SG en cada uno de los tres momentos estipulados (a las 0, 24 y 48 horas del ingreso).

- ✓ En el momento inicial (0 horas) el 15,58% de los pacientes ya presentaba criterios de SG. En la siguiente valoración, a las 24 horas del ingreso, el 58,46% padecían una SG (n = 38); y a las 48 horas, tan sólo permanecían con SG el 21,53% de los pacientes (Fig. 47).

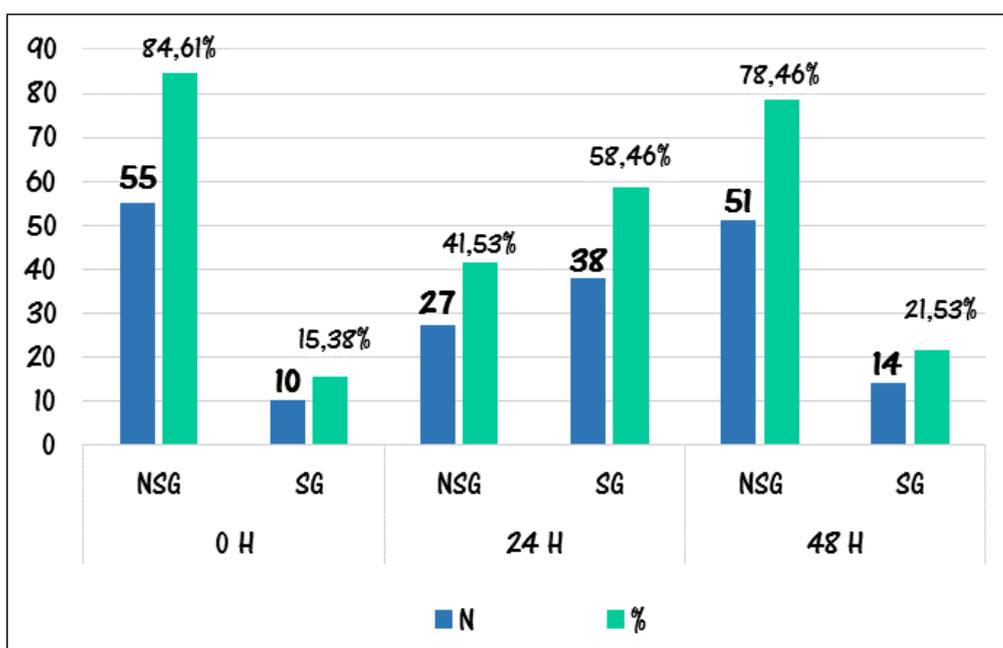


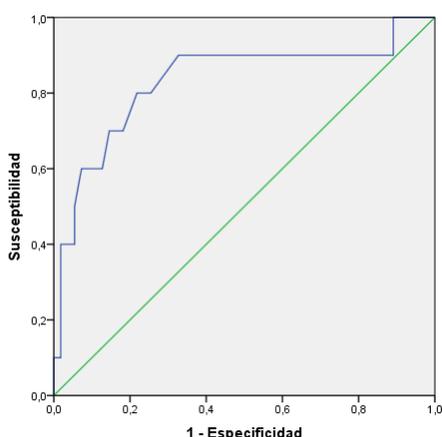
Figura 47. Diagrama con los pacientes con SG \_ NSG en cada franja de tiempo evaluada.

- ✓ Las únicas variables cuya presencia en los tres momentos fueron estadísticamente significativas de SG, y que permitieron obtener un mayor área bajo la curva (área > 0,70), que permitiese predecir los pacientes con UO que permanecerían con criterios de SG a las 0, 24 y 48 horas del ingreso hospitalario, fueron el porcentaje de *PMN*, la *PCT* y el *HCO*<sup>-3</sup>.

⇒ En el **momento 0 h** (valoración inicial por el urólogo en el Servicio de Urgencias):

- En este momento, el 15,38% de los pacientes con UO (n = 10) ya presentaban SG. Todos ellos mantuvieron criterios de SG a las 24 horas, y el 40% permaneció en dicho estado 48 horas después (n = 4).
- Las variables que resultaron ser un factor de riesgo estadísticamente significativo para SG con una buena AUROC fueron: la fiebre (0,831), la taquicardia (0,743), la leucocitosis (0,736) y neutrofilia (0,830), la elevación de PCR (0,895) y PCT (0,919), y la disminución de  $\text{HCO}_3^-$  (0,780),  $\text{K}^+$  (0,763) y  $\text{pCO}_2$  (0,779).
- La mejor variable obtenida como marcador de SG en este momento fue la PCT con una AUROC 0,919 IC 95% [0,849 - 0,990]  $p = 0,000$ .

Variables resultado de contraste: **Temperatura (°C)**



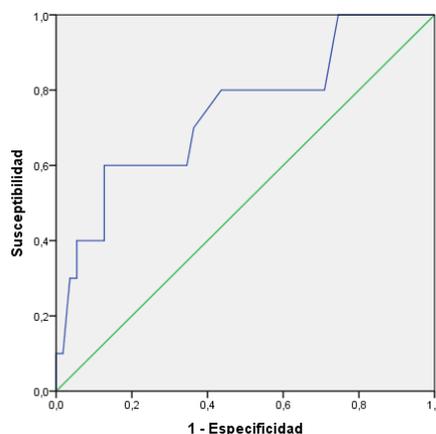
Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,831	0,085	0,001	0,665	0,997

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

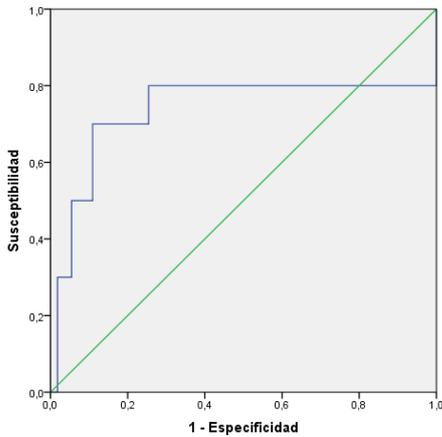
Variables resultado de contraste: **Frecuencia Cardiaca (LPM)**

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,743	0,091	0,015	0,565	0,920

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste: **Leucocitos en sangre** (Leucocitos/mm<sup>3</sup>)



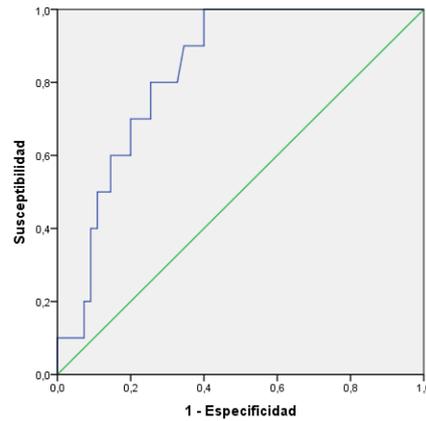
Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,736	0,120	0,018	0,501	0,972

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

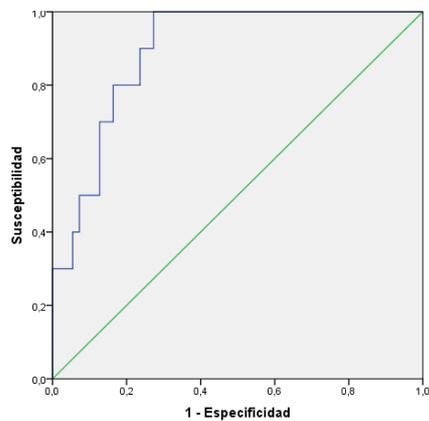
Variables resultado de contraste: **PMN sangre** (%)

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,830	0,54	0,001	0,725	0,935

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



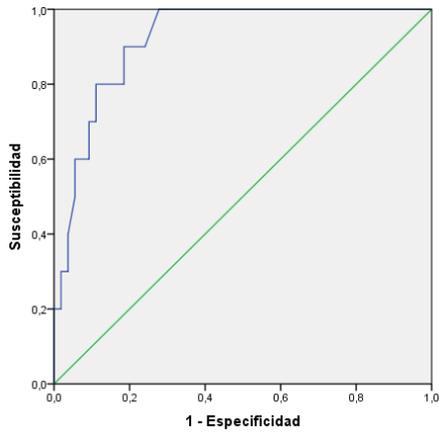
Variables resultado de contraste: **PCR** (mg/L)



Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,895	0,41	0,000	0,813	0,976

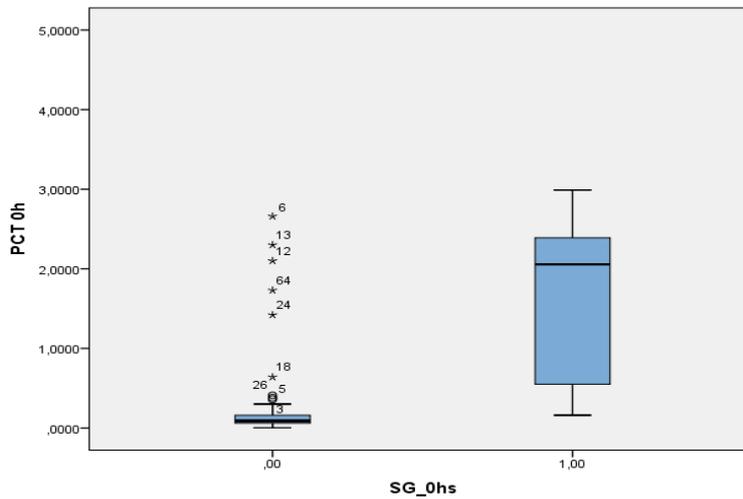
a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Variables resultado de contraste: **PCT** (ng/ml)



Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,919	0,036	0,000	0,849	0,990

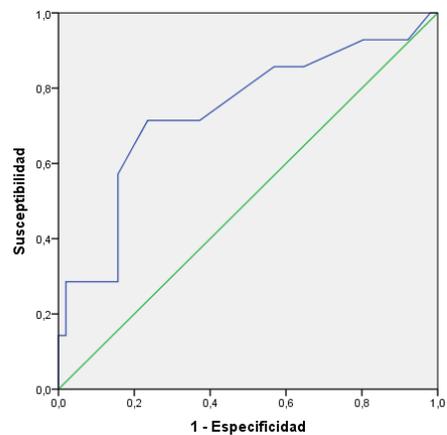
a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



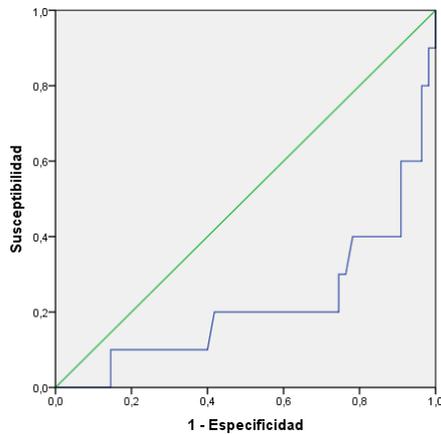
Variables resultado de contraste: **K<sup>+</sup>** (mEq/l)

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,763	0,100	0,009	0,042	0,433

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste:  $\text{HCO}^{-3}$  (mEq/l)



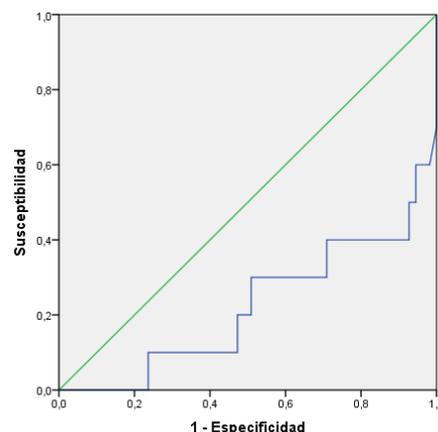
Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,780	0,090	0,005	0,043	0,397

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Variables resultado de contraste:  $\text{pCO}_2$  (mmHg)

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,779	0,088	0,005	0,048	0,394

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

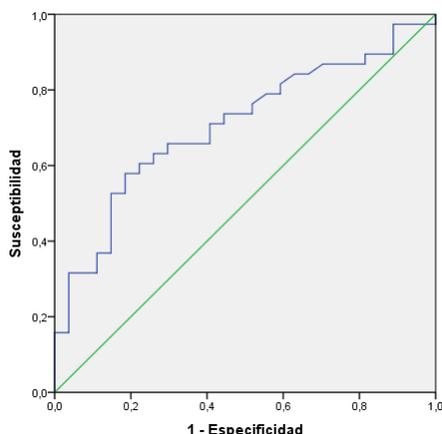


- ✓ El análisis del área bajo la curva ROC confirmó que en la evaluación de los pacientes con UO, en el momento inicial (0 horas), la fiebre, la taquicardia, la leucocitosis, la neutrofilia, la hiperpotasemia y la elevación en sangre de PCT y PCR pueden ser un buen test diagnóstico para identificar a los pacientes con SG.
- ✓ Por otra parte, este mismo análisis demostró que la disminución en sangre de ciertos parámetros (la hipocapnia y la disminución de bicarbonato en sangre) también constituían un buen test diagnóstico de SG.
- ✓ El test diagnóstico que mejor predecía la probabilidad de desarrollar criterios de SG a las 0 horas del ingreso, fue el PCT con una AUROC 0,919 IC 95% [0,849 - 0,990]  $p = 0,000$ .

⇒ A las **24 h** del ingreso:

- En este momento, el 58,46% de los pacientes (n = 38) presentaba criterios de SG. De ellos, el 26,31% la padecían desde el momento 0 horas (n = 10), mientras que el 73,68% restante (n = 28) iniciaba la SG en este momento. De estos últimos, el 78,57% (n = 22) ya estaba libre de SG en el momento 48 horas, permaneciendo con criterios de SG tan sólo el 21,53% de la muestra (n = 6).
- Las variables que constituyeron un factor de riesgo de SG, y que presentaban una buena AUROC en este momento fueron: la neutrofilia (0,706), la elevación de creatinina (0,754), de PCT (0,727), de ácido láctico (0,825) y la disminución de HCO<sup>-3</sup>. Todas las demás variables o no presentaron significación estadística o de hacerlo, no presentaban una buena AUROC.
- La variable más importante de SG en este momento fue la *elevación del ácido láctico* con una AUROC 0,825, IC 95% [0,720 - 0,930];  $p = 0,000$ .

Variables resultado de contraste: **PMN sangre (%)**



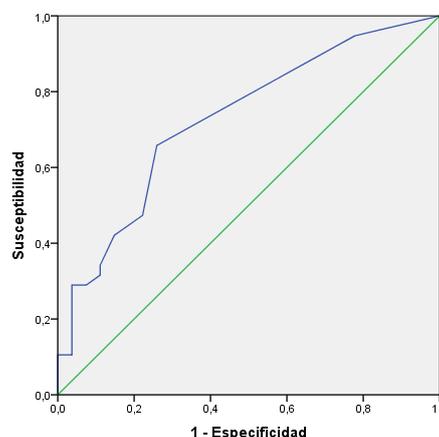
Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,706	0,064	0,005	0,580	0,832

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

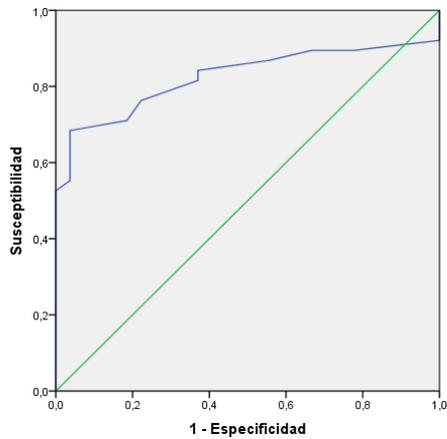
Variables resultado de contraste: **PCT (ng/ml)**

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,727	0,063	0,002	0,602	0,851

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

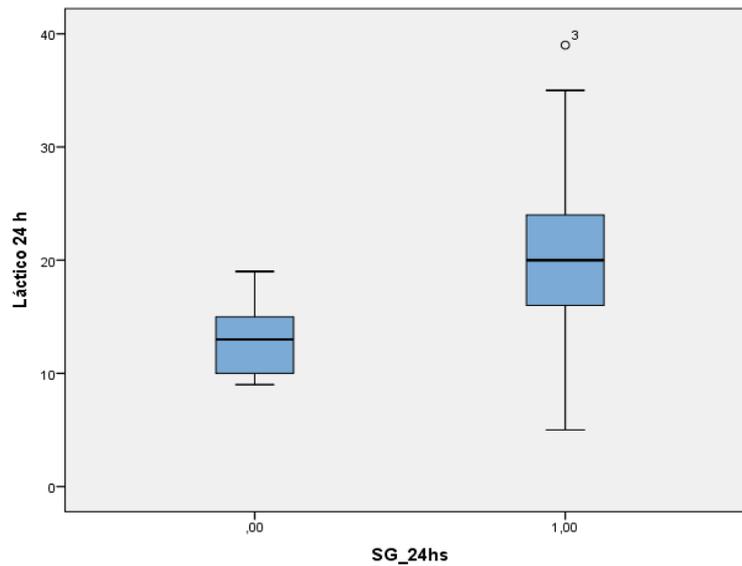


Variables resultado de contraste: **Ácido láctico** (mmol/l)



Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,825	0,054	0,000	0,720	0,930

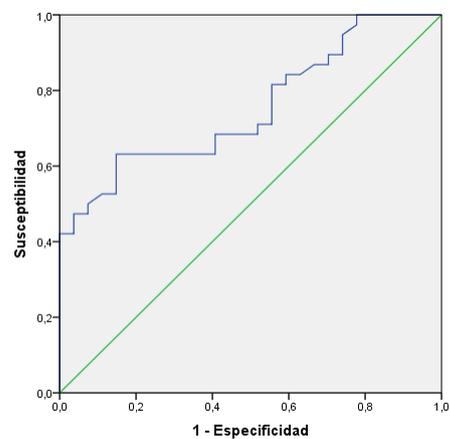
a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste: **Creatinina** (mg/dl)

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,754	0,059	0,001	0,638	0,870

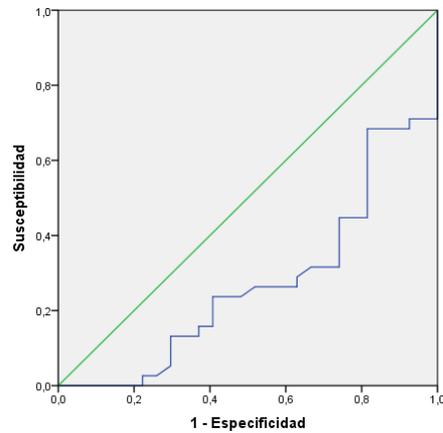
a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste:  $\text{HCO}^{-3}$  (mEq/l)

Área	Error típ <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,730	0,063	0,002	0,148	0,393

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
 b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



- ✓ El análisis del área bajo la curva ROC confirmó que la neutrofilia y la elevación en sangre de los niveles de PCR, ácido láctico y/o creatinina a las 24 horas del ingreso, era un buen test diagnóstico para identificar a los pacientes con SG a las 24 horas del ingreso hospitalario.
- ✓ De la misma manera, la disminución plasmática de  $\text{HCO}^{-3}$  también constituía un buen test diagnóstico de persistencia en SG en los pacientes con UO a las 24 horas del ingreso, lo mismo que ocurría al momento inicial.
- ✓ El mejor test diagnóstico para predecir la persistencia en SG a las 24 horas del ingreso, en los pacientes con UO fue la *elevación del ácido láctico* con una AUROC 0,825 IC 95% [0,720 - 0,930];  $p = 0,000$ .

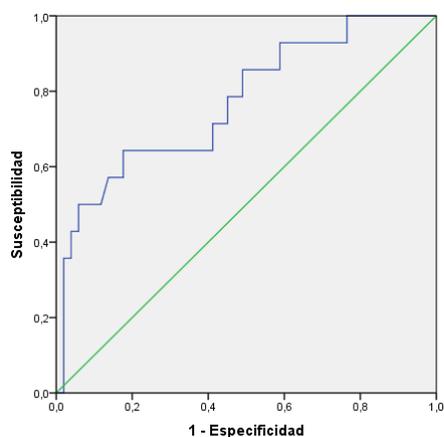
⇒ A las **48 horas** del ingreso:

- En este momento el 21,53% de los pacientes con UO presentaba una SG (n = 14), de ellos el 71,42% la padecía desde horas antes (n = 10), mientras que el 28,57% la desarrolló por primera vez en este momento (n = 4).
- Las variables que constituyeron un factor de riesgo de SG, y que presentaban una buena área bajo la curva (AUROC) fueron: la leucocitosis (0,771) y neutrofilia (0,806), la elevación de PCT (0,702), de ácido láctico (0,737), y la disminución de  $\text{HCO}^{-3}$  (0,704) y  $\text{pCO}_2$  (0,742).
- Todas las demás variables o no presentaron significación estadística o de hacerlo, no ofrecían una buena AUROC.
- La variable más importante de SG en el momento 48 horas fue la *neutrofilia* con una AUROC 0,806, IC 95% [0,693 - 0,919];  $p = 0,000$ .

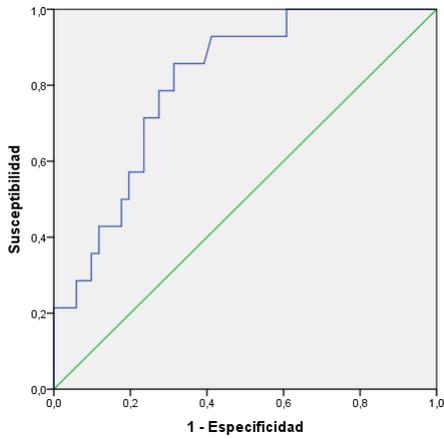
Variables resultado de contraste: **Leucocitos** (Leucocitos/mm<sup>3</sup>)

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,771	0,074	0,002	0,627	0,915

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

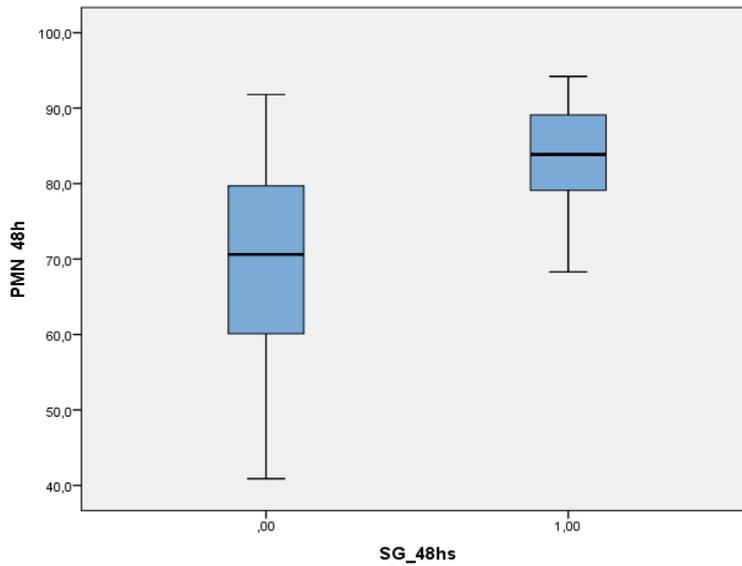


Variables resultado de contraste: **PMN (%)**



Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
<b>0,806</b>	0,058	0,000	0,693	0,919

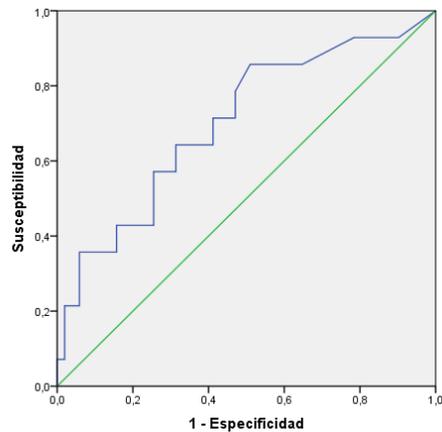
a. Bajo el supuesto no paramétrico  
 b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



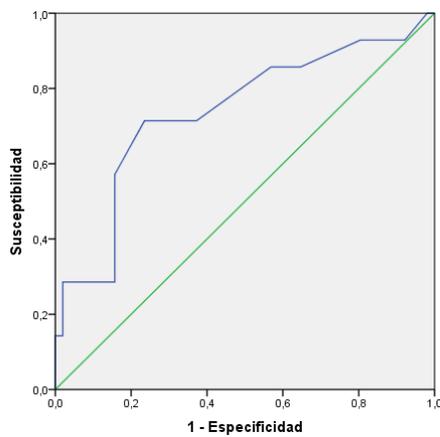
Variables resultado de contraste: **PCT (ng/ml)**

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
<b>0,702</b>	0,082	0,022	0,541	0,862

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
 b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste: **Ácido láctico** (mmol/l)



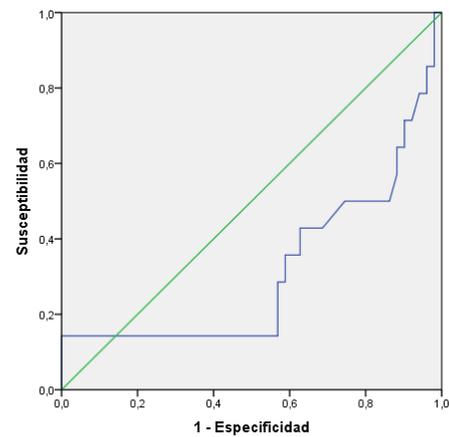
Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,737	0,082	0,007	0,577	0,897

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

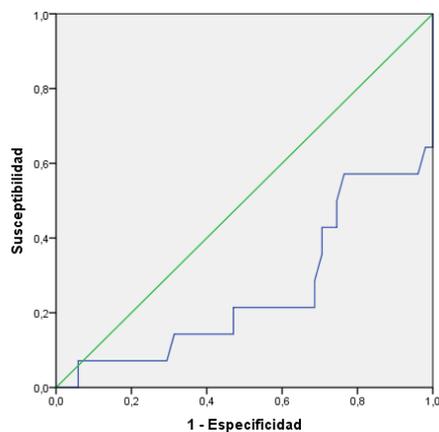
Variables resultado de contraste: **HCO<sup>-3</sup>** (mEq/l)

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,704	0,091	0,036	0,137	0,495

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste: **pCO<sub>2</sub>** (mmHg)



Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,742	0,082	0,006	0,098	0,418

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

- ✓ El análisis AUROC demostró que la leucocitosis, neutrofilia, elevación de PCT y de ácido láctico son buenos tests diagnósticos para identificar a los pacientes que persisten con criterios de SG a las 48 horas.
- ✓ Por otra parte, la hipocapnia y la disminución de bicarbonato en sangre también constituían un buen test diagnóstico de persistencia en SG a las 48 horas.
- ✓ El test diagnóstico que mejor predecía la persistencia de sepsis en pacientes con UO a las 48 horas del ingreso fue la *neutrofilia* con una AUROC 0,806, IC 95% [0,693 - 0,919];  $p = 0,000$

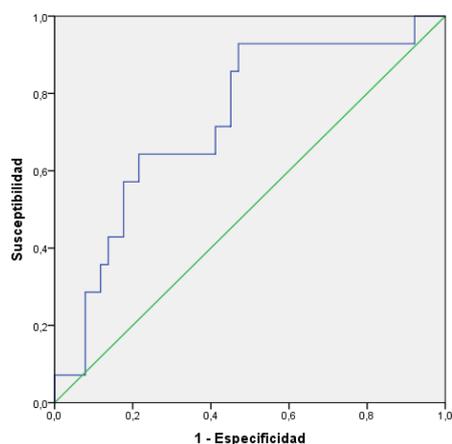
⇒ Predicción de Sepsis Grave durante el ingreso con las variables del momento “0 horas”:

Por otra parte, y observando el alto porcentaje de SG y la persistencia de la misma a lo largo de las horas, se decidió obtener un sistema capaz de predecir la *probabilidad de persistir en SG a las 48 horas* utilizando como variables las obtenidas en el momento “0 horas”.

El objetivo de este sistema era reducir la morbilidad y estancia hospitalaria, mediante la realización de una actitud quirúrgica precoz, en aquellos pacientes que a pesar de un tratamiento médico conservador, persistirían con criterios de SG a las 48 horas, lo que aumentaría su tiempo de hospitalización, con los consiguientes gastos y morbilidad.

- Las variables que obtuvieron significación estadística y un buen AUROC fueron el porcentaje de PMN (0,731), la elevación de ácido láctico (0,690) y la disminución de pCO<sub>2</sub> (0,699).
- La mejor variable para predecir persistencia de SG a las 48 horas fueron los *PMN* con una AUROC 0,731, IC 95% [0,584 - 0,878]  $p = 0,008$ .

Variables resultado de contraste: **PMN (%)**



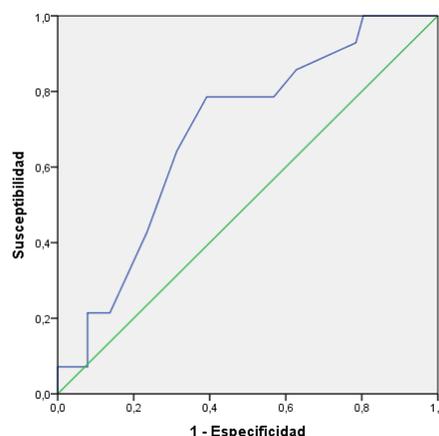
Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,731	0,075	0,008	0,584	0,878

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

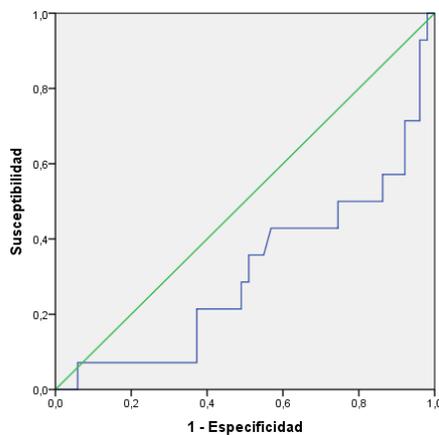
Variables resultado de contraste: **Ácido láctico (mmol/l)**

Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,701	0,075	0,031	0,543	0,837

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Variables resultado de contraste:  $p\text{CO}_2$  (mmHg)



Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
			Inf	Sup
0,700	0,084	0,029	0,144	0,473

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Por tanto, las tres únicas variables que se asociaban a la presencia de SG en los pacientes con UO en los tres intervalos de tiempo estudiados fueron: la elevación del porcentaje de PMNy de la PCT y la disminución del  $\text{HCO}^{-3}$ .

De los test diagnósticos AUROC realizados en cada intervalo de tiempo, los mejores fueron la elevación de PCT en el momento inicial (0,919), la elevación de ácido láctico a las 24 horas (0,825) y la elevación del porcentaje de neutrófilos a las 48 horas (0,806).

Marcadores	AUROC a 0h	AUROC a 24 h	AUROC a 48 h
Temperatura	↑ Temperatura (0,831)		
Frecuencia cardíaca	Taquicardia		
Nº leucocitos	↑ Leucocitos (0,736)		↑ Leucocitos (0,771)
% PMN	↑ PMN (0,830)	↑ PMN (0,706)	↑ PMN (0,806)
PCR	↑ PCR (0,895)		
PCT	↑ PCT (0,919)	↑ PCT (0,727)	↑ PCT (0,702)
Láctico		↑ Láctico (0,825)	↑ Láctico (0,737)
Cr		↑ Cr (0,754)	
K <sup>+</sup>	↑ K <sup>+</sup> (0,763)		
$\text{HCO}^{-3}$	↓ $\text{HCO}^{-3}$ (0,780)	↓ $\text{HCO}^{-3}$ (0,730)	↓ $\text{HCO}^{-3}$ (0,704)
$p\text{CO}_2$	↓ $p\text{CO}_2$ (0,779)		↓ $p\text{CO}_2$ (0,742)

**Tabla XXII.** Tabla descriptiva de los *diferentes tests diagnósticos* AUROC de SG.

*En rojo:* la mejor variable indicadora de SG en cada momento

*En azul:* las tres variables asociadas a SG presentes en los tres momentos

## 5.4. Análisis Multivariante de los Factores de Riesgo de SG

La finalidad de este análisis es identificar en el mismo momento del ingreso (momento “0” horas) los *factores de riesgo asociados a padecer una SG durante cualquier momento del ingreso hospitalario*, de tal forma que la identificación precoz de los pacientes con riesgo de complicarse con una SG fueran tratados de manera más agresiva mediante una derivación precoz, que permitiese así la disminución de la morbilidad del paciente, del tiempo de hospitalización y por tanto, los costes socio - sanitarios asociados.

Realizamos una regresión logística binaria univariante (RLB UV) para hallar aquellas variables que constituyesen un factor de riesgo de SS/SG (entendiendo como significativas aquellas con una  $p \leq 0,05$ ).

Las variables que constituyeron un factor de riesgo significativo de SG en el análisis RLB UV fueron antecedentes de *cáncer* ( $p = 0,040$ ) e intervención quirúrgica de las vías urinarias ( $p = 0,043$ ), y como variables de las *características del cuadro obstructivo*, que la obstrucción fuera completa ( $0,045$ ) y que los valores en sangre de lactato ( $p = 0,026$ ), potasio ( $p = 0,030$ ) y bicarbonato ( $p = 0,046$ ) fueran elevados (Tabla XXIII).

		Puntuación	Gl.	Sig.
Paso 0°	Cáncer	4,862	1	0,027
	IQ vía urinaria	4,509	1	0,034
	Láctico (0 h)	4,451	1	0,035
	K <sup>+</sup> (0 h)	5,257	1	0,022
	HCO <sup>-3</sup> (0 h)	4,264	1	0,039
	UO completa	4,205	1	0,040
Estadísticos globales		16,121	6	0,013

Tabla XXIII. RLB UV de las variables SG en cualquier momento del ingreso.

Posteriormente, con esas mismas variables se realizó una regresión logística multivariante (RLB MV) mediante el *método de Wald*, obteniéndose como variables más significativas de SG, la elevación en la sangre de *potasio* y el *ácido láctico* a las “0 horas” del ingreso (Tabla XXIV).

		B	E.T	Wald	gl.	Sig.	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
								Inf	Sup
Paso 1°	K <sup>+</sup> (0 h)	1,397	0,644	4,708	1	0,030	4,042	1,145	14,272
	Cte	- 5,036	2,573	3,830	1	0,050	0,006		
Paso 2°	LT (0 h)	0,161	0,074	4,704	1	0,030	1,174	1,016	1,357
	K <sup>+</sup> (0 h)	1,778	0,775	5,265	1	0,022	5,919	1,296	27,034
	Cte	- 8,822	3,380	6,814	1	0,009	0,000		

Tabla XXIV. RLB MV de las variables SG en cualquier momento del ingreso.

Con ambas variables unidas (K<sup>+</sup> y lactato) realizamos una función de probabilidad. Con la cual se demostró, que los pacientes con UO que presentan en la analítica de sangre extraída a las “0 horas” una hipeportasemia y elevación de ácido láctico obtenían una AUROC de 0,805 (Tabla XXV).

Variables	Área	Error tip <sup>a</sup>	Sig. sintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
				Inf	Sup
Láctico 0 h	0,710	0,063	0,005	0,586	0,833
K <sup>+</sup> 0 h	0,676	0,065	0,020	0,548	0,804
Láctico_K+ 0h	0,805	0,054	0,000	0,699	0,911

Tabla XXV. Función de probabilidad de las variables obtenidas en RLB MV de SG.

Por último, con esa función de probabilidad elaboramos un test diagnóstico de SG con el cual alcanzamos un área bajo la curva del 80,50% (Fig. 48).

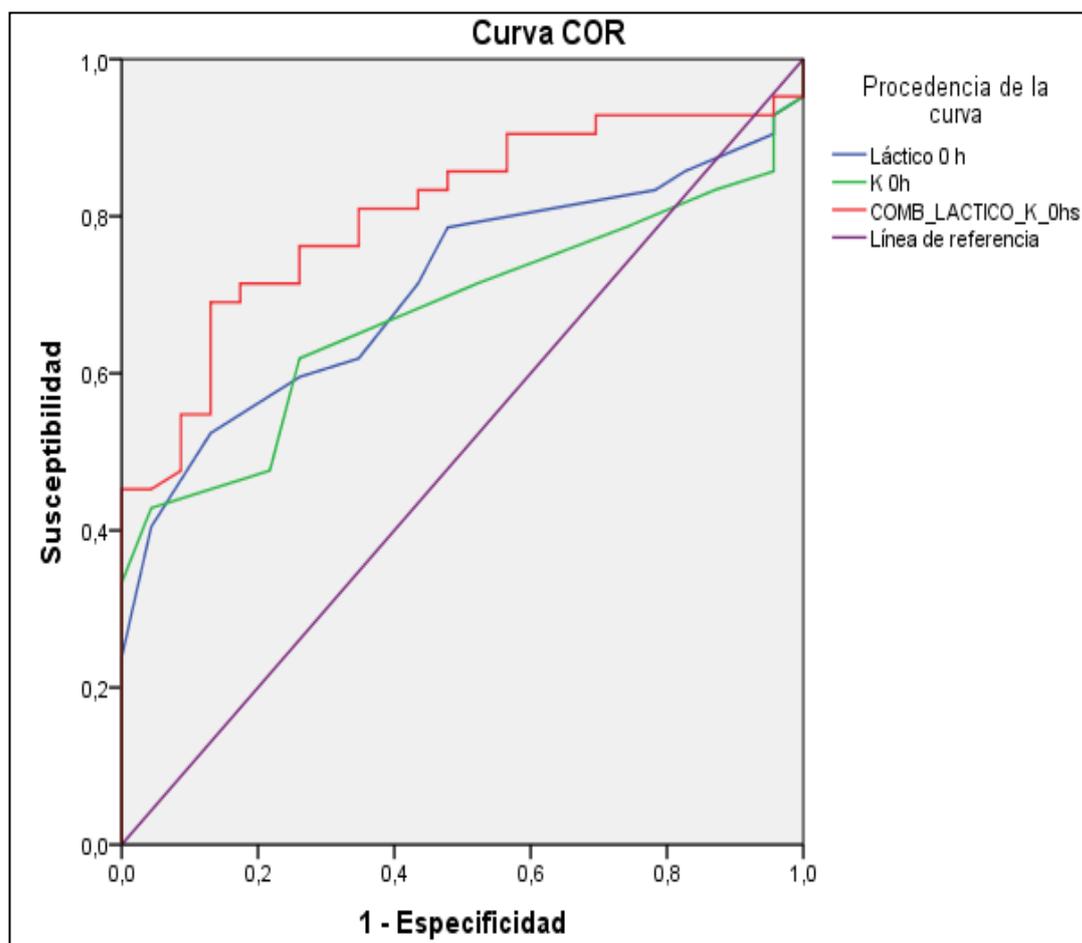


Figura 48. AUROC de la función de probabilidad la RLB MV\_SG.

## 5.5. Análisis Univariante de la Estancia Hospitalaria

Mediante un análisis de regresión lineal univariante, se analizaron los factores que influyeron en los días de estancia hospitalaria de los pacientes con UO.

Tan sólo 3 variables demostraron ser un factor de riesgo ( $p= 0,005$ ) para una mayor estancia hospitalaria: la *edad*, el presentar algún tipo de *inmunosupresión y/o cáncer* (Tabla XXVI).

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	P (x)
	B	Error típ	Beta		
Edad	- 0,729	2,916	0,348	- 0,250	0,803
	0,145	0,049		2,950	0,004
Sexo 0_1	7,000	1,266	0,069	5,531	0,000
	0,881	1,587		0,555	0,581
Peso	10,350	3,863	-0,091	2,679	0,010
	- 0,033	0,051		- 0,656	0,515
Talla	5,638	8,244	0,032	0,684	0,497
	0,012	0,049		0,249	0,805
HTA 0_1	7,350	0,988	0,051	7,440	0,000
	0,650	1,593		0,408	0,685
Obesidad 0_1	7,525	0,989	0,015	7,608	0,000
	0,195	1,595		0,122	0,903
DM 0_1	7,547	0,859	0,018	8,784	0,000
	0,286	2,000		0,143	0,887
Cáncer 0_1	5,735	0,766	0,506	7,491	0,000
	7,089	1,508		4,699	0,000
Neuropatía 0_1	7,965	0,818	-0,158	9,735	0,000
	-2,965	2,332		-1,271	0,208
Alt. Psiquiátrica 0_1	7,698	0,859	-0,033	8,963	0,000
	-0,531	1,999		-0,266	0,791
Hepatopatía 0_1	7,721	0,799	-0,077	9,668	0,000
	-1,971	3,219		-0,612	0,543
Cardiopatía 0_1	7,839	0,832	-0,097	9,422	0,000
	-1,728	2,236		-0,773	0,442
Digestivopatía 0_1	7,600	0,933	0,000	8,149	0,000
	0,000	1,681		0,000	1,000
Vasculopatía 0_1	7,259	0,811	0,160	8,951	0,000
	3,170	2,471		1,283	0,204
Broncopatía 0_1	8,130	0,836	-0,191	9,728	0,000
	-3,130	2,032		-1,541	0,128
Endocrinopatía 0_1	-3,130	2,032	0,122	-1,541	0,128
	2,817	2,890		0,975	0,334
IRC 0_1	7,542	0,814	0,029	9,265	0,000
	0,624	2,680		0,233	0,817
ETS 0_1	7,609	0,782	- 0,012	9,732	0,000
	-0,609	6,304		-0,097	0,923
InmunoS 0_1	4,527	0,998	0,367	5,452	0,000
	5,441	1,445		3,132	0,003
Sepsis 0_1	5,250	1,766	0,178	2,974	0,004
	2,824	1,952		1,447	0,153
OU Litiásica 0_1	6,154	0,963	0,296	6,390	0,000
	3,766	1,541		2,444	0,017

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	P (x)
	B	Error típ	Beta		
Cáncer 0_1	5,735	0,766	0,506	7,491	0,000
	7,089	1,508		4,699	0,000
CE 0_1	7,167	0,838	0,137	8,553	0,000
	2,167	1,965		1,103	0,274
SG 0_1	5,609	1,260	0,233	4,451	0,000
	2,996	1,561		1,919	0,059
OU completa 0_1	6,780	0,958	0,163	7,080	0,000
	2,060	1,556		1,324	0,190
Manipulación 0_1	6,792	0,878	0,205	7,735	0,000
	2,819	1,681		1,677	0,098
Alt. renal 0_1	7,232	0,824	0,127	8,779	0,000
	2,168	2,116		1,024	0,310
Antecedentes OU 0_1	7,615	1,219	-0,007	6,248	0,000
	-0,090	1,566		-0,058	0,954
Antibiótico 0_1	7,500	0,937	0,014	8,005	0,000
	0,182	1,623		0,112	0,911
IQ no urológicas 0_1	8,923	1,713	-0,110	5,208	0,000
	-1,697	1,912		-0,887	0,378
IQ vía urinaria 0_1	7,143	0,955	0,090	7,479	0,000
	1,149	1,584		0,725	0,471

Tabla XXVI. Análisis univariante de la relación entre los *FR de UO* y *duración del ingreso*.

- ✓ La **edad** fue un factor de riesgo estadísticamente significativo de mayor estancia hospitalaria, de tal manera, que por cada *año de vida del paciente aumentaba 0,145 días* la duración de ingreso hospitalario por UO ( $p = 0,004$ ). Lo mismo ocurrió con los pacientes **oncológicos y/o inmudeprimidos**, quienes por el hecho de padecer cáncer o algún tipo de inmunosupresión presentaron una estancia hospitalaria de *7,089 días* ( $p = 0,000$ ) y *5,441 días más* ( $p = 0,003$ ), respectivamente, respecto a los pacientes sanos. También la etiología del cuadro obstructivo generó diferencias estadísticamente significativas, siendo las **UO secundarias a litiasis** las que presentaron una estancia hospitalaria menor con una media de *3,766 días menos* que los pacientes con UO de otras etiologías ( $p = 0,017$ ).
- ✓ Los pacientes sometidos algún tipo de *manipulación urinaria previa* presentaron una tendencia a permanecer ingresados más tiempo (2,819 días más), pero sin constituir un factor de riesgo con significación estadística ( $p = 0,058$ ). De la misma manera, aquellos enfermos con *UO que desarrollaron SG* permanecieron ingresados casi tres días más (2,996 días) que los pacientes que no la desarrollaron ( $p = 0,059$ ); sin embargo, tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,153$ ) entre ambas variables.

## 5.6. Análisis de Estancia Hospitalaria

---

Con los factores de riesgo de mayor estancia hospitalaria obtenidos previamente, se realizó una regresión lineal binaria que se recoge a continuación (*Tabla XXVII*).

**Coefficientes<sup>a</sup>** a. Variable dependiente: días ingreso

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	P (x)
	B	Error típ	Beta		
Edad	0,040	0,058	0,095	0,690	0,493
Cáncer 0 _ 1	6,297	2,434	0,430	2,587	<b>0,012</b>
InmunoS 0 _ 1	0,818	1,932	0,066	0,424	0,673
Manipulación 0 _ 1	-0,339	1,949	-0,024	-0,174	0,863
UO litíásica 1_0	0,228	1,828	0,018	0,125	0,901
SG 0_1	1,229	1,520	0,094	0,808	0,422
(Constante)	2,691	3,236		0,832	0,409

**Tabla XXVII.** Análisis multivariante de la relación entre los FR de UO y duración del ingreso.

- ✓ La variable o factor de riesgo más importante, que condicionaba una mayor estancia hospitalaria, independientemente del resto de las variables, fue el hecho de **padecer un cáncer activo** en el momento del ingreso hospitalario ( $p = 0,012$ ).

**- VI. DISCUSIÓN -**

La sepsis es una de las patologías que mayor interés suscita en la Sanidad, sobre todo en los departamentos de Urgencias y UCIs. La necesidad de una actuación rápida y un tratamiento multidisciplinar apropiado, convierten a la sepsis en uno de los principales problemas de la sociedad, debido a su alta morbi - mortalidad e importante coste socio - sanitario, en un país caracterizado por una sanidad pública, universal y gratuita, la cual no goza de su mejor situación económica, debido fundamentalmente, a un aumento del consumo de los recursos sanitarios secundarios sobre todo, a un cambio demográfico en los últimos años, caracterizado por el *envejecimiento* de la población (disminución de la tasa de natalidad, aumento de la esperanza de vida), aumento de la *inmigración* y aumento de la *tasa de paro*.

Aunque en los últimos años, persiste el progreso continuo iniciado hace décadas, tanto con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos como con el empleo de antibióticos de última generación y tratamientos quirúrgicos pioneros, todavía existen limitaciones en el manejo de las infecciones graves, manteniendo elevadas cifras de morbi - mortalidad y costes asociados.

Con este trabajo hemos querido destacar la importancia que presenta la SG como complicación severa en los pacientes con obstrucción urinaria, independientemente de la etiología causante. Por otra parte, se ha buscado describir al “paciente prototipo” con UO subsidiario de complicarse con una SG, así como la necesidad de disponer de herramientas diagnósticas rápidas que doten al urólogo de un manejo más eficaz del paciente.

Además, con los resultados obtenidos hemos confirmado lo que durante tantos años se había sospechado, pero no demostrado, la elevada frecuencia y morbilidad de la temida SUO.

Los resultados obtenidos revelan la existencia de parámetros rápidos, baratos, fácilmente accesibles y reproducibles para el diagnóstico de SG como son la *monitorización de constantes basales* (temperatura corporal, frecuencia cardíaca y respiratoria, diuresis...), la evolución de *parámetros analíticos* (leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT y ácido láctico) y *gasométricos* (pCO<sub>2</sub> y HCO<sup>-3</sup>).

Existe escasa información sobre el tratamiento gold estándar de la derivación urinaria urgente en la UO, recomendándose, ante la ausencia de evidencia científica, realizar *aquel procedimiento con el cual cada médico especialista se sienta más capacitado para solucionar la obstrucción*. Actualmente, no existen trabajos que describan el estado del sistema inmune en la sepsis urológica de causa obstructiva, centrándose estos estudios en infecciones urinarias no obstructivas que durante su evolución cumplen criterios de sepsis grave.

Los principales hallazgos obtenidos con este trabajo destacan la relevancia de la clínica en el diagnóstico de la sepsis grave, así como de la hipercapnia en la gasometría venosa y/o de la elevación de los marcadores de sepsis en la analítica de sangre. Por otra parte, la edad, la presencia de una inmunosupresión y el hecho de haber padecido cáncer en un periodo inferior a cinco años, supusieron un factor de riesgo de aumento de la estancia hospitalaria.

## ÷ ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON UROPATÍA OBSTRUCTIVA INGRESADOS DESDE EL SERVICIO URGENCIAS DEL HCU DE VALLADOLID ÷

Los datos obtenidos de la cohorte de pacientes con uropatía obstructiva del Servicio de Urología del HCU de Valladolid son comparables a las descritas en otras publicaciones.

La etiología causante de UO es múltiple y variada, dependiendo del sexo y edad. En nuestro caso no se trataron a pacientes menores de 16 años, al existir en nuestro Hospital, Servicio de Cirugía Pediátrica.

En lo referente al **sexo**, al igual que ocurre en la series de *Badía* (9), *Díaz Sariego* (34), *Nishiguchi* (69), y *Ardila* (218), la UO es *más frecuente en varones* (63,07% hombres frente al 36,93% mujeres), y especialmente, en mayores de 60 años, debido fundamentalmente a la poca frecuencia de la patología urinaria baja en la mujer (estenosis de uretra, esclerosis cervical, HBP y/o cáncer) (34). Al igual que en las tres series previas, el intervalo de edad más frecuente en el que ocurría la UO fue la sexta década de la vida.

En cuanto a la **edad** de la muestra, los pacientes presentaban una edad comprendida entre 28 - 86 años, siendo algo más mayores las mujeres ( $\bar{X}$ : 58,04 años en las mujeres vs  $\bar{X}$ : 56,75 años en los varones). Las mujeres más jóvenes presentaron predominantemente cuadros de UO de etiología litiásica, al igual que los datos reportados en los últimos estudios epidemiológicos. Esta UO es presenta un pico máximo de incidencia a finales de la tercera década de vida (2,5 casos/1.000 mujeres/año) y después disminuye (1 caso/1.000 mujeres/año). En cambio, el pico máximo de incidencia en los varones es a los 40 - 60 años (3 casos/1.000 varones/año), disminuyendo a partir de los 50 años (1 caso/1.000 varones/año) (219).

Aunque estudios previos sugerían que la incidencia de UO secundaria a litiasis estaba aumentando, un estudio reciente de Rochester (Minnesota) describe que la incidencia desde el año 1.990 parece estar disminuyendo en los hombres y alcanzando una meseta en las mujeres (219),(220).

También mantenemos similitudes con la bibliografía existente en cuanto al **tipo y localización** de la UO (9),(34),(218), siendo la obstrucción urinaria *incompleta* (61,53% de la muestra), *alta* (89,23% de la muestra), *unilateral* (96,92%) y sin preferencia por ningún lado, la más frecuente en la población adulta (18 - 65 años), con claro predominio de la *enfermedad litiásica* como la causa obstructiva más frecuente (34).

La **etiología** más frecuente de UO alta, con porcentajes similares a otras series, fue la *litiásica* (61,53% de los pacientes), seguida de la tumoral (13,85% de la muestra). Aunque la existencia de litiasis en la vía urinaria depende de varios factores (geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos y genéticos), la prevalencia de cálculos urinarios descrita varía entre el 1 - 20% (54). Al igual que en otras series, la etiología litiásica fue *más frecuente en los varones* (55% de varones frente al 45% de mujeres) sobre todo entre los 20 y 40 años, llegando a ser entre dos y tres veces superior (33),(34),(37),(50),(219).

Lo mismo ocurrió con la *patología tumoral*, predominante en el sexo masculino (66,66% de hombres vs 33,33% de mujeres), y preferentemente, *de estirpe urológica* (77,79%) con claro predominio del tumor vesical (34), lo cual, sigue la pauta de los últimos estudios epidemiológicos, que describen al tumor vesical de estirpe urotelial hasta tres veces más frecuente en el género masculino. Sin embargo, la tasa de supervivencia a cinco años del cáncer de aparato urinario es mayor en los varones (221). En España, la incidencia ajustada por edad para el tumor de vejiga descrita en el año 2.011 fue 24,93 casos/100.000 habitantes, superior al del resto de Europa (20,08 casos/100.000 habitantes). La mortalidad mundial ajustada por edad de este tumor en varones es 3/100.000 habitantes y en mujeres 1/100.000 habitantes. En Europa, en la actualidad, es la octava causa de mortalidad cáncer - específica (222), (223).

Por otra parte, en los varones mayores de 65 años, la causa más frecuente de obstrucción fue mayoritariamente de localización *infravesical (bilateral)* y generalmente secundaria a una patología prostática y/o consecuencia de la misma, como se ha observado en otros estudios (33),(34),(37),(48),(50).

Otra causa de UO es la *obstrucción de los catéteres* de derivación urinaria, presentes en el 7,69% de la muestra (se obstruyeron cuatro catéteres ureterales doble "J" y un catéter ureteral externo - interno), porcentaje algo inferior al descrito en la serie de *Andriole et al.* (224). De los cinco casos, en tres de ellos, la obstrucción del mismo fue debida a la incrustación del catéter secundario a la litiasis y en los otros, por compresión extrínseca tumoral.

Resultó llamativo el hecho de carecer de algún caso de mujer con *UO secundaria al embarazo*, ya que la prevalencia de la uretrohidronefrosis en la gestante es del 43% - 100% según *Faundes et al.* (225). Se ha demostrado que la hidronefrosis derecha es entre dos y tres veces más frecuente que la izquierda, aumenta con el tiempo de gestación y disminuye con el número de embarazos. Después del parto, la hidronefrosis se resuelve de forma gradual (37).

Un problema frecuente en el tratamiento de la UO son los biomateriales médicos utilizados en el tracto urinario para derivar la orina, los cuales presentan *incrustaciones*, sobre todo cuando estos se infectan por bacterias productoras de ureasa, como *Corynebacterium urealyticum* (28) que al generar amoniaco y alcalinizar la orina, forma cristales de hidroxapatita y estruvita que quedan

atrapados en la matriz orgánica, a la vez que las bacterias continúan formando un biofilm. El progreso de estas incrustaciones acaba por bloquear la luz del catéter (226),(227). La activación de la osteopontina puede facilitar la diferenciación osteogénica y la tendencia a la calcificación de los mismos (228). Las incrustaciones facilitan la fibrosis parietal y la retracción, que pueden provocar estenosis ureteral y microvejiga, según sea el nivel de afectación. La incrustación de estos dispositivos según la literatura varía del 9 - 21,6% (229), y será mayor cuanto mayor sea la duración del cateterismo (230). Los resultados obtenidos en nuestra serie, corroboran la bibliografía existente, la cual destaca como complicación grave más frecuente en los pacientes portadores de catéter ureteral doble "J" con litiasis, la incrustación del mismo con su posterior obstrucción, así como un peor funcionamiento de dichos dispositivos ante cuadros obstructivos extrínsecos por patología tumoral (63),(64),(224),(231),(232).

La **comorbilidad** más frecuente de la muestra a estudio fue la *HTA* y la *obesidad*, lo mismo que en el trabajo de *Badía et al.* (9), seguido de las alteraciones gastrointestinales y la DM (233),(234). También fue destacable que el 24,61% de la población tenía antecedentes personales recientes de cáncer (diagnóstico del mismo en un periodo inferior a dos años). El 52,30% de la muestra presentaba entre sus antecedentes una historia previa de UO, porcentaje algo más elevado que el referido en la serie de *Badía et al.*, donde el 43% de la muestra tenía antecedentes de cólico nefrítico (9).

Aunque las **manifestaciones clínicas** de la UO son múltiples y variadas, el motivo más frecuente por el cual los pacientes solicitaron atención médica urgente, fue el *dolor cólico*, lo que supuso hasta el 84,60% de los síntomas referidos por los pacientes en la anamnesis. Este porcentaje es algo superior a los estudios de *Badía* y *Ardila*, quienes describen unos porcentajes del 78,5% y 61,73% de dolor, respectivamente (9),(218).

El dolor descrito por los pacientes es de tipo cólico, localizado en la fosa renal ipsilateral, con irradiación hacia genitales e independiente del ejercicio, postura y/o movimiento. El dolor cólico de los cuadros de UO es secundario a la distensión súbita de la cápsula renal, y es la causa de dolor urológico más frecuente, suponiendo hasta el 3,5% de las urgencias hospitalarias (235).

Los pacientes asociaban con frecuencia junto al dolor, la presencia de un *cortejo vegetativo* (náuseas, vómitos, sudoración, agitación, intranquilidad...). El 53,84% de la muestra presentaba náuseas, el 27,69% vómitos y alguno de los pacientes refería síntomas de íleo paralítico (distensión abdominal, estreñimiento, pesadez ...), algo lógico, ya que el ganglio celiaco comparte la inervación, entre otras vísceras, del riñón y estómago (235),(236).

Un porcentaje muy pequeño de la muestra (15,38%) no reconocía el dolor como el principal síntoma del cuadro clínico, aunque sí estaba presente, era soportable, continuo y de larga evolución, sin alterar su calidad de vida de manera importante, y por ello sin requerir atención

médica urgente. El dolor predominó en los pacientes con UO de etiología tumoral, donde el síntoma principal fue la *hematuria*. Estos pacientes fueron los que tardaron más tiempo en solicitar atención médica, ya que la obstrucción urinaria secundaria a un tumor, suele presentar una evolución lenta y progresiva, que permite al organismo adaptarse sin generar un dolor agudo de difícil control (237).

Menos frecuente fue la *oliguria obstructiva* presente en el 23,07% de la muestra (n = 15); de los cuales, el 20% eran monorrenos (n = 3). Este porcentaje es inferior a la serie descrita por *Ardila et al.*, donde el 43,47% de la muestra presentó oliguria (218).

En el 26,67% de los casos con oliguria (n = 4), la obstrucción era de localización infravesical y el 6,67% ocurrió en un trasplantado renal (n = 1). El 66,66% restante, no presentaba ningún tipo de alteración renal previo al ingreso.

Según la literatura, las causas más frecuentes de anuria obstructiva son las neoplasias malignas (50 - 58%) y la litiasis (40 - 41%) (76),(238). Cuando la anuria obstructiva es infravesical (RAO), la patología más frecuente es la prostática (hiperplasia o cáncer) y/o estenosis uretral, lo mismo que sucede en los resultados de nuestra muestra. Ante una oliguria y/o anuria hay que pensar en pacientes monorrenos, SS o UO infravesical (76).

La *hematuria macroscópica* estuvo presente en el 24,60% de los pacientes, siendo la mayoría de los casos UO secundaria a litiasis. Los pacientes describían la hematuria en la anamnesis como un signo secundario, no relevante. En la mayoría de los cólicos renales existe hematuria, microscópica o macroscópica, aunque en el 9 - 33% de los casos está ausente (236).

En los pacientes con UO secundaria a un tumor urológico, la hematuria fue macroscópica y en alguno de los casos, hasta con coágulos. Este fue el principal motivo de atención médica urgente en casi todos los pacientes con UO oncológica, y el 90% de ellos, refería dolor asociado de características leves, continuo, no invalidante y que no requería tratamiento analgésico (237).

Respecto al **tiempo de evolución**, más de la mitad de la población (55,38%) no acudió a urgencias hasta pasadas 24 horas desde el inicio del cuadro, y tan solo el 27,69% (n = 18) esperó más de 72 horas, datos que hablarían a favor de una UO "aguda", y por tanto en correlación con los resultados obtenidos de la etiología de nuestra muestra (preferentemente litiásica). La mayoría de los pacientes con dolor secundario a UO litiásica, optaron por un tratamiento domiciliario con analgésicos orales habituales en las primeras horas, y los pacientes con UO de origen tumoral, tendían a no acudir a urgencias, llegando incluso alguno de ellos, a "tolerar" dicha sintomatología sin asistencia médica hasta nueve meses.

En la **exploración física** inicial realizada por el médico de guardia en el Servicio de Urgencias, la mayoría de los pacientes con UO se encontraban afebriles, normotensos, y con frecuencia cardíaca y respiratoria normales; dato que hablaría a favor de un cólico nefrítico sin signos aparentes de complicación. Sin embargo, a medida que evolucionaba el cuadro clínico obstructivo, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca aumentaron. En la valoración inicial, menos del 10% de la muestra del HCUV (n = 6) presentaba fiebre, porcentaje algo superior al de *Ardila et al.*, el cual no superaba el 3% (218).

En cuanto a los primeros **resultados analíticos** (momento "0 horas") el 40% de la muestra presentaba leucocitosis (> 12.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>), valores algo superiores a la muestra de *Ardila et al.*, donde más del 65% presentaban valores iniciales de leucocitos en rangos normales (218).

Lo mismo ocurre con el porcentaje de neutrófilos iniciales, donde nuestra serie presenta valores muy elevados en comparación con los datos descritos (el 41,53% de la muestra presenta un porcentaje de PMN mayor al 80%) por dicho estudio, donde tan sólo el 8,3% presentaba neutrofilia (218).

En cuanto a la *función renal*, en el momento inicial el 46,15% de los pacientes presentaba IRA, con una media de creatinina basal de 3 mg/dl (R: 0,56 - 14,66 mg/dl) que se reduce al 25,15% de la muestra a las 48 horas del ingreso, con una media de 2,52 mg/dl (R: 1,45 - 4,88 mg/dl).

En todos los pacientes se realizó una **gasometría venosa** en los tres intervalos de tiempo preestablecidos. El *pH sanguíneo* medio fue 7.40 +/- 0.09, 7.39 +/- 0.07 y 7,38 +/- 0.05 a las 0, 24 y 48 horas, respectivamente. La media de *bicarbonato* al ingreso, a las 24 y a las 48 horas fue 22.82 +/- 3.65, 22.74 +/- 3.78 y 23.23 +/- 3.56 meq/l, respectivamente. A la llegada a Urgencias, el 66,15% de la muestra (n = 43) presentaba valores de pH dentro de rangos normales, el 20% presentaba acidosis (n = 13) y el resto de la población, alcalosis (13,84%). El 33,84% de los pacientes presentaban valores de pCO<sub>2</sub> inferiores (< 35 mmHg). Comparándolo con el estudio de *Ardila et al.*, a la llegada a Urgencias, su población a estudio presentaba un porcentaje mayor de acidosis e hipercapnia (62,5%), aunque solo obtienen este parámetro 8 pacientes de toda su muestra, por lo que no serían valorables estos (218).

El 10,76% de los **sistemáticos de orina** recogidos en Urgencias presentaban *nitritos* positivos. La leucocituria estaba presente en el 29,23%, la bacteriuria en el 12,7% y en el 23,07% existía piuria (n =15), valores superiores a la serie descrita por *Ardila et al.* (218). Seguramente nuestro porcentaje ha sido superior debido al mayor porcentaje de pacientes que se complicaron con una SG en nuestro estudio.

Sin embargo, a pesar del alto porcentaje de alteración del sistemático de orina, tan solo el 20,6% de los **urocultivos** fueron positivos, porcentaje muy inferior al descrito por *Badía et al.*, que fue

del 50,40%; este valor tan elevado pueda deberse a que se trata de un estudio retrospectivo, en el que tan solo se recogieron pacientes que ingresaban en la UVI con el diagnóstico de sepsis urinaria por obstrucción secundaria exclusivamente a litiasis de localización ureteral (9). Al igual que en el trabajo de *Badía*, el microorganismo más frecuentemente obtenido fue *E. coli*, como sucede en la mayoría de las series estudiadas (9),(218).

El elevado porcentaje de colonización urinaria de los pacientes del HCU Valladolid (sistemático de orina positivo independientemente del resultado microbiológico del cultivo) puede ser secundario a que el 15,38% de la población, a su llegada a Urgencias, presentaba algún tipo de *cuero extraño* en las vías urinarias. Son diversos los estudios que describen que mientras los stents ureterales son colonizados por bacterias hasta en el 68 - 90% de los casos, la tasa de bacteriuria sólo es del 27 - 30% (226),(239),(240). Con estos datos se confirma la dificultad de detectar la formación de biocapas mediante el uso de procedimientos convencionales de laboratorio, y por ello, *un cultivo de orina negativo no descarta la colonización del stent* (226).

La **prueba de imagen** más empleada para el diagnóstico de UO fue la *placa simple de abdomen* solicitada en casi la totalidad de los pacientes (92,31%), ya que es la prueba diagnóstica inicial de elección para descartar la existencia de litiasis (33),(50),(53),(76),(235). En el 43,3% de las mismas (n = 26) se visualizó al menos una imagen radiopaca sugestiva de litiasis, siendo la localización más frecuente, la ureteral baja y la perimeatal.

La *ecografía* se realizó en el 89,23% de los casos, porcentaje elevado, pero comprensible al tratarse de pacientes con criterios de cólico nefrítico “complicado” u oligoanuria, que a criterio del facultativo de guardia del Servicio de Urgencias requerían de pruebas diagnósticas complementarias para filiar la UO, y de la valoración del médico especialista (33),(50),(53),(55),(76),(235). La ecografía a través de signos indirectos (ausencia de jet ureteral, lengüeta perirrenal, urinoma...) diagnosticó UO completa en el 18,46% de los casos. La TC fue la prueba radiológica menos empleada pero la más específica, ya que se indicó en el 26,5% de los casos, en la gran mayoría de ellos, como diagnóstico de extensión en pacientes con UO secundaria a tumor. Sin embargo, fue la prueba de mayor especificidad ya que el 100% de los casos de UO completa que describió, finalmente lo fueron (55).

En cuanto a las **complicaciones** secundarias a la UO, analizamos las de mayor importancia para el urólogo, la IRA y la sepsis.

El 64,65% de la muestra (n = 42) se complicó, evolucionando en algún momento de las primeras 72 horas del ingreso a una *sepsis grave*. Este porcentaje es algo más elevado que el descrito por otras series, como la de *Sariego et al.*, donde los pacientes, entre complicaciones infecciosas y piodrosis alcanzaban el 53,03% de la muestra (34). Esta diferencia pueda deberse al carácter *retrospectivo* del estudio, realizado en pacientes en régimen ambulatorio y con criterios

diagnósticos de sepsis antiguos, lo que ha condicionado probablemente, una infravaloración diagnóstica de pacientes con criterios de SG, ya que en la actualidad, estos son menos severos, con la finalidad de lograr un diagnóstico precoz que permita la instauración rápida de un tratamiento efectivo, con el fin de disminuir la morbi - mortalidad. Por otra parte, suponemos que los pacientes de la serie del HCU de Valladolid estaban *más graves* que los de *Sariego et al.*, al tratarse de pacientes que consideraron la necesidad de acudir a Urgencias para obtener asistencia sanitaria, en lugar de esperar su cita en consulta programada, como así lo corrobora el hecho de que todos ellos fueron ingresados en la planta de hospitalización del Servicio de Urología tras valoración por el especialista de guardia. Además, otra diferencia respecto a la muestra de *Sariego et al.*, es que muchos de nuestros pacientes eran portadores de CE urinarios, o habían padecido algún tipo de manipulación urinaria, horas antes del debut del cuadro y/o padecían cáncer.

En cuanto a la *alteración de la función renal (IRA o IRC reagudizada)*, el 46,15% de los pacientes presentaba IRA en el momento de su llegada a Urgencias, con una media de creatinina basal de 3 mg/dl (R: 0,56 - 14,66 mg/dl), la cual se reduce al 25,15% de la muestra a las 48 horas del ingreso con una media de 2,52 mg/dl (R: 1,45 - 4, 88 mg/dl). En varios pacientes, la alteración de la función renal (hiperpotasemia y elevación de la creatinina) fue el motivo de la derivación urinaria precoz, ya que el pronóstico del cuadro obstructivo mejora cuando el tratamiento pertinente se realiza de manera precoz (34).

En cuanto al **tratamiento** de los pacientes con UO, en el 40% de ellos (n = 26) se consideró la necesidad de *derivación urinaria urgente*, entendiendo por este término la *imposibilidad de posponer el tratamiento a una intervención de manera programada*, independientemente del motivo que fuera (dolor refractario, oliguria, parámetros de sepsis, empeoramiento de la función renal, etc.). El dispositivo de derivación urinaria más utilizado fue el *catéter ureteral doble "J"*, al igual que en el estudio de *Badía* (9). El catéter doble "J" fue colocado directamente en el 34,61% de los pacientes y en el 23,08% tras el recambio del catéter ureteral recto colocado unas horas antes una vez estabilizado el paciente.

En tan solo dos pacientes (el 7,69% de las derivaciones urgentes) se colocó una nefrostomía como tratamiento inicial; en otros dos casos, fue necesario complementar el tratamiento con un catéter ureteral doble "J" ipsilateral, manteniendo la nefrostomía como mecanismo de seguridad (7,69%). De los cuatro casos en los que se utilizó la nefrostomía como dispositivo de derivación urinaria urgente, el 75% fueron pacientes oncológicos con muy mal pronóstico, y que fallecieron en los meses siguientes al alta hospitalaria por la progresión natural de su proceso tumoral (R: 48 - 158 días). De hecho, en uno de ellos, se colocó una nefrostomía bilateral a las 24 horas del intento infructuoso de reseccabilidad del tumor infiltrante de vejiga localmente avanzado con uropatía obstructiva completa y afectación del recto. A otra paciente, a quien se le diagnosticó durante el ingreso un cáncer vesical de localización trigonal, con infiltración uterina y obstrucción completa de ambos meatos ureterales, se colocó una nefrostomía percutánea ante la

imposibilidad de colocar de catéteres ureterales doble "J", y pocos días después se realizó una RTU vesical incompleta con una finalidad exclusivamente hemostática (paliativa). En los otros dos pacientes restantes, ante la situación inicial de sepsis grave se optó por la colocación de una nefrostomía percutánea como primera opción, y una vez estabilizado el cuadro infeccioso, fueron recambiadas por catéteres ureterales doble "J" colocados de manera anterógrada y programada. Estos resultados son similares a los de otros trabajos, ya que en HCUV al igual que en las series publicadas, siempre que sea posible, se opta como primera opción terapéutica, por la colocación de un catéter ureteral interno doble "J", puesto que este suele ser "mejor tolerado", presenta menor riesgo de expulsión o salida accidental y permite un mejor resultado estético para el paciente con una mejor calidad de vida asociada (68),(241). De la misma manera, que en los casos de obstrucción urinaria completa e infranqueable, obstrucciones secundarias a tumores de mal pronóstico con esperanza de vida limitada y/o en casos de uropatía obstructiva por causa extrínseca tumoral, se opta a priori, por la colocación de nefrostomías percutáneas como opción terapéutica inicial (68),(242).

En el 13,85% de los pacientes tratados de forma programada (n = 9), el dispositivo de derivación urinaria más utilizado, también fue el catéter ureteral doble "J", por que ya que la etiología más frecuente fue la litiásica y lo que se busca como objetivos secundarios, es favorecer su expulsión, y si esto no fuera posible, facilitar la posterior intervención quirúrgica.

En cuanto al **tiempo de hospitalización**, en función del tipo de derivación urinaria urgente realizada en *obstrucciones altas*, fue mayor en los pacientes tratados con *nefrostomía*, con una media de 11,75 días de ingreso (*R*: 7 - 15 días). Los pacientes tratados con un catéter ureteral doble "J" colocado de manera directa o tras recambio de catéter ureteral, permanecieron ingresados una mediana de 7 días (*X*: 7 días y *R*: 2 - 21 días). El único trabajo encontrado que valora el tiempo de hospitalización de los pacientes con SUO por litiasis en función del tipo de tratamiento realizado es el del japonés *Nishiguchi* quienes demuestran que los pacientes tratados con derivación urinaria precoz disminuían de manera considerable la estancia hospitalaria y como consecuencia los costes asociados (69).

El *tiempo de hospitalización en las UO altas*, al igual que otras series, fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con nefrostomía percutánea, resultados acordes a la teoría, ya que generalmente, y siempre que sea posible, se intenta que los pacientes sean dados de alta en las mejores condiciones y con la mejor calidad de vida posible (a favor del catéter ureteral). Por ello, se recambian las nefrostomías por un catéter interno, lo que prolonga los días de ingreso hospitalario. Además, los pacientes con nefrostomía, habitualmente tienen peor pronóstico, ya que suelen ser sujetos oncológicos con escasa esperanza de vida o los casos más graves de obstrucción urinaria (40),(68).

En nuestra serie, los pacientes portadores de nefrostomía percutánea eran más mayores (X: 80,75 años), presentaban mayor comorbilidad asociada (DM, HTA y cáncer activo) y habían presentado algún tipo de manipulación de la vía urinaria días previos, factores a tener en cuenta, ya que por sí mismos, aumentan la estancia hospitalaria.

El objetivo de drenar la vía urinaria en los pacientes con enfermedad tumoral y escasa esperanza de vida, es conseguir un drenaje urinario que aliviase los síntomas, el mantenimiento de una función renal correcta que permitiera el tratamiento con quimioterapia y disminuir el consiguiente impacto negativo en su calidad de vida (71).

La paciente que mayor tiempo permaneció hospitalizada (21 días), se trataba de una mujer oncológica y monorrena, en tratamiento con radioterapia por un tumor de mama, y que ingresó desde el Servicio de Urgencias directamente en la UVI con criterios de SS *secundario* a *E. coli* *Blea resistente*. Fue intervenida en tres ocasiones diferentes; en la primera, la obstrucción urinaria fue tratada de manera urgente mediante la colocación endoscópica de un catéter ureteral doble "J", el cual se obstruyó pocas horas después; la segunda, fue nuevamente intervenida de urgencia por un empeoramiento clínico (anuria y persistencia de parámetros sépticos), recambiándose dicho catéter obstruido secundario a una orina densa y purulenta, por un catéter ureteral recto que permitía un mejor control de la diuresis y lavados a través del mismo en caso de que existiese una nueva obstrucción. Varios días después y estabilizada la situación clínica, fue reintervenida de manera programada recambiándose el catéter recto por un nuevo catéter ureteral doble "J". Aunque el cuadro obstructivo fue rápidamente solventado, el cuadro séptico presentó una evolución lenta al tratarse de una paciente inmunodeprimida, monorrena y diabética, requiriendo durante varios días intubación endotraqueal con respiración asistida y drogas vasoactivas que le acabaron condicionando una gangrena seca distal de las cuatro extremidades, por vasoconstricción intensa y duradera, que requirió la amputación de las mismas semanas después por el Servicio de Cirugía Vascular.

*El tiempo de hospitalización en las UO bajas* presenta una mediana de 5 días y una media de 11,6 días (R: 4 - 36 días) para los pacientes tratados con sonda vesical y de 11 días para los tratados con talla suprapúbica. Esta hospitalización tan larga respecto a otras series podría explicarse por el hecho de que la infección urinaria en estos pacientes es muy frecuente dada la alteración urodinámica y el residuo vesical elevado que presentan, ofreciendo un excelente medio de cultivo en el cual, las bacterias pueden persistir y multiplicarse, asociado a la alteración de los mecanismos de defensa propios del epitelio del sistema urinario (218). Por otra parte, en todos estos pacientes, se intentó completar el diagnóstico mediante pruebas complementarias que requieren para su desarrollo la esterilidad de la orina y estabilidad del paciente, lo que pospuso el alta. Así, es el caso de un varón que permaneció ingresado 36 días, por una hematuria franca, no filiada y de meses de evolución, que generaba repercusión hemodinámica y por la cual realizó una retención aguda de orina secundaria a coágulos. La obstrucción fue

solucionada de manera inmediata, con la colocación de una sonda vesical de tres vías y lavados manuales con extracción de coágulos, pero durante el ingreso, se le diagnosticó un cáncer vesical infiltrante e irresecable (Estadio IV) con afectación del suelo pélvico, próstata, pubis y múltiples adenopatías locorregionales y metástasis a distancia. A pesar del cese de la hematuria, y por tanto del proceso obstructivo secundario a la misma, y con una analítica normalizada, el paciente comenzó con un intenso dolor neuropático refractario a la medicación habitual, aprovechándose dicho ingreso para tratarlo con radioterapia paliativa antiálgica, previa simulación, e iniciar las primeras sesiones de quimioterapia intravenosa. Este paciente fue dado alta con un reingreso posterior por un nuevo episodio de uropatía obstructiva, en este caso alta y bilateral, izquierda completa y derecha parcial, por el atrapamiento ureteral bilateral secundario a la progresión tumoral y que se trató con la colocación de una nefrostomía bilateral que le permitiese continuar con el tratamiento quimioterápico paliativo con cisplatino. Sin embargo, el paciente falleció 45 días después del primer ingreso hospitalario.

Lo mismo sucedió con dos pacientes tratados mediante una talla suprapúbica, cuyos ingresos hospitalarios se prolongaron para completar el estudio de su patología, a pesar de que en ambos casos la obstrucción se solucionó a los pocos minutos de su llegada a Urgencias, con la punción percutánea de la vejiga con un cistofix bajo control ecográfico.

## ÷ ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON UROPATÍA OBSTRUCTIVA Y SEPSIS GRAVE DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID ÷

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral son muy similares a la bibliografía existente en cuanto a las características epidemiológicas y terapéuticas de la UO. Sin embargo, debido a la poca información sobre la sepsis en la obstrucción urinaria, son muy limitadas las comparativas en este marco teórico, ya que la mayoría de los estudios existentes, relativos a este tema, están enfocados a la fisiopatología y comportamiento molecular, y por otra parte, se realizan fundamentalmente en animales o en autopsias humanas (9). Además, el estudio de la obstrucción urinaria es muy limitado debido a la gran variedad de causas etiológicas que la generan y a la dificultad para llevar a cabo investigaciones en humanos (218). Sin embargo, sí son muchos los estudios existentes sobre la sepsis urinaria en pacientes sin obstrucción urinaria (*infecciones urinarias complicadas, pielonefritis agudas, portadores de sonda permanente, trasplantados renales, etc.*).

Las complicaciones más frecuentes de la UO son las infecciones urinarias, la HTA renal, la IRC, la formación de litiasis, etc., siendo menos frecuentes los urinomas y/o las fístulas urinarias (218). La infección urinaria es frecuente en los pacientes con obstrucción urinaria, y esta es mayor cuando la obstrucción es baja.

En nuestra cohorte, el 64,12% de los pacientes cumplieron **criterios de SG** (n = 42) a lo largo de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, porcentaje muy elevado al compararse con el estudio de *Ardila et al.* (218) que describe un 6% de infecciones urinarias (4,3% UO bajas y 1,7% UO altas), y tan solo 0,9% de sepsis, y valores inferiores, si se compara con estudios realizados en unidades de UVI como el de *Badía et al.* (9).

El **sexo**, al igual que la **edad**, tampoco constituyó un factor de riesgo con significación estadística de SG, aunque la SG fue más prevalente en los *varones* (61,9% de varones frente 38,1% de mujeres), lo mismo que ocurría en el estudio de *Badía et al.* realizado en pacientes ingresados en la UCI con el diagnóstico de sepsis urinaria en UO exclusivamente secundaria a litiasis renoureterales (9), y en consonancia a la literatura mundial, donde aunque las IU son más prevalentes en las mujeres, la sepsis urológica es más frecuente en el sexo masculino (5), de la misma manera que ocurre con las sepsis de otros focos etiológicos (243).

Otros estudios definieron la edad avanzada, la presencia de diabetes mellitus y/ o algún tipo de inmunosupresión como las **comorbilidades** que *presentaban mayor riesgo* de desarrollar urosepsis (9),(44),(45),(47),(243). Nuestra serie concuerda con estos resultados, presentando una mayor tendencia a la SG los *pacientes de mayor edad* (53,35 años +/-13,21 para los NSG frente a 59,36 +/- 15,43 SG) y los *diabéticos* (el 75% de los pacientes diabéticos de la muestra

evolucionaron a SG), aunque ninguna de estas comorbilidades presentaron significación estadística, lo mismo que ocurre en la serie de *Badía et al.* (9). Sin embargo, sí presentaba significación estadística de constituir un factor de riesgo de SG padecer cualquier tipo de *inmunosupresión* ( $p = 0,045$ ), y el hecho de padecer un *cáncer activo* ( $p = 0,027$ ), preferentemente si este era de estirpe urológica.

En lo referente a la **localización**, la SG ocurrió mayoritariamente en las *UO altas*, a diferencia de la serie de *Ardila et al.* donde la SG fue más frecuente en pacientes con obstrucción urinaria infravesical (218). Sin embargo, la localización del obstáculo al flujo urinario no fue un factor estadísticamente significativo de SG ( $p = 0,648$ ). Las IU son más frecuentes en las obstrucciones bajas seguramente por que es mayor el residuo postmiccional, así como la alteración del urotelio y de la dinámica del vaciado, todo ello situaciones propicias para generar un “medio de cultivo” ideal para la persistencia y multiplicación de las bacterias. A diferencia del estudio de *Ardila*, nuestro trabajo está basado en pacientes que acudieron a Urgencias, y no en una revisión de historias clínicas, en las cuales, el principal motivo de solicitud de atención médica fue la dificultad miccional, siendo las principales entidades causantes, la patología benigna prostática y la estenosis de uretra; es decir, una obstrucción urinaria crónica y baja, a diferencia de lo que ocurre en los Servicios de Urgencias donde las patologías más frecuentemente atendidas son las UO altas, preferentemente secundarias a litiasis.

El alto porcentaje de casos de pacientes con UO y SG de este trabajo podría justificarse con el hecho de que el 15,38% de los pacientes ( $n = 10$ ) eran *portadores de CE* en las vías urinarias. Existen pocas publicaciones que analicen las infecciones relacionadas con los catéteres en el tracto urinario superior. La mayoría de ellas analizan la colonización bacteriana y la prevalencia de BA en pacientes con catéteres de doble “J”, especialmente después de una cirugía de litiasis o de transplante renal (70). Lo que sí está en auge, son los estudios basados en la relación existente entre las IU y la *hiperplasia urotelial* secundaria al uso de los catéteres. A mayor hiperplasia urotelial, mayor riesgo de IU y obstrucción de los mismos (244). Existen otras causas que favorecen las IU en los portadores de cuerpos extraños como son: la *pérdida de integridad* del urotelio que favorece la *adhesión bacteriana* (245), la obstrucción de dichos dispositivos, la colonización bacteriana durante su colocación (246), de ahí la utilidad del control estricto de la esterilidad de la orina previa a su colocación, y la disminución del flujo urinario (247).

A las comorbilidades sistémicas, hay que añadir los **antecedentes urológicos** que sí obtuvieron significación estadística de ser un marcador de riesgo de SG, entre los que destaca la *intervención quirúrgica* de las vías urinarias. Este hecho es diferente en las series de *Badía y Ardila et al.*, donde aunque un gran porcentaje de pacientes presentaban antecedentes de otros episodios de obstrucción urinaria y/o intervención quirúrgica de las vías urinarias, este hecho no fue significativo de padecer SG.

Respecto a las **características del cuadro clínico**, las variables que constituyeron un factor de riesgo con significación estadística de SG, fueron la *obstrucción urinaria completa* y/o que el origen de la obstrucción fuera un *cáncer de estirpe urológica*. El único trabajo “similar al nuestro”, fue el realizado por el Servicio de Cuidados Críticos del Hospital Universitario Arnau de Vilanova en Lleida, quienes no hallaron ninguna variable urológica relacionada con las características del cuadro obstructivo que se relacionara con el hecho de padecer una SG (9).

Aunque no hemos encontrado bibliografía al respecto, es lógico pensar que una UO completa condiciona mayor riesgo de evolucionar a SG que la UO incompleta. Ya que por una parte, el acúmulo de orina en el aparato urinario superior, favorece la *proliferación bacteriana* y por ello la infección, y por otro, la *elevación de la presión intrapélvica*, dificulta la llegada de fármacos al riñón (42). El acúmulo intravesical de orina que se genera en una UO baja, condiciona un residuo postmiccional elevado que favorece la sobreinfección bacteriana (14),(33),(48). Además, el tratamiento urgente de una obstrucción urinaria baja completa es *más agresivo* que el de una incompleta, al no poderse sobrepasar el obstáculo, y ser necesario la colocación de una talla suprapúbica en lugar de una sonda endovesical. A esto hay que añadir, que en las UO completas unilaterales, podemos obtener *falsos negativos en los cultivos de orina*, ya que la diuresis obtenida procede de la orina situada por debajo del obstáculo, y por lo tanto no suele presentar infección.

Cuando la obstrucción se perpetúa y prolonga en el tiempo, las **consecuencias** empeoran al ir agotándose los mecanismos de adaptación. El aumento de presión mantenida en el uréter condiciona una disminución de la tensión de sus paredes provocándose una hidronefrosis (49) y un paso retrógrado del filtrado glomerular al intersticio y al espacio perirrenal, con translocación de orina y bacterias al sistema vascular. Todo ello da lugar a una *disminución de la diuresis*, con una orina a su vez más diluida y a un aumento paralelo en sangre de creatinina, urea, potasio y acidosis metabólica con las consecuencias sistémicas que ello conlleva. Todos estos eventos han quedado reflejados en nuestra serie. Cuando finalmente se agotan los mecanismos de adaptación, disminuye el FGR y se produce una fibrosis intersticial con disminución y destrucción del parénquima renal viable entrando en IRC (7),(9),(14),(33), (51).

Con este trabajo, se ha obtenido **tres variables características de SG en pacientes con UO** que se perpetúan a lo largo de todo el estudio. Estas variables analíticas son la neutrofilia (valorada como porcentaje de neutrófilos), la elevación de PCT y la disminución de bicarbonato, este último hallazgo es novedoso en la literatura.

El valor de la *neutrofilia (% de PMN)* como marcador de SG es bien conocido, y son muchos los trabajos que la describen, así como los existentes sobre sus proteínas de superficie o sobre los radicales libres derivados del metabolismo de los mismos.

La elevación de los neutrófilos en sangre es consecuencia de una estimulación de la médula ósea secundaria a los mediadores liberados por macrófagos, con la finalidad de producir diferentes sustancias (citoquinas, proteasas, radicales libres) capaces de destruir bacterias y desencadenamiento el SRIS (248),(249),(250).

A lo largo de los años se ha visto que el recuento aislado de leucocitos es de escasa utilidad clínica, pero que asociado a la combinación del número total de neutrófilos, del número de neutrófilos inmaduros y/o del cociente entre ambos, constituye un marcador de laboratorio muy útil para el diagnóstico de sepsis neonatal (251).

Lo mismo ocurre con la *PCT*, para muchos autores el mejor marcador de sepsis debido a una mejor sensibilidad y especificidad, un elevado valor predictivo tanto positivo como negativo, y a una mejor correlación entre sus niveles plasmáticos y la gravedad de la sepsis (165),(186),(187). Los niveles plasmático de *PCT* en condiciones normales son estables y prácticamente indetectables. Valores superiores a 2 ng/ml indican una SG y/o SS secundarias a bacterias (172),(174),(178). Este hecho queda reflejado en nuestro trabajo, donde los valores más elevados de *PCT* ocurrieron en los pacientes con cultivos de orina positivos, todos ellos a bacterias. Otra característica de la *PCT* es que su concentración plasmática es mayor en infecciones provocadas por bacterias Gram negativas (189). Nuevamente este hecho queda recogido en nuestra serie, ya que los pacientes con cultivos positivos a *St. Hominis* y *E. faecalis* (ambas bacterias Gram positivas) presentaron valores absolutos inferiores a los de las bacterias Gram negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonie...*).

Otra de las grandes ventajas de la *PCT* es su cinética, ya que presenta una rápida inducción ante el estímulo agresor (179), un pico máximo a las 8 - 24 horas del inicio de la agresión (180) y un aclaramiento a las 25 - 30 horas. Esta cinética tan favorable ofrece una buena correlación de los valores de *PCT* con la gravedad y la evolución clínica del cuadro infeccioso (164),(181). La disminución de al menos un 30% del valor inicial en las primeras 24 horas del inicio del tratamiento, indica que este es el adecuado y la infección está controlada (179). Además, constituye un marcador pronóstico, ya que niveles iniciales extremadamente altos se correlacionan con una mayor tasa de mortalidad (184). Del mismo modo, una elevación tardía puede presagiar un desenlace fatal (185). En nuestra serie, en un porcentaje elevado de pacientes se observó que el hecho de colocar un dispositivo de derivación urinaria, supuso un descenso importante de los valores de *PCT* en sangre en la siguiente analítica extraída, así como, una mejoría clínica evidente. Estos hallazgos abalan lo descrito por *Nieuwkoop et al.* (39) y *Julián Jimenez et al.* (169),(170) quienes concluyeron con sus trabajos que una *PCT* > 0,25 ng/ml debe hacer sospechar una PNA, y valores de *PCT* > 1 - 2 ng/ml, una bacteriemia y sepsis urológica.

Lo que sí es totalmente novedoso, y no hemos conseguido comparar con otros estudios, es el hecho de que la disminución en sangre venosa de *bicarbonato* en los tres intervalos de tiempo, constituye un biomarcador de SG.

Es lógico pensar que el  $\text{HCO}^{-3}$  en la SG disminuye como consecuencia de dos fenómenos. Por una parte, como intento compensatorio del organismo hacia la homeóstasis en las situaciones de acidosis metabólica existente en la sepsis, secundaria a la elevación en sangre de ácido láctico (acidosis láctica) (252),(253); y por otra parte, como consecuencia del daño del parénquima renal (alteración del túbulo conterneado proximal), que condiciona una disminución de la reabsorción renal de bicarbonato con la paralela disminución de sus niveles en sangre (50). Ambos fenómenos suponen una disminución del pH sanguíneo (acidosis metabólica) típica de los estados sépticos. Este fenómeno fisiopatológico es bien conocido, sin embargo no existe evidencia científica al respecto, aunque es cierto, que la serie de *Ardila et al.*, evalúa en ocho de sus pacientes, mediante una gasometría venosa el bicarbonato, estando este disminuido en cinco de ellos, aunque sin asociarlo a SG (218).

Por otra parte, y siempre que el organismo funcione con normalidad, en las etapas iniciales de una acidosis metabólica, este intentará restablecer el pH normal. Esta compensación ocurre a los pocos minutos y se realiza a expensas de una aceleración de la frecuencia respiratoria (taquipnea), disminuyendo un 1 mmHg de  $\text{pCO}_2$  por cada 1 mmol de  $\text{HCO}^{-3}$  (252). Como consecuencia al aumento de la frecuencia respiratoria se produce en sangre un aumento de la  $\text{pO}_2$  y una disminución de  $\text{pCO}_2$  (253). Este fenómeno compensatorio, queda registrado en nuestro trabajo donde el 26,15% de los pacientes presentaba taquipnea en su valoración inicial en urgencias (aunque no fue un factor de riesgo con significación estadística de SG), y donde la hipocapnia, al momento inicial y a las 48 horas, constituyeron un test diagnóstico de SG (AUROC de 0,779 y 0,742 a las 0 y 48 horas, respectivamente).

Este hallazgo resulta novedoso, ya que aunque *Ardila et al.*, realizan una gasometría venosa a ocho de sus pacientes y en cinco de ellos existe hipocapnia, este hecho es meramente descriptivo (218). Por tanto la asociación existente entre la hipocapnia y la SG constituye una herramienta novedosa y útil que habrá que estudiar más detenidamente en sucesivos trabajos.

Otro hallazgo inédito obtenido con esta tesis doctoral, es el descubrimiento de que la asociación de los niveles en sangre de lactato y potasio, al momento del ingreso, constituyen un buen **test diagnóstico de SG**, que permite predecir con una buena sensibilidad y especificidad, aquellos casos de pacientes con UO que se van a complicar con una SG (AUROC: 0,80). Este test combina los niveles elevados en sangre de ácido láctico (por su parte marcador de sepsis altamente conocido y además demostrado en este trabajo) con los valores elevados de potasio en sangre (hasta entonces marcador desconocido de SG).

Este hallazgo es de gran importancia ya que, tras la valoración inicial por el especialista, con una herramienta simple, barata y fácilmente reproducible como es una analítica de sangre, podríamos conocer con tan solo dos variables (niveles de ácido láctico y de potasio) aquellos pacientes con UO que presentan riesgo de complicarse con SG a lo largo de su evolución. Con este sistema, podríamos hacer una estratificación precoz de los pacientes con UO en función del riesgo a complicarse con una SG, y mejorar así la rentabilidad de los recursos sociosanitarios. Aquellos pacientes que presentasen mayor tendencia a complicarse con una SG, serían observados más detenidamente e incluso sometidos a un tratamiento quirúrgico precoz. En cambio, aquellos pacientes con escasa tendencia a la SG podrían ser tratados con una actitud más conservadora, difiriendo la cirugía solo a los casos en que fracasase el tratamiento médico.

De la misma manera que ocurría con el bicarbonato o la  $pCO_2$ , no hemos encontrado ningún trabajo que asocie el nivel de  $K^+$  *en sangre* en el momento inicial de la agresión con el hecho de padecer una SG. Creemos que este hallazgo sería secundario a la agresión inicial del túbulo proximal de la nefrona, ya que una vez instaurada la obstrucción urinaria si esta se perpetúa en el tiempo aparece una IRA y con ello una elevación en sangre de los niveles de potasio, junto a los de urea y creatinina.

Nuestro trabajo presenta varias **limitaciones**. La primera, viene condicionada por el pequeño *tamaño muestral*, y el hecho de haberse realizado *exclusivamente en un único centro* hospitalario, por lo que las características socio - demográficas son similares, y por tanto, los datos no son generalizables a otros Servicios de Urología.

En segundo lugar, *no existe una clara homogenización en los criterios terapéuticos*, ya que aunque el Médico Interno Residente de guardia que valora inicialmente el enfermo, es siempre el mismo, el Licenciado Especialista en Urología de guardia localizada, y por tanto, responsable último del paciente; así como el médico responsable durante la hospitalización del enfermo, no fuera siempre el mismo, hizo que tanto los criterios de ingreso y preferencias de tratamiento variaran, sin existir una clara homogenización en el momento de la derivación urinaria y en la técnica desarrollada, basándose en la mayoría de los casos, en decisiones fundamentadas en la experiencia clínica y preferencia personal de cada profesional, siguiendo siempre las Guías Europeas de Urología (Guidelines).

Como tercera limitación, tenemos que destacar que cuando se comenzó el estudio y por tanto la pertinente recogida de datos de los pacientes (marzo del 2.013 - marzo del 2.015), las definiciones vigentes (Sepsis - 2) sobre la sepsis eran las aceptadas en la Segunda Conferencia de Consenso, que diferenciaban a los pacientes en función de la gravedad del cuadro en SIRS, sepsis, SG y SS. El tratamiento y la actitud a seguir de esta patología ha sido constantemente actualizado a lo largo de los años, siendo la última versión publicada del año 2.012, y recogida en las *Guías Internacionales de la "Campaña para sobrevivir a la sepsis"* (105),(107),(118),(119),

(120),(121). Sin embargo, en la actualidad *los criterios propuestos, aunque todavía no aceptados oficialmente*, son los planteados en la Tercera Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis realizada a principios del año 2.016 (Sepsis - 3), y a partir de la cual, se recomienda la desaparición del término de Sepsis Grave y SIRS con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz de los pacientes con sepsis de forma inequívoca (143),(144),(145). Es decir, los pacientes considerados en nuestro trabajo como pacientes con SG (según los criterios Sepsis - 2) son perfectamente superponibles a lo que en la actualidad entenderíamos como pacientes con sepsis según los criterios Sepsis - 3 (tan sólo uno de los pacientes presentaría criterios de SS).

Por otra parte, cuando se diseñó el estudio se decidió que fuera de carácter prospectivo, con lo cual los datos seleccionados, eran recogidos en cada intervalo de tiempo establecido, con la posterior clasificación de cada paciente según los criterios de la Sepsis - 2. La posibilidad de reagrupar a los pacientes a la hora del análisis de los resultados, siguiendo los actuales criterios (Sepsis - 3) se desestimó, ya que supondría cambiar la metodología del trabajo al convertirse en un estudio retrospectivo, y por otra parte, perdería potencia estadística. Además, otro inconveniente del estudio, es el hecho de prescindir de todas las variables que constituyen las escalas SOFA II y APACHE, para obtener una escala de gravedad íntegra. Sin mencionar el hecho, de que según la clasificación vigente que utiliza el SOFA es necesario la valoración neurológica mediante la escala Glasgow, y carecemos de ella, por lo que la modificación de la clasificación de los pacientes según los últimos criterios, solo podría realizarse mediante la manipulación de los resultados al inventarnos una escala Glasgow. Es decir, según la actual clasificación de sepsis (Sepsis - 3), 64 de nuestros pacientes serían clasificados como pacientes sépticos, por lo que la aparición de esta nueva categorización, no invalidaría los resultados obtenidos con nuestro trabajo.

Por el contrario, el análisis de un periodo prolongado de ingreso nos ha permitido estimar la evolución y resultados de nuestra práctica clínica así como detectar posibles áreas de mejora.

Con nuestro estudio *no hemos podido demostrar un descenso de la SG con una derivación urinaria precoz*, ya que en muchos casos, el propio hecho de la manipulación generaría unos criterios clínicos y analíticos concordantes con los antiguos criterios de SG. Lo que sí hemos demostrado, es que la evolución de los pacientes con SG secundaria a obstrucción urinaria, generalmente tiene una *resolución rápida y favorable* en comparación con otros focos de sepsis, y que esta mejoría es evidente sobre todo analíticamente, con una normalización de la misma a veces con menos de 12 horas de evolución.

Como conclusión podemos decir que la determinación de los factores de riesgo, el seguimiento de sus constantes basales (*diuresis, frecuencia cardiaca, temperatura corporal*) y las modificaciones de las variables analíticas de manera periódica (*leucocitos, neutrófilos, potasio, PCT, ácido láctico, bicarbonato y pCO<sub>2</sub>*) son fundamentales para identificar precozmente a los pacientes con uropatía obstructiva subsidiarios de complicarse a SG.

Nuestros hallazgos pueden ser útiles en el futuro para conseguir *identificar precozmente* a los pacientes con riesgo de complicarse con una sepsis grave, y *establecer unas estrategias terapéuticas adecuadas* que solucionen las obstrucción urinaria para conseguir una disminución de la morbi - mortalidad secundaria, así como el tiempo de hospitalización y la disminución paralela de los recursos sanitarios.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**- VII. CONCLUSIONES –**

## 7.1. Conclusiones sobre la Uropatía Obstructiva

---

1. El prototipo de pacientes con uropatía obstructiva ingresados de manera urgente en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid corresponden preferentemente a *varones*. La *HTA* y *obesidad* fueron las comorbilidades más frecuentes. Más de la mitad de la población presenta entre sus antecedentes urológicos, cuadros previos de *episodios de uropatía obstructiva y/o intervenciones quirúrgicas del aparato urinario* y/o habían padecido algún tipo de *manipulación urológica* reciente.
2. La obstrucción urinaria es predominantemente *incompleta*, de localización *supravesical* y secundaria a un obstáculo *endoluminal*, preferentemente de *etiología litiásica*. La mayoría de los pacientes solicitaron atención médica *al menos tras 24 horas* del inicio del cuadro, siendo el *dolor cólico* refractario a la analgesia habitual, el motivo más frecuente.
3. A su llegada a Urgencias, la mayoría de los pacientes presentaban una exploración física anodina, se encontraban afebriles, y con tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria normales.
4. En cuanto a la analítica de sangre, la mayoría de los pacientes con uropatía obstructiva presentaban *leucocitosis*, *neutrofilia*, *elevación de los biomarcadores sépticos* como proteína C reactiva, procalcitonina y ácido láctico y leve insuficiencia renal aguda (elevación de potasio y creatinina).
5. En el análisis microbiológico casi el 80% de los cultivos de orina fueron negativos. El microorganismo que más frecuentemente creció fue *E. coli*.
6. En el 60% de los pacientes con uropatía obstructiva se realizó una derivación urinaria urgente (no programada), siendo el dispositivo más utilizado el catéter ureteral doble "J" y su colocación endoscópica la intervención más frecuente.

## 7.2. Conclusiones sobre la SG en la Uropatía Obstructiva

---

1. El 64,61% de las uropatías obstructivas ingresadas en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se complican en un periodo de 48 horas con una sepsis grave, siendo el momento más frecuente de su aparición a las 24 horas del ingreso hospitalario.
2. Existe un perfil analítico característico de sepsis grave mantenido en el tiempo que consiste en la elevación en sangre del porcentaje de neutrófilos, de procalcitonina y disminución de bicarbonato. Este último hallazgo es novedoso en el diagnóstico de sepsis.
3. La combinación de niveles *altos de lactato y potasio* en el momento inicial del ingreso permite predecir con una buena sensibilidad y especificidad los casos de uropatía obstructiva que se van a complicar con una sepsis grave (AUROC: 0,80).
4. La presencia de *cáncer es un factor de riesgo independiente* de mayor estancia hospitalaria.
5. Esta tesis doctoral demuestra que el uso de *parámetros sencillos y baratos* de la práctica clínica habitual es de gran ayuda para la identificación de pacientes con uropatía obstructiva y sepsis grave.

**- VIII. BIBLIOGRAFÍA -**

1. Schaeffer, A.J; Schaeffer, E.M; Wein, A.J; Partin, A.W; Kavoussi, L.R. *Infecciones Urinarias*. Campbell - Walsh Urología. 9ª. Buenos Aires: Panamericana; 2008. p. 223 - 303.
2. Garrido Abad, P; Rabadán Ruiz, M; Pereira Sanz, I. *Infecciones del tracto urinario*. Libro del Residente de Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 611 - 621.
3. Garner, JS; Jarvis, WR; Emori, TG; Horan, TC; Hughes, JM. *CDC definitions for nosocomial infections*. Am J Infect Control. 1988; 16 (3): 128 - 140.
4. Kollef, M.H; Napolitano, L.M; Solomkin, J.S; Wunderink, R.G; Bae, I.G; Fowler, V.G.; Balk, R.A; et al. *Health Care - Associated Infection (HAI): A Critical Appraisal of the Emerging Threat - Proceedings of the HAI Summit*. Clin Infect Dis. 2008; 47 (2): 55 - 99.
5. Laguna Álvarez, E; Ramírez Zambrana, A; *Infecciones Urinarias No Complicadas*. En: Libro del Residente de Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 621 - 637.
6. Stamm, W.E; Hooton, T.M. *Management of urinary tract infections in adults*. N Engl J Med. 1993; 329 (18): 1328 - 1324.
7. Durwood, N; Curtis Nickel, J; Martin Resnick, I. *Infecciones del tracto urinario complicadas*. En: Avances en infecciones y enfermedades inflamatorias del aparato urinario. Barcelona: Elsevier Masson; 2009. p. 13 - 23.
8. Christoph, F; Weikert, S; Müller, M; Miller, K; Schrader, M. *How septic is urosepsis? Clinical course of infected hydronephrosis and therapeutic strategies*. World J Urol. 2005; 23 (4): 243 - 247.
9. Badía, M; Serviá, L; Iglesias, S; Domingo, J; Gormaz, P, Vilanova, J, et al. *Factores predictores de mortalidad en la sepsis urinaria con obstrucción ureteral*. Med Intensiva. 2015; 39 (5): 290 - 297.
10. Melekos, MD; Naber, KG. *Complicated urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents. 2000; 15 (4): 247 - 256.
11. Gupta, K; Hooton, TM; Naber, KG; Wullt, B; Colgan, R; Miller, LG; Moran, GJ; Nicolle, LE; et al. *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011; 52 (5): e103 - 120.
12. Kalra, OP; Raizada, A. *Approach to a patient with urosepsis*. J Glob Infect Dis. 2009; 1 (1): 57 - 63.
13. Palou Redorta, J; Milán Rodríguez, F. *Cistitis no complicada en la mujer*. Disponible en: [http://www.aeu.es/UserFiles/Guia28\(1\).pdf](http://www.aeu.es/UserFiles/Guia28(1).pdf).
14. Villafuela Mateos, A; Padilla Nieva, J; Pertusa Peña, C. *Infecciones urinarias complicadas*. En: Libro del Residente De Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 637 - 649.

15. Foxman, B; Barlow, R; D'Arcy, H; Gillespie, B; Sobel, JD. *Urinary tract infection: self - reported incidence and associated costs*. Ann Epidemiol. 2000; 10 (8): 509 - 515.
16. Silmi, A; Redondo, E; Blázquez, J; Moreno, J; Gómez, A; Delgado, J.A, et al. *Clínica de las infecciones del tracto urinario superior*. En: Infecciones urinarias y shock séptico. Madrid: Clínicas Urológicas de la Complutense de Madrid.; 1997. p. 83 - 105.
17. García Ferrer, L; Primo, J; Escudero, JU; Ordoño Domínguez, F; Esteban, JM. *The use of renal ultrasound for adult acute pyelonephritis*. Arch Esp Urol. 2007; 60 (5): 519 - 524.
18. Scholes, D; Hooton, TM; Roberts, PL; Gupta, K; Stapleton, AE; Stamm, WE. *Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women*. Ann Intern Med. 2005; 142 (1): 20 - 27.
19. Lindsay E, Nicolle; Curtis Nickel, J; Martin Resnick, I. *Infección del tracto urinario no complicada en adultos, incluida la pielonefritis no complicada*. En: Avances en infecciones y enfermedades inflamatorias del aparato urinario. Barcelona: Elsevier Masson; 2009. p. 1-12.
20. Grabe, M; Bartoletti, R; Bjerklund Johansen, T; Köves, B; Pickard, R.S; Wagenlehner, B.W. *European Guidelines on Urological Infections*. European Association of Urology Guidelines. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>.
21. Cek, M; Naber, K; Stratchounski, L; Svendsen, M.V; Tenke, P. *Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments*. Eur Urol. 2007; 51 (4): 1100 - 1111; discussion 1112.
22. Nicolle, L.E; Bradley, S; Colgan, R; Rice, J.C; Schaeffer, A; Hooton, T.M. *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005; 40 (5): 643 - 654.
23. Maki, D.G; Tambyah, P.A; *Engineering out the risk for infection with urinary catheters*. Emerg Infect Dis. 2001; 7 (2): 342 - 347.
24. Foxman, B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. Am J Med. 2002; 113 Suppl 1A:5S - 13S.
25. Mazzulli T. *Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management*. J Urol. 2002; 168(4 Pt 2): 1720 - 1722.
26. Rüden, H; Gastmeier, P; Daschner, FD; Schumacher, M. *Nosocomial and community acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP)*. Infection. 1997; 25 (4): 199 - 202.
27. Nickel, J.C; Lee, J.C.; Grantmyre, J.E; Polygenis, D. *Natural history of urinary tract infection in a primary care environment in Canada*. Can J Urol. 2005; 12 (4): 2728 - 2737.

28. Andreu, A; Cacho, J; Coira, A. *Microbiological diagnosis of urinary tract infections*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (1): 52 - 57.
29. Bedate Núñez, M; Martín Martín, S; Díaz Romero, J.M; Pesquera Ortega, L; Soto Rodríguez, J.L; Cortiñas González, J.R. *ITU complicada y sepsis urológica*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
30. Andreu Domingo, A; Pigrau, C. *Patogenía de las infecciones del tracto urinario*. En: Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2013. p. 23 - 39.
31. Alós, J.I; Pigrau, C. *Epidemiología y etiología de la infección urinaria en adultos. Sensibilidad antimicrobiana de los principales uropatógenos y significado clínico de la resistencia*. En: Infección del Tracto urinario. Madrid: Salvat; p. 1 - 9.
32. Blanco Gómez, B; Pérez Fentes, D; García Freiere, C. *Derivación urinaria urgente*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
33. Elizalde Benito, Á; Úcar Terrén, A; Valdivia Uría, J.G. *Uropatía obstructiva*. En: Libro de Residentes de Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 175 - 196.
34. Díaz Sariego, M.E; Sariego Quintana, I.M; Díaz Macías, B; Véliz Santana, J. *Uropatía obstructiva alta. Aspectos clínicos epidemiológicos y terapéuticos*. *Multimed* 2015; 19 (6). Disponible: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/436>
35. Carballido Rodríguez, J.A; Suárez Fonseca, D; Sola Galarza, I; Olivier Gómez, C. *Síndrome obstructivo de la vía urinaria*. *Medicine*. 2007; 9 (83): 5.319 - 5.327.
36. Ballesteros Sampol, J.J. *Obstrucción Urinaria*. *Actas Urol Esp*. 2002; 26 (10): 715 - 730.
37. Vernon, M. Pais; Jack W. Strandhoy, Dean G. Assimios. *Fisiopatología de la obstrucción del tracto urinario*. En: Campbell - Walsh Urología. 9ª. Buenos Aires: Panamericana; 2008. p. 1195 - 1226.
38. Badía, M; Iglesias, S; Serviá, L; Domingo J, Gormaz P, Vilanova J, et al. *Factores predictores de mortalidad en la sepsis urinaria con obstrucción ureteral*. *Med Intensiva*. 2015; 39 (5): 290 - 297.
39. Van Nieuwkoop, C; Bonten, TN; Van't Wout, JW; Kuijper, EJ; Groeneveld, GH; Becker, MJ; Koster, T; Wattel - Louis, GH; Delfos, NM; Ablij, HC; Leyten, EM; Van Dissel, JT. *Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study*. *Critical Care*. 2010; 14(6): R206.
40. Yamamoto, Y; Fujita, K; Nakazawa, S; Hayashi, T; Tanigawa, G; Imamura, R; Hosomi, M; Wada, D; Fujimi, S; Yamaguchi, S. *Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi*. *BMC Urol*. 2012; 12: 4.
41. Hsu, CY; Fang, HC; Chou, KJ; Chen, CL; Lee, PT; Chung, HM. *The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis*. *Am J Med Sci*. 2006; 332 (4): 175 - 180.

42. Yoshimura, K; Utsunomiya, N; Ichioka, K; Ueda, N; Matsui, Y; Terai, A. *Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi*. J Urol. 2005; 173 (2): 458 - 462.
43. Lee, DG; Jeon, SH; Lee, CH; Lee, SJ; Kim, JI; Chang, SG. *Pyelonephritis: Clinical Characteristics and the Role of the Surgical Treatment*. J Korean Med Sci. 2009; 24 (2):296.
44. Wagenlehner, FM; Weidner, W; Naber, KG. *Optimal management of urosepsis from the urological perspective*. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30(5):390 - 397.
45. Wagenlehner, FM; Pilatz, A; Naber, KG; Weidner, W. *Therapeutic challenges of urosepsis*. Eur J Clin Invest. 2008; 38 Suppl 2: 45 - 49.
46. Chen, KC; Hung, SW; Seow, VK; Chong, CF; Wang, TL; Li, YC; Chang H. *The role of emergency ultrasound for evaluating acute pyelonephritis in the ED*. Am J Emerg Med. 2011; 29 (7): 721 - 724.
47. Ha, YE; Kang, CI; Joo, EJ; Park, SY; Kang, SJ; Wi, YM; Chung, DR; Peck, KR; Lee, NY; Song, JH. *Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis*. Scand J Infect Dis. 2011; 43 (8): 587 - 595.
48. Carvajal Buitrago, D.F; Guinda Sevillano, C.E; Arnaiz Esteban, J.F. *Uropatía obstructiva infravesical*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. En: Libro del Residente de Urología. Disponible en: <http://manual.aeu.es>.
49. Caravia Pubillones, I; Reyes Arencibia, R; de la Concepción Gómez, O; Alonso Rodríguez, L I. *Uropatía obstructiva*. Rev Cuba Cir. 1997; 36 (1): 40 - 46.
50. Server Pastor, G. *Uropatía obstructiva supravesical*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
51. Ruiz Rivas, M.E; Constanza Munar, A.C; Fernando López, C. *Principales causas de IRC en los pacientes que reciben terapia dialítica en la unidad renal fresenius medical care del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el Primer Semestre del 2006*. Disponible en: <https://contenidos.usco.edu.co/images/documentos/grados/T.G.Medicina/255.T.G-Manuel-Eduardo-Ruiz-Rivas,-Adriana-Constanza-Munar-Vega,-Carlos-Fernando-Lopez-2007.pdf>
52. Grasa, V; Lainez, N; Villafranca, E; V. *Manejo urgente de las complicaciones urológicas en el paciente tumoral*. An Sist Sanit Navar. 2004; 27: 125 - 135.
53. López de Alda, S. *Dolor lumbar y cólico nefrítico*. En: Libro del Residente de Urología. Disponible en: <http://manual.aeu.es>.
54. Türk, C; Knoll, T; Petrik, A; Skolarikos, A; Seitz, C. *European Guidelines on Urolithiasis*. European Association of Urology Guidelines. Disponible en: <https://uroweb.org/>.

55. Nicolau, C; Salvador, R; Artigas, J.M. *Manejo diagnóstico del cólico renal*. Radiología. 2015; 57 (2) 113 - 122.
56. Moreillo Vicente, L; Agusti Martínez, A; Hernández Millán, I. *Radiología Urológica*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
57. Niemann, T; Kollmann, T; Bongartz, G. *Diagnostic performance of low - dose CT for the detection of urolithiasis: a meta - analysis*. AJR Am J Roentgenol. 2008; 191 (2): 396 - 401.
58. Campos Hernández, J.P; Carazo Carazo, J.L; Requena Tapia, MªJ. *Hidronefrosis y ureterohidronefrosis orgánica y funcional*. En: Libro del Residente de Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 975 - 991.
59. Brown, Patricia D. *Management of urinary tract infections associated with nephrolithiasis*. Curr Infect Dis Rep. 2010; 12 (6): 450 - 454.
60. Guajardo Guajardo, J; García Belmon, D; Pelegrí Gabarro, J. *Drenajes y sondas*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
61. Ruz Saunlé, E; Cecchini Rosell, L. *Manejo de sondas y catéteres*. En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
62. Zumstein, V; Betschart, P; Albrich, WC; Buhmann, MT; Ren, Q; Schmid, HP; Abt, D. *Biofilm formation on ureteral stents - Incidence, clinical impact, and prevention*. Swiss Med Wkly.2017;1 47: w14408.
63. Vega Vega, A; García Alonso, D; García Alonso, C.J. *Evaluación de clínica y calidad de vida con catéteres ureterales de tipo doble pig-tail*. Actas Urol Esp. 2007; 31(7): 738 - 742.
64. Arrabal Polo, M.A; Noguerras Ocaña, M; Arrabal Martín, M; Merino Salas, S; Miján Ortiz, J.L; Zuluaga Gómez, A. *Calcificación gigante en extremo distal de stent ureteral*. Arch Esp Urol Ed Impresa. 2010; 63 (10): 873 - 876.
65. Calandra, T; Cohen, J; *International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit*. Crit Care Med. 2005; 33 (7): 1538 - 1548.
66. Pearle, MS; Pierce, HL; Miller, GL; Summa, JA; Mutz, JM; Petty, BA; Roehrborn, CG; Kryger, JV; Nakada, SY. *Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi*. J Urol. 1998; 160 (4): 1260 - 1264.
67. Watson, RA; Esposito, M; Richter, F; Irwin, RJ; Lang, EK. *Percutaneous nephrostomy as adjunct management in advanced upper urinary tract infection*. Urology.1999; 54 (2): 234 - 239.

68. Merino Salas, S; Valderrama Illana, P; Abad Menor, F; Moreno Nores, J; Lahoz García, C; González Torres, et al. *Derivación urinaria urgente por patología obstructiva intrínseca o extrínseca de la vía urinaria. Stent ureteral versus Nefrostomía percutánea.* Actual Médica. 2014; 99 (791): 6 - 9.
69. Nishiguchi, S; Branch, J; Suganami, Y; Kitagawa, I; Tokuda, Y. *Effectiveness of early ureteric stenting for urosepsis associated with urinary tract calculi.* Intern Med Tokyo Jpn. 2014; 53(19): 2205 - 2210.
70. Lara Isla, A; Medina Polo, J; Alonso Isa, M; Benítez Sala, R; Sopeña Sutil, R; Justo Quintas, J; et al. *Urinary Infections in Patients with Catheters in the Upper Urinary Tract: Microbiological Study.* Urol Int. 2017; 98 (4): 442 - 448.
71. Hsu, L; Li, H; Pucheril, D; Hansen, M; Littleton, R; Peabody, J; Sammon, J. *Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction.* World J Nephrol. 2016; 5 (2):172 - 181.
72. Monsky, WL; Molloy, C; Jin, B; Nolan, T; Fernando, D; Loh, S; Li, CS. *Quality-of-life assessment after palliative interventions to manage malignant ureteral obstruction.* Cardiovasc Intervent Radiol. 2013; 36 (5): 1355 - 1363.
73. Farrell, TA; Hicks, ME. *A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients.* J Vasc Interv Radiol JVIR. 1997; 8 (5): 769 - 774.
74. Hausegger, K.A; Portugaller, H.R *Percutaneous nephrostomy and antegrade ureteral stenting: technique - indications - complications.* Eur Radiol. 2006; 16 (9): 2016 - 2030.
75. Li, A; Regalado, S. *Emergent Percutaneous Nephrostomy for the Diagnosis and Management of Pyonephrosis.* Semin Interv Radiol. 2012; 29 (03): 218 - 225.
76. Fumero Arteaga, S; Castro Díaz, D.M; Ródriguez Hernández, P. *Oliguria y anuria de origen urológico.* En: Libro del Residente de Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 133 - 145.
77. Raison, N; Ahmed, K; Brunckhorst, O; Dasgupta, P. *Alpha blockers in the management of ureteric lithiasis: A meta-analysis.* Int J Clin Pract. 2017; 71(1).
78. Geroulanos, S; Douka E.T. *Historical perspective of the word «sepsis».* Intensive Care Med. 2006; 32 (12): 2077.
79. Broughton, G; Janis, JE; Attinger, CE. *A brief history of wound care.* Plast Reconstr Surg. 2006; 117 (7 Suppl): 6S - 11S.
80. Breasted, J.H; *The Edwin Smith Surgical Papyrus, Volume 1: Hieroglyphic Transliteration, Translation, and Commentary.* The Oriental Institute of the University of Chicago. Disponible en: <https://oi.uchicago.edu/research/publications/oip/edwin-smith-surgical-papyrus-volume-1-hieroglyphic-transliteration>.

81. Vargas, A; López, M; Lillo, C; Vargas, M.J. *The Edwin Smith papyrus in the history of medicine*. Rev Médica Chile. 2012; 140 (10): 1357 - 1362.
82. Bishoy, M. *Surgery on Papyrus*. Student BMJ. 2004; 12: 338 - 339.
83. Hernández Botero, J.S. *Historical recount and epistemological analysis of the sepsis derived from wounds and its surgical control. From the papyrus of Edwin Smith to the «pus bonum et laudabile»*. Iatreia. 2009; 22 (3): 292 - 300.
84. Adams, F. *The genuine works of Hippocrates*. Vol. 1. 1985. Disponible en: [https://books.google.es/books?id=OqAEAAAAQAAJ&pg=PR3&hl=es&source=gbs\\_selected\\_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?id=OqAEAAAAQAAJ&pg=PR3&hl=es&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false)
85. Forrest, R.D. *Development of wound therapy from the Dark Ages to the present*. J R Soc Med. 1982; 75(4):268.
86. Abbas, A.K.; Lichtman, A.H; Pillai, Shiv. *Inmunología celular y molecular*. 7ª ed. Madrid: Elsevier Masson; 2012. 560 p.
87. Cinel, I; Dellinger, RP. *Advances in pathogenesis and management of sepsis*. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20 (4): 345 - 352.
88. Gabay, C; Kushner, I. *Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation*. N Engl J Med. 1999; 340 (6): 448 - 454.
89. Haggard, H. *El médico en la Historia*. Buenos Aires: Sudamericana, S.A.; 1947. 400 p.
90. Cardozo Blum, Y; Esterhai, J.L. *The history of the treatment of musculoskeletal infection*. Oper Tech Orthop. 2002; 12 (4): 226 - 231.
91. Thurston, AJ. *Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis*. Aust N Z J Surg. 2000; 70 (12): 855 - 861.
92. Pollak, Kurt. *Los discípulos de Hipócrates, una historia de la Medicina*. En: Enciclopedia General de la Cultura. Barcelona: Círculo de Lectores; 1970. p. 285.
93. Rittirsch, D; Flierl, M.A; Ward, P.A. *Harmful molecular mechanisms in sepsis*. Nat Rev Immunol. 2008; 8 (10): 776 - 787.
94. Mejía, Orlando. *The new genetic paradigm and human nature: A perspective from reflexive and secular bio-ethics*. Acta Medica Colomb. 2005; 30 (2): 68 - 72.
95. Robinson, V. *La Medicina en la historia*. Buenos Aires: Ediciones del Tridente; 1947. 154 p.

96. Ramen, F. *Albucasis (Abu Al - Qasim Al-Zahrawi): Renowned Muslim Surgeon of the Tenth Century*. New York; 2006. 112 p.
97. Paget, S. *Ambroise Pare and his times 1510 to 1590. Whitefish (Montana)*. Kessinger Publishing; 2005. 380 p.
98. De Costa, C.M. *The contagiousness of childbed fever": a short history of puerperal sepsis and its treatment*. Med J Aust. 2002; 668 - 671.
99. Awais Shuja. *History of antiseptic surgery. Journey to clean surgery*. Indep Rev. 2013; 15 (10-12): 397 - 401.
100. Baron, RM; Baron, MJ; Perrella, MA. *Pathobiology of Sepsis: Are We Still Asking the Same Questions?* Am J Respir Cell Mol Biol. 2006; 34 (2): 129 - 134.
101. Miranda C, M; Navarrete T, Luz. *Semmelweis and his outstanding contribution to Medicine: Washing hands saves lives*. Rev Chil Infectol. 2008; 25 (1): 54 - 57.
102. Pitt, D; Aubin, J.M; *Joseph Lister: father of modern surgery*. Can J Surg. 2012; 55 (5): E8 - 9.
103. Lois N. Magner. *A History of Infectious Diseases and the Microbial World (Healing Society: Disease, Medicine, and History)*. Vol. 1. New York: Praeger Publishers; 2009. 260 p.
104. Rosengart, MR. *Landmarks and Legends*. Surg Clin North Am. 2006; 86 (6): 1305 - 1321.
105. Briceño, I. *Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos*. MEDICRIT Rev Med Interna Med Critic. 2005; 2 (8): 164 - 178.
106. Bone, R.C; Balk, R.A; Cerra, F.B; Dellinger, R.P; Fein, A.M; Knaus, W.A; Schein, R.M; Sibbald, WJ. *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis*. Chest. 1992; 10 (6): 1644 - 1655.
107. Levy, M.M; Fink, M.P; Marshall, J.C; Abraham, E; Angus, D; Cook, D; Cohen, J; Opal, S.M; Vincent, JL. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med. 2003; 29 (4): 530 - 538.
108. Levy, M.M; Fink, M.P; Marshall, J.C; Abraham, E; Angus, D; Cook, D; Cohen, J; Opal, S.M; Vincent, JL. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med. 2003; 31 (4): 1250 - 1256.
109. Arriagada, S.D; Díaz, R.F; Donoso, F.A; Cruces, R.P. *PIRO classification in pediatric severe sepsis and septic shock: a new model for staging and its potential usefulness in prognoses*. Rev Chilena Infectol. 2010; 27 (1): 17 - 23.

110. Herwald, H; Egesten, A; Balk, R.H; *Roger C. Bone; MD and the Evolving Paradigms of Sepsis*. En: *Contributions to Microbiology* [Internet]. Basel: KARGER; 2011. p. 1 - 11. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000323970>
111. Denoix, P.X. *Enquete permanent dans les centres anticancereaux*. Bull Inst Nat Hyg. 1946; 1: 70 - 75.
112. Opal, SM. *Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (3 Suppl): S 55 - 60.
113. Namas, R; Zamora, R; Namas, R; An, G; Doyle, J; Dick, T.E; Jacono, FJ; Androulakis, IP; Nieman, GF; Chang, S; Billiar, TR; Kellum, JA; Angus, DC; Vodovotz, Y. *Sepsis: Something old, something new, and a systems view*. *J Crit Care*. 2012; 27 (3): 314. e 1 - 11.
114. Iraola Ferrer, M. *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico*. *Revista de las Ciencias de la Salud de Cienfuegos*. 2006; 11(No. Especial 1): 83 - 89.
115. Lombardo Vaillant, T.A; Soler Morejón, C.C; Tamargo Barbeitoll, T.O. *Sistemas de puntuación en sepsis. Scoring systems in sepsis*. *Rev Cub Med Mil*. 2012; 41 (4): 394 - 406.
116. No authors listed. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. *Crit Care Med*. 1992; 20 (6): 864 - 874.
117. León Gil, C; García - Castrillo Riesgo, L; Moya Mir, M; Artigas Raventós, A; Borges Sa M, Candel González, FJ; Chanovas Borrás, M; Ferrer Roca, R; et al. *Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments*. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2007; 31(7): 375 - 387.
118. Dellinger, R.P; Levy, M.M; Rhodes, A; Annane, D; Gerlach, H; Opal, S.M; et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. *Crit Care Med*. 2013; 41 (2): 580 - 637.
119. Dellinger, R.P; Levy, M.M; Rhodes, A; Annane, D; Gerlach, H; Opal, S.M; et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165 - 228.
120. Dellinger, R.P; Carlet, J.M; Masur, H; Gerlach, H; Calandra, T; Cohen J; Gea - Banacloche J; et al.. *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (4): 536 - 555.
121. Dellinger, R.P; Carlet, J.M; Masur, H; Gerlach, H; Calandra, T; Cohen J; Gea - Banacloche J; et al. e. *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med*. 2004; 32 (3): 858 - 873.

122. Rhodes, A; Evans, L.E; Alhazzani, W; Levy, M.M; Antonelli, M; Ferrer, R; Kumar, A; et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Crit Care Med. 2017; 45 (3): 486 - 552.
123. Rhodes, A; Evans, L.E; Alhazzani, W; Levy, M.M; Antonelli, M; Ferrer, R; Kumar, A; et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med. 2017; 43 (3): 304 - 377.
124. Iñigo, J; Sendra, JM; Díaz, R; Bouza, C; Sarría Santamera, A. *Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study*. Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias. 2006; 30 (5): 197 - 203.
125. Lamsfus Prieto, J.Á; de Castro Fernández, R; Hernández García, A.M; Marcano Ródriguez, G. *Prognostic value of gasometric parameters of carbon dioxide in resuscitation of septic patients. A bibliography review*. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2016; 63 (4): 220 - 230.
126. Sagy, M; Al - Qaqa, Y; Kim, P. *Definitions and pathophysiology of sepsis*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2013; 43(10): 260 - 263.
127. Charalampos, P; Vincent, J.L.C. *Sepsis biomarkers: a review*. Crit Care Lond Engl. 2010; 14 (1): R15.
128. Zambon, M; Ceola, M; Almeida de Castro, R; Gullo, A; Vincent, Jean - Louis. *Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster*. J Crit Care. 2008; 23 (4): 455 - 460.
129. Kumar, A, Roberts, D; Wood, K.E; Light, B; Parrillo, J.E; Sharma, S; et al. *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med. 2006; 34 (6): 1589 - 1596.
130. Cerro, L; Valencia, J; Calle, P; León, A; Jaimes, F. *Validación de las escalas de APACHE II y SOFA en 2 cohortes de pacientes con sospecha de infección y sepsis, no ingresados en unidades de cuidados críticos*. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2014; 61 (3):125 - 132.
131. Olsson, T; Terent, A; Lind, L. *Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients*. J Intern Med. 2004; 255 (5): 579 - 587.
132. Calle, P; Cerro, L; Valencia, J; Jaimes, F. *Usefulness of Severity Scores in Patients with Suspected Infection in the Emergency Department: A Systematic Review*. J Emerg Med. 2012; 42 (4): 379 - 391.
133. Vincent, JL; Moreno, R; Takala, J; Willatts, S; De Mendonça, A; Bruining, H; et al. *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med. 1996; 22 (7): 707 - 710.
134. Knaus, W.A; Draper, E.A; Wagner D.P; Zimmerman, J.E. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med. 1985; 13 (10): 818 - 829.

135. Knaus, W.A; Wagner, D.P; Draper, E.A; Zimmerman, J.E; Bergner, M; Bastos, P.G; et al. *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults.* Chest. 1991; 100 (6): 1619 - 1636.
136. Zimmerman, J.E; Kramer, A.A, McNair, D.S, Malila, F.M. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients.* Crit Care Med. 2006; 34 (5): 1297 - 1310.
137. Le Gall, J.R; Loirat, P; Alperovitch, A; Glaser, P; Granthil, C; Mathieu, D; Mercier, P; et al. *A simplified acute physiology score for ICU patients.* Crit Care Med. 1984; 12 (11): 975 - 977.
138. Le Gall, J.R; Lemeshow, S; Saulnier, F. *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.* JAMA.1993; 270 (24): 2957 - 2963.
139. Lemeshow, S; Teres, D; Klar, J; Avrunin, J.S; Gehlbach, S.H; Rapoport, J. *Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients.* JAMA. 1993; 270 (20): 2478 - 2486.
140. Metnitz, PG; Lang, T; Valentin, A; Steltzer, H; Krenn, C.G; Le Gall, J.R. *Evaluation of the logistic organ dysfunction system for the assessment of organ dysfunction and mortality in critically ill patients.* Intensive Care Med. 2001; 27 (6): 992 - 998.
141. Marshall, J.C; Cook, D.J; Christou, NV; Bernard, G.R; Sprung, C.L; Sibbald, W.J. *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.* Crit Care Med. 1995; 23 (10): 1638 - 1652.
142. Peres Bota, D; Mélot, C; Lopes Ferreira, F; Vincent, J.L. *Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients.* Crit Care Med. 2003; 31 (11): 2579 - 2584.
143. Singer, M; Deutschman, C.S; Seymour, C.W; Shankar-Hari, M; Annane, D; Bauer, M; Bellomo, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA.2016; 315 (8): 801 - 810.
144. Seymour, C.W; Liu, V.X, Iwashyna, T.J; Brunkhorst, F.M; Rea, T.D; Scherag, A; Rubenfeld G, et al. *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis - 3).* JAMA. 2016; 315 (8): 762 - 774.
145. Shankar - Hari, M; Phillips, G.S; Levy, M.L; Seymour, C.W; Liu, V.X; Deutschman, C.S; Angus, D.C; et al. *Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis - 3).* JAMA. 2016; 315 (8): 775 - 787.
146. Churpek Matthew, M; Zdravetz Frank, J; Winslow, C; Howell, M.D; Dana, P. Edelson. *Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients.* Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192 (8): 958 - 964.

147. Kaukonen, KM; Bailey, M; Pilcher, D; Cooper, D.J; Bellomo, R. *Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis*. N Engl J Med. 2015; 372 (17):1629 -38.
148. Vincent, JL; de Mendonça, A; Cantraine, F; Moreno, R; Takala, J; Suter, PM; et al. *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine*. Crit Care Med.1998; 26 (11):1793 - 1800.
149. Miguel Bayarri, A; Casanoves Laparra, E.B; Pallás Beneyto, L; Sancho Chinesta, S; Martin Osorio, L.F.; Tormo Calandín, C; Bautista Rentero, D. *Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave*. Med Intensiva. 2012; 36(8): 556 - 562.
150. Reinhart, K; Meisner, M; Brunkhorst, F. *Markers for sepsis diagnosis: what is useful?* Crit Care Clin. 2006; 22 (3): 503 - 519, ix-x.
151. Guidet, B; Aegerter, P; Gauzit, R; Meshaka, P; Dreyfuss, D. *Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis*. Chest. 2005; 127 (3): 942 - 951.
152. Castellanos Ortega, A; Suberviola, B; García Astudillo, L.A; Holanda, M.S; Ortiz, F; Llorca, J; Delgado Rodríguez, M. *Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study*. Crit Care Med. 2010; 38 (4): 1036 - 1043.
153. Why is it important to speed up Sepsis Diagnosis? Disponible en: <http://lumibyte.eu/medical/sepsis-diagnosis/>.
154. Schuetz, P; Christ Crain, M; Müller, B. *Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections*. Curr Opin Crit Care. 2007; 13 (5): 578 - 585.
155. Vaschetto, R; Protti, A. *Biomarkers of sepsis in long-term critically ill patients*. Minerva Anesthesiol. 2010; 76 (10): 771 - 772.
156. Plascencia Zurita, L.A; Pizaña Dávila, A; Morales Camporredondo, I; Morales Camporredondo, I. *Procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en terapia intensiva*. Acta Médica Grupo Ángeles. 2011; 9 (1): 5 - 11.
157. Marshall, J.C; Reinhart, K. *Biomarkers of sepsis*. Crit Care Med. 2009; 37 (7): 2290 - 2298.
158. Biomarcadores para Uso Clínico. Disponible en: [http://icono.fecyt.es/informesypublicaciones/Documents/2010.Biomarcadores%20para%20Uso%20Cl%C3%ADnico-pub\\_98\\_d.pdf](http://icono.fecyt.es/informesypublicaciones/Documents/2010.Biomarcadores%20para%20Uso%20Cl%C3%ADnico-pub_98_d.pdf).
159. Tillett, W.S; Francis T. *Serological Reactions in reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus*. J Exp Med. 1930; 52 (4): 561 - 171.

160. Yudkin, J.S; Stehouwer, C.D; Emeis, J.J; Coppack S.W. *C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19 (4): 972 - 978.
161. Salluh, JI; Póvoa, P. *Biomarkers as end points in clinical trials of severe sepsis: A garden of forking paths.* Crit Care Med. 2010; 38 (8):1749 - 1751.
162. Simon, L; Gauvin, F; Amre, DK; Saint - Louis, P; Lacroix, J. *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.* Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004; 39 (2): 206 - 217.
163. Póvoa, P. *C-reactive protein: a valuable marker of sepsis.* Intensive Care Med. 2002; (28): 235 - 243.
164. Luzzani, A; Polati, E; Dorizzi, R; Rungatscher, A; Pavan, R; Merlini, A. *Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis.* Crit Care Med. 2003; 31 (6): 1737 -1741.
165. Balci, C; Sungurtekin, H; Gürses, E; Sungurtekin, U; Kaptanoglu, B. *Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit.* Crit Care Lond Engl. 2003; 7 (1): 85 - 90.
166. Faix, JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci.2013; 50(1): 23 - 36.
167. Faix, James. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013; 50(1): 23 - 36.
168. Lavrentieva, A; Kontakiotis, T; Lazaridis, L; Tsotsolis, N; Koumis, J; Kyriazis G; Bitzani M. *Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis?* Burns. 2007; 33 (2): 189 - 194.
169. Julián Jiménez, A; Gutiérrez Martín, P; Lizcano Lizcano, A; López Guerrero, M.A; Barroso Manso, A; Heredero Gálvez, E. *Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en las infecciones del tracto urinario en el servicio de urgencias.* Actas Urol Esp. 2015; 39 (8): 502 - 510.
170. Julián Jiménez, A; Candel González, FJ; González Del Castillo, J. *Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias.* Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2014; 32 (3):177 - 190.
171. Chiesa, C; Pacifico, L; Osborn, J.F; Bonci, E; Hofer, N; Resch, B. *Early Onset Neonatal Sepsis: Still Room for Improvement in Procalcitonin Diagnostic Accuracy Studies.* Medicine (Baltimore). 2015; 94 (30): e1230.
172. Lipińska Gediga, M; Mierzchała Pasierb, M; Durek, G; *Procalcitonin kinetics - prognostic and diagnostic significance in septic patients.* Arch Med Sci AMS. 2016; 12 (1):112 - 119.
173. Hatzistilianou, M. *Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections.* ScientificWorldJournal. 2010; 10: 1941 - 1946.

174. Becker, KL; Snider, R; Nylén, ES. *Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations*. Crit Care Med. 2008; 36 (3): 941 - 952.
175. Chastre, J; Luyt, C.E; Trouillet, J.L; Combes, A. *New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia*. Curr Opin Crit Care. 2006; 12 (5): 446 - 451.
176. Nijsten, M.W; Olinga, P; The TH; de Vries, EG; Koops, HS; Groothuis, GM; Limburg, PC; ten Duis, HJ; Moshage, H; Hoekstra, HJ; Bijzet, J; Zwaveling, JH. *Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro*. Crit Care Med. 2000; 28 (2):458 - 461.
177. Christ - Crain, M; Müller, B. *Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators*. Eur Respir J. 2007; 30 (3): 556 - 573.
178. Meisner M. *Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin*. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2002; 323 (1 - 2): 17 - 29.
179. Harbarth, S, Holeckova, K; Froidevaux, C; Pittet, D; Ricou, B; Grau, G.E; Vadas, L; Pugin, J; Geneva Sepsis Network. *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164 (3): 396 - 402.
180. Reinhart, K; Carlet, J. *Procalcitonin a new marker of severe infection and sepsis*. Intensive Care Med. 2000; 26 Suppl 2: S145.
181. de Kruif, M.D; Limper, M; Gerritsen, H; Spek, C.A; Brandjes, D.P; Ten Cate, H; Bossuyt, P.M; Reitsma, P.H; van Gorp, EC. *Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department*. Crit Care Med. 2010; 38 (2): 457 - 763.
182. Hatzistilianou, M; Rekleity, A; Athanassiadou, F; DeLutiis, MA; Conti, P; Catriu, D. *Serial procalcitonin responses in infection of children with secondary immunodeficiency*. Clin Investig Med Médecine Clin Exp. 2007; 30 (2): E 75 - 85.
183. Hatzistilianou, M; Rekliti, A; Athanassiadou, F; Catriu, D. *Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia*. Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al. 2010; 59 (5): 339 - 347.
184. Oberhoffer, M; Vogelsang, H; Russwurm, S; Hartung, T; Reinhart, K. *Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis*. Clin Chem Lab Med. 1999; 37 (3): 363 - 368.
185. Schröder, J; Staubach, KH; Zabel, P; Stüber, F; Kremer, B. *Procalcitonin as a marker of severity in septic shock*. Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir. 1999; 384 (1): 33 - 38.
186. Schmidt, S; Windgassen, M; Nofer, J.R; Pfeiffer, H; Ribbecke, S; Schmeling, A. *Procalcitonin as a postmortem sepsis marker. A comparison of the validity of results obtained from blood serum, aqueous humour and cerebrospinal fluid*. Int J Legal Med. 2015; 129 (1): 117 - 123.

187. Müller, B; Becker, K.L; Schächinger, H; Rickenbacher, P.R; Huber, P.R; Zimmerli, W; Ritz R. *Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit*. Crit Care Med. 2000; 28 (4): 977 - 983.
188. Mitaka, C. *Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome*. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2005; 351 (1-2): 17 - 29.
189. Charles, P.E; Ladoire, S; Aho, S; Quenot, J.P; Doise, J.M; Prin, S; Olsson, N.O; Blettery, B. *Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria*. BMC Infect Dis. 2008; 8: 38.
190. Perren, A; Cerutti, B; Lepori, M; Senn, V; Capelli, B; Duchini, F; Domenighetti, G. *Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia*. Infection. 2008; 36 (2): 163 - 166.
191. Andersen, L.W; Mackenhauer, J; Roberts, J.C; Berg, K.M; Cocchi, M.N; Donnino, M.W. *Etiology and therapeutic approach to elevated lactate*. Mayo Clin Proc. 2013; 88 (10): 1127 -1140.
192. Cardinal Fernández, P.A; Olano, E; Acosta, C; Bertullo, H; Albornoz, H; Bagnulo, H. *Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva*. Med Intensiva. 2009; 33 (4): 166 - 170.
193. Kompanje, E.J; Jansen, T.C; van der Hoven, B; Bakker, J. *The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814 - 1869) in January 1843*. Intensive Care Med. 2007; 33 (11): 1967 - 1971.
194. De Backer, D. *Lactic acidosis*. Intensive Care Med. 2003; 29 (5): 699 - 702.
195. Stacpoole, P.W; Wright, E.C; Baumgartner, T.G; Bersin, R.M; Buchalter, S; Curry, S.H; Duncan, C; et al. *Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group*. Am J Med.1994; 97 (1): 47 - 54.
196. Mizock, B.A; Falk, J.L. *Lactic acidosis in critical illness*. Crit Care Med. 1992; 20 (1): 80 - 93.
197. Mizock, B.A. *Lactic acidosis*. Dis--Mon DM. 1989; 35 (4): 233 - 300.
198. Londoño, J; León, A.L; Rodríguez, F; Barrera, L; de la Rosa, G; Dennis, R; Dueñas, C; et al. *Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension*. Med Clínica. 2013; 141 (6): 246 - 251.
199. Revelly, J.P; Tappy, L; Martinez, A; Bollmann, M; Cayeux, M.C.; Berger, M.M; Chioléro, R.L. *Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock*. Crit Care Med. 2005; 33 (10): 2235 - 2240.
200. Levy, B. *Lactate and shock state: the metabolic view*. Curr Opin Crit Care. 2006; 12 (4): 315 - 321.

201. Kruse, J.A; Zaida, S.A.; Carlson, R.W. *Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease*. Am J Med.1987; 83 (1): 77 - 82.
202. Broder, G; Weil, M.H. *Excess Lactate: an index of reversibility of shock in human patients*. Science. 1964; 143(3613): 1457 - 1459.
203. Weil, M.H; Afifi, AA. *Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity of Acute Circulatory Failure (Shock)*. Circulation.1970; 41 (6): 989 - 1.001.
204. Shapiro, N.I; Howell, M.D; Talmor, D; Nathanson, L.A; Lisbon, A; Wolfe, R.E; Weiss, J.W. *Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection*. Ann Emerg Med. 2005; 45 (5): 524 - 528.
205. Vincent, J.L; Dufaye, P; Berré, J; Leeman, M; Degaute, J.P; Kahn, R.J. *Serial lactate determinations during circulatory shock*. Crit Care Med.1983; 11 (6): 449 - 451.
206. Embleton, N.D; Berrington, J.E; McGuire, W; Stewart, C.J; Cummings, S.P. *Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential*. Semin Fetal Neonatal Med. 2013; 18 (3): 143 - 149.
207. Martin, L; van Meegern, A; Doemming, S; Schuerholz, T. *Antimicrobial Peptides in Human Sepsis*. Front Immunol. 2015; 6: 404.
208. Drago Serrano, M.E. *Actividades antibacterianas de lactoferrina*. ENF INF MICROBIOL. 2006; 26 (2): 58 - 63.
209. Levay, P.F; Viljoen, M. *Lactoferrin: a general review*. Haematologica.1995; 80 (3): 252 - 267.
210. Dreger, N.M; Degener, S; Ahmad - Nejad, P; Wöbker, G; Roth, S. *Urosepsis: Etiology, Diagnosis, and Treatment*. Dtsch Ärztebl Int. 2015; 112 (49): 837 - 847; quiz 848.
211. Levy, M.M; Artigas, A; Phillips, G.S; Rhodes, A; Beale, R; Osborn, T; Vincent, J.L; Townsend, S; Lemeshow, S; Dellinger, R.P. *Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study*. Lancet Infect Dis.2012; 12 (12): 919 - 924.
212. Wagenlehner, FME; Lichtenstern, C; Rolfes, C; Mayer, K; Uhle, F; Weidner, W; Weigand, M.A. *Diagnosis and management for urosepsis*. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2013; 20 (10): 963 - 970.
213. Schmid, A; Burchardi, H; Clouth, J; Schneider, H. *Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany*. Eur J Health Econ. 2002; 3 (2): 77 - 82.
214. Hofmann, W. *Urosepsis and uroseptic shock*. Z Für Urol Nephrol.1990; 83 (6): 317 - 324.
215. Serniak, P.S; Denisov, V.K; Guba, G.B; Zakharov. V.V; Chernobrivtsev, P.A; Berko, E.M; Luneva AG; et al. *The diagnosis of urosepsis*. Urol Nefrol.1990; (4): 9 - 13.

216. OMS: Obesidad y sobrepeso WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
217. Enfermedad\_Renal\_Cronica\_2015.pdf. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad\\_Renal\\_Cronica\\_2015.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf)
218. Ardila, I.J; Mendez, J.L; Gutierrez, J.A. *Comportamiento Clínico - epidemiológico de la Uropatía Obstructiva en el Hospital Universitario de Neiva «Hernando Moncaleano Perdomo» 31 de enero 2004-31 diciembre 2004.* <https://contenidos.usco.edu.co/images/documentos/grados/T.G.Medicina/190.T.G>.
219. Curhan, G.C. *Epidemiology of Stone Disease.* Urol Clin North Am. 2007; 34 (3): 287 - 293.
220. Lieske, J.C; Peña de la Vega, L.S; Slezak, J.M; Bergstralh, E.J; Leibson, C.L; Ho, K.-L; Gettman, M.T. *Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update.* Kidney Int. 2006; 69 (4): 760 - 764.
221. Babjuk, M; Burger, M; Compérat, P; Mostafid, A.H; Van Rhijn, B.W.G; Shariat, S.F; Zigeuner, R. *European Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)* [Internet]. European Association of Urology Guidelines. 2017. Disponible en: <http://uroweb.org/>.
222. Miñana López, B. *Estudio epidemiológico de estimación de la incidencia anual de cáncer de vejiga en España 2.011 (EPICAV 2.011)* [Internet]. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/EpiCaV.pdf>.
223. Méndez Ramírez, S; García Rodríguez, J; Fernández Gómez, J. *Tumores de vejiga no músculo infiltrantes.* En: Libro del Residente de Urología. 2015. Disponible. <http://manual.aeu.es/>.
224. Andriole, G.L; Bettmann, M.A; Garnick MB; Richie, J.P. *Indwelling double - J ureteral stents for temporary and permanent urinary drainage: experience with 87 patients.* J Urol. 1984; 131 (2): 239 - 241.
225. Faúndes, A; Brícola - Filho, M; Pinto e Silva J.L. *Dilatation of the urinary tract during pregnancy: proposal of a curve of maximal caliceal diameter by gestational age.* Am J Obstet Gynecol.1998; 178 (5): 1.082 - 1.086.
226. Tenke, P; Köves, B; Nagy, K; Hultgren, S.J; Mendling, W; Wullt, B; Grabe, M; et al. *Update on biofilm infections in the urinary tract.* World J Urol. 2012; 30 (1): 51 - 57.
227. Morris, N.S; Stickler, D.J; McLean, R.J. *The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters.* World J Urol. 1999; 17 (6): 345 - 350.
228. Sánchez Martín, F.M; López Martínez, J.M; Kanashiro Azabache, A; Moncada, E; Angerri Feu, O; Millán Rodríguez, F; Villavicencio Mavrich, H. *Corynebacterium urealyticum: aumento de la incidencia de infección y uropatía incrustante.* Actas Urol Esp. 2015; 40 (2): 102 - 107.
229. Gallego, D; Beltrán Persiva, J; Pérez Mestre, M; Povo Martín, I.J; Miralles Aguado, J; Garau Perelló, C; Gimeno Argente, V; Bosquet Sanz, M; De Francia Valero, J.A. *Double J catheter migrated to the bladder and encrusted. Case report and bibliographic review.* Arch Esp Urol. 2012; 65 (2): 251 - 255.

230. El - Faqih, S.R; Shamsuddin, A.B; Chakrabarti, A; Atassi, R; Kardar, AH; Osman, M.K; Husain, I. *Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times*. J Urol. 1991; 146 (6): 1487 - 1491.
231. Vicente, J; Rosales, A; Laguna, M<sup>a</sup>P. *Stents y prótesis en urología*. Clínicas Urol Complut. 1995;(3): 389 - 423.
232. Hernández Fernández, C. *Stents en el sistema urinario*. Rev Clínica Esp. 2000; 200(5): 242 - 244.
233. Baena Díez, J.M; del Val García, J.L; Tomàs Pelegrina, J; Martínez Martínez, J.L; Martín Peñacoba, R; González Tejón, I; Raidó Quintana, E.M; et al. *Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria*. Rev Esp Cardiol.2005; 58 (4): 367 - 373.
234. Valdés, S; Rojo Martínez, G; Soriguer, F. *Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population*. Med Clin (Barc). 2007; 129 (9): 352 - 355.
235. Gonzalo Rodríguez, V. *Dolor urológico*. En: Libro del Residente de Urología. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007. p. 121 - 133.
236. Esquena, S; Millán Rodríguez, F; Sánchez Martín, F; Rousaud Barón, F; Marchant, H; Villavicencio Mavrich, H. *Cólico renal: Revisión de la literatura y evidencia científica*. Actas Urol Esp.2006; 30 (3): 268 - 280.
237. Prieto Chaparro, L; Resel Estévez, L. *El dolor urológico. Generalidades*. Clínicas Urológicas de la Complutense. 1996; 4: 93 - 107.
238. Berenguer, A; Mendez, S; Jimenez Cruz, J.F. *Anuria*. En: Tratado de Urología. Barcelona: Prous Editores; 1993. p. 397 - 415.
239. Reid, G; Denstedt, J.D; Kang, Y.S; Lam, D; Nause, C. *Microbial adhesion and biofilm formation on ureteral stents in vitro and in vivo*. J Urol. 1992; 148 (5): 1592 - 1594.
240. Farsi, H.M; Mosli, H.A; Al - Zemaity, M.F; Bahnassy, A.A; Álvarez, M. *Bacteriuria and colonization of double - pigtail ureteral stents: long - term experience with 237 patients*. J Endourol. 1995; 9 (6): 469 - 472.
241. Adamo, R; Saad, W.E; Brown, D.B. *Management of nephrostomy drains and ureteral stents*. Tech Vasc Interv Radiol. 2009; 12 (3): 193 - 204.
242. Song, Y; Fei, X; Song, Y. *Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stent in the management of gynecological malignancies*. Int J Gynecol Cancer 2012; 22 (4): 697 - 702.
243. Zapata Ospina, J.P. *Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune*. Iatreia. 2011; 24 (2): 179 - 190.
244. Morcillo, E; Sánchez Margallo, F.M; Serrano, Á; Pamplona, M. *Efectos de la colocación preventiva de un catéter ureteral doble «J» durante el tratamiento de la obstrucción ureteral con stents metálicos en modelo animal*. Arch Esp Urol. 2015; 68 (9): 701 - 709.

245. Birder, L.A.; de Groat, W.C. *Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction*. Nat Clin Pract Urol. 2007; 4 (1): 46 - 54.
246. Leveillee, R.J; Pinchuk, L; Wilson, G.J; Block, N.L. *A new self - expanding lined stent - graft in the dog ureter: radiological, gross, histopathological and scanning electron microscopic findings*. J Urol.1998; 160 (5): 1877 - 1882.
247. Hooton, T.M. *Pathogenesis of urinary tract infections: an update*. J Antimicrob Chemother. 2000; 46 Suppl A: 1 - 7.
248. Roca, B. Sepsis y síndromes relacionados. REV MED UNIV NAVARRA.2008; 54 (4): 3 - 14.
249. Reyes Gálvez, J.A; Gracida Mancilla, N.I; Enríquez Santos, D; Carrillo Esper, R. *Índice neutrófilos - linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal*. Med Int Méx. 2016; 32 (1): 41 - 47.
250. Wenisch, C; Fladerer, P; Patruta, S; Krause, R; Hörl, W. *Assessment of Neutrophil Function in Patients with Septic Shock: Comparison of Methods*. Clin Diagn Lab Immunol. 2001; 8 (1): 178 - 180.
251. Mesquita, M; Avalos, S; Godoy, L; Álvarez, E. *Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Predictive Value of the Complete Blood Count (CBC) in Neonatal Sepsis*. Pediatr (Asunción). 2001; 38 (1): 23 - 30.
252. Saínz Menéndez, B. *Alteraciones del equilibrio ácido básico*. Rev Cubana Cir [Internet]. 2006; 45(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v45n1/cir11106.pdf>.
253. Alcáraz Arroyo, R; Albalate Ramón, M; de Sequera Ortiz, P. *Fisiología del equilibrio ácido - base. Clasificación de las alteraciones del equilibrio ácido - base. Trastornos del metabolismo ácido - base*. Disponible: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-pdf-monografia-22>.

